

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490693 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.09.26

(22) Дата подачи заявки  
2022.09.08

(51) Int. Cl. *A61K 31/33* (2006.01)  
*A61K 31/395* (2006.01)  
*C07D 401/06* (2006.01)  
*C07D 401/14* (2006.01)  
*C07D 401/02* (2006.01)

(54) СПОСОБЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ СИНТЕЗА АДАГРАСИБА

(31) 63/242,370; 63/357,600

(32) 2021.09.09; 2022.06.30

(33) US

(86) PCT/US2022/042835

(87) WO 2023/039020 2023.03.16

(71) Заявитель:  
МИРАТИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.  
(US)

(72) Изобретатель:  
Скэттолин Томас, Чэнь Чэн,  
Гхарбаоуи Тауфик, Гань Юнхун,  
Ахматович Михаль, Снид Дэвид (US)

(74) Представитель:  
Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к улучшенным способам синтеза адаграсиба. В изобретении также предложены промежуточные соединения, используемые в предложенных способах синтеза.

A1

202490693

202490693

A1

## СПОСОБЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ СИНТЕЗА АДАГРАСИБА

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 [001] Настоящее изобретение относится к улучшенным способам синтеза адаграсиба.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

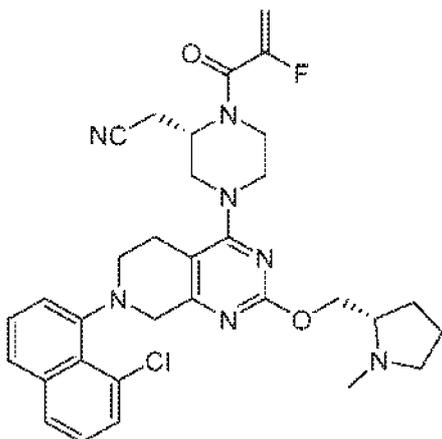
10 [002] Гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена 2 («KRas») представляет собой небольшую ГТФазу и является членом семейства онкогенов Ras. KRas служит молекулярным переключателем, который циклически переключается между неактивным (связанным с ГДФ) и активным (связанным с ГТФ) состояниями для передачи предшествующих клеточных сигналов, поступающих от нескольких тирозинкиназ, на последующие эффекторы каскада, регулирующие разнообразные процессы, включая пролиферацию клеток (например, см. Alamgeer et al., (2013) 15 *Current Opin Pharmacol.* 13:394-401).

[003] Роль активированного KRas в злокачественных образованиях была отмечена более тридцати лет назад (например, см. Der et al., (1982) *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 79 (11):3637-3640). Нарушенная экспрессия KRas составляет до 20% от всех случаев раковых заболеваний, а онкогенные мутации KRas, которые стабилизируют 20 связывание ГТФ и приводят к конститутивной активации KRas и последующей сигнальной системы, отмечаются в 25–30% случаев аденокарциномы легкого (например, см. Samatar and Poulikakos (2014) *Nat Rev Drug Disc* 13(12): 928-942 doi: 10.1038/nrd428). Однуклеотидные замены, которые вызывают миссенс-мутации в кодонах 12 и 13 первичной аминокислотной последовательности KRas, составляют 25 примерно 40% от указанных драйверных мутаций KRas при аденокарциноме легкого, причем трансверсия G12C является наиболее распространенной активирующей мутацией (например, см. Dogan et al., (2012) *Clin Cancer Res.* 18(22):6169-6177, опубликованную в сети Интернет 26 сентября 2012 г. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3265).

30 [004] Хорошо изученная роль KRas при злокачественных образованиях и обнаружение указанных распространенных мутаций KRas при разных типах опухолей сделали KRas крайне привлекательной мишенью для терапии рака в фармацевтической промышленности. Несмотря на ведущиеся в течение тридцати лет крупномасштабные исследовательские работы по разработке ингибиторов KRas 35 для лечения рака, ни один ингибитор KRas не продемонстрировал достаточную

безопасность и/или эффективность для получения одобрения регулирующими органами (например, см. McCormick (2015) Clin Cancer Res. 21 (8): 1797-1801).

[005] Соединение-ингибитор KRas G12C 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (также известное как MRTX849 и также известное как адаграсиб) имеет следующую структуру:



[006] Адаграсиб описан, например, в примере 478 заявки РСТ WO 2019/099524.

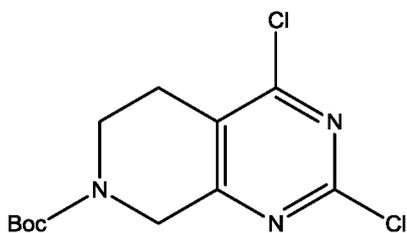
[007] Хотя в документе WO 2019/099524 описаны способы получения адаграсиба, в данной области техники существует потребность в улучшенных способах синтеза получения адаграсиба.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

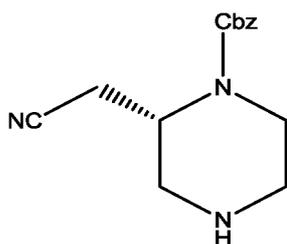
[008] В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает улучшенные способы получения адаграсиба.

[009] В одном аспекте в изобретении предложен способ синтеза адаграсиба, включающий стадию:

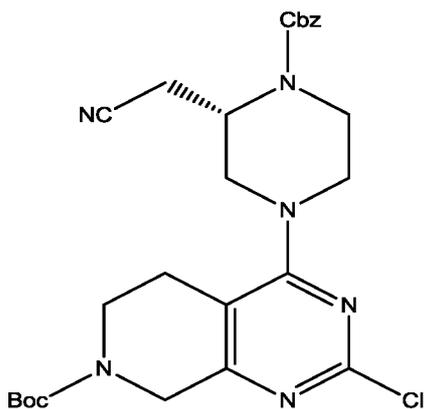
а) взаимодействие соединения следующей структуры:



20 со свободным основанием или солью соединения следующей структуры:

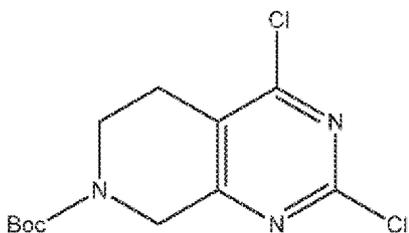


в присутствии полярного апротонного растворителя и основания для получения конечного соединения стадии (а) со следующей структурой:

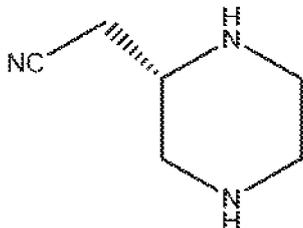


5 [0010] В качестве альтернативы стадии (а) способ изобретения включает стадию (а')

а') взаимодействие соединения следующей структуры:

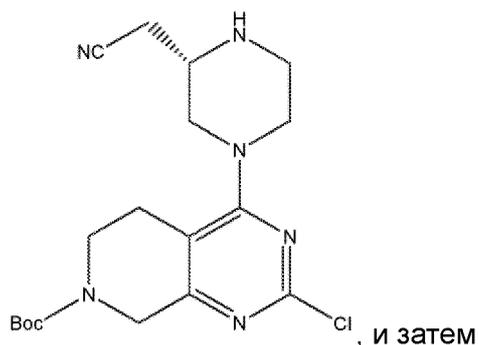


с соединением следующей структуры:

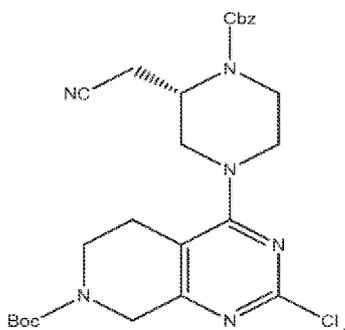


10

в присутствии полярного апротонного растворителя и основания для получения соединения следующей структуры:



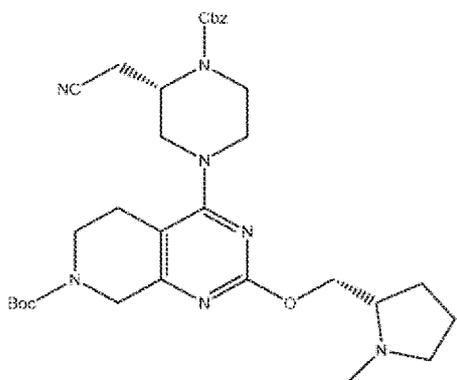
взаимодействие этого соединения с бензилхлорформиатом в присутствии карбоната натрия, метил-трет-бутилового эфира (МТБЕ) и воды для получения конечного соединения стадии (а') со следующей структурой:



5 [0011]

[0012] В одном аспекте способ изобретения дополнительно включает стадию (b):

10 b) взаимодействия конечного соединения стадии (a) или стадии (a') с (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанолом в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (b) со следующей структурой:

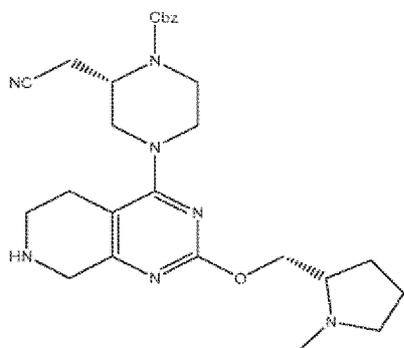


[0013] В другом аспекте способ изобретения дополнительно включает стадию (c):

15 c) взаимодействие конечного соединения стадии (b) с кислотой для удаления защитной группы Boc из конечного соединения стадии (b) для получения соли

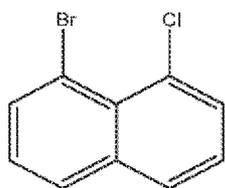
ЗАМЕНЯЩИЙ ЛИСТ

или свободного основания конечного соединения стадии (с) со следующей структурой:

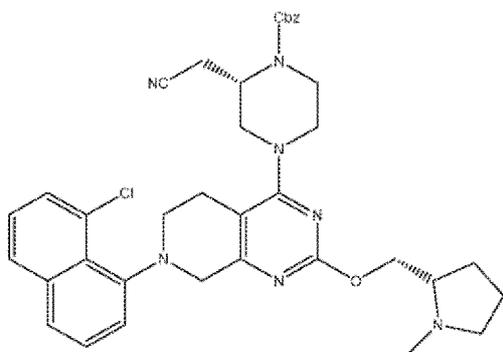


[0014] В одном аспекте способ изобретения дополнительно включает стадию (d):

- 5 d) взаимодействие соли или свободного основания конечного продукта стадии



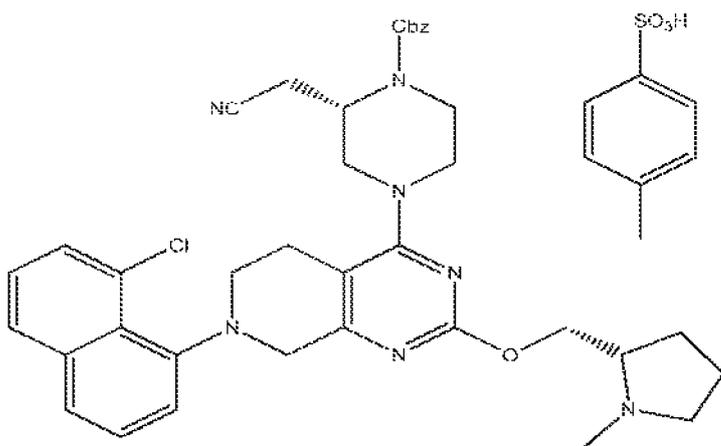
(с) в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (d) со следующей структурой:



10 [0015] В одном аспекте способ изобретения дополнительно включает стадию (e):

- e) взаимодействие конечного соединения стадии (d) с *p*-толуолсульфоновой кислотой в присутствии первого растворителя и антирастворителя для получения конечного соединения стадии (e) со следующей структурой:

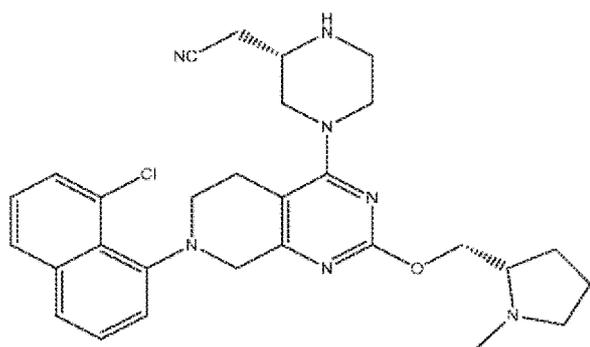
6



[0016] В одном аспекте способ изобретения дополнительно включает стадию (f):

- f) взаимодействие конечного соединения стадии (e) с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (f) со следующей структурой:

5

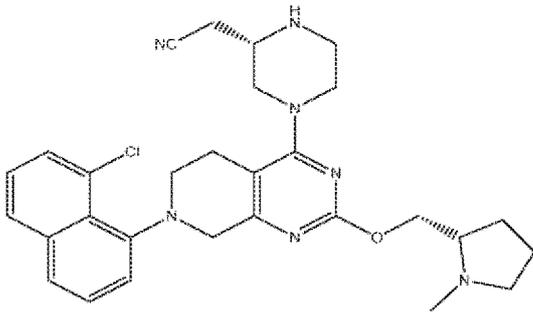


[0017] В одном аспекте способ изобретения дополнительно включает стадию (g):

- (g) взаимодействие конечного соединения стадии (f) с 2-фторакриловой кислотой (или соответствующими солями щелочей или металлов) и связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

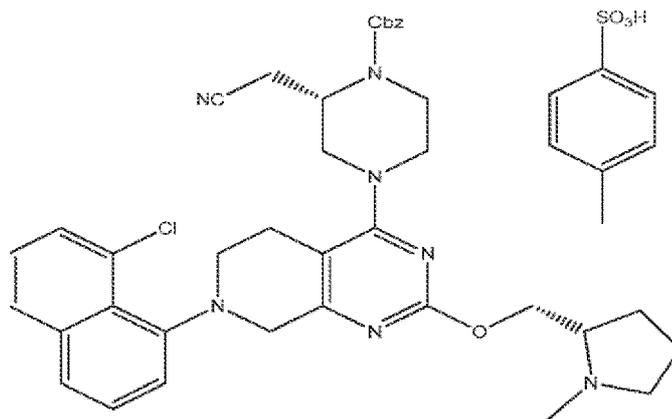
10

[0018] В одном аспекте в изобретении предложен способ синтеза адаграсиба, включающий стадию взаимодействия

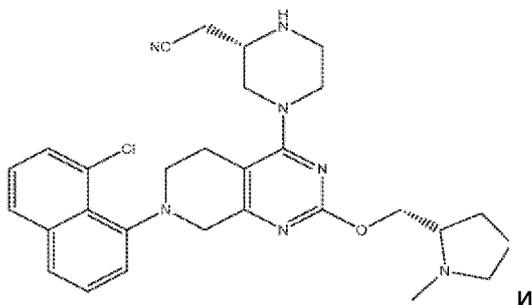


с 2-фторакриловой кислотой или солями щелочей или металлов 2-фторакриловой кислоты со связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

- 5 [0019] В другом аспекте в изобретении предложен способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:

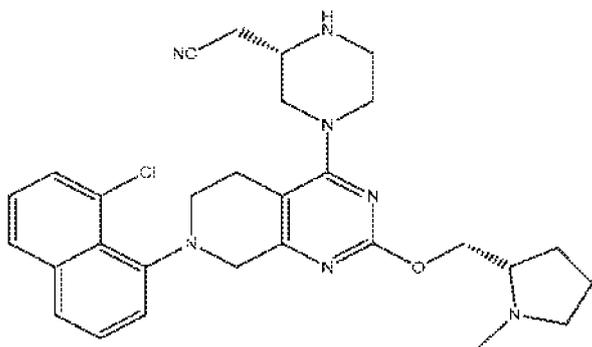


- взаимодействия с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения



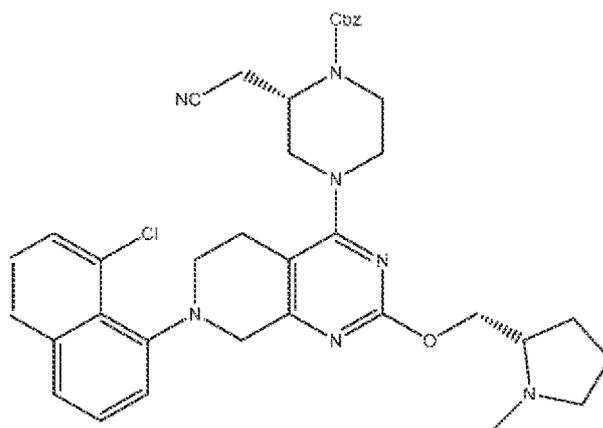
10

- взаимодействия

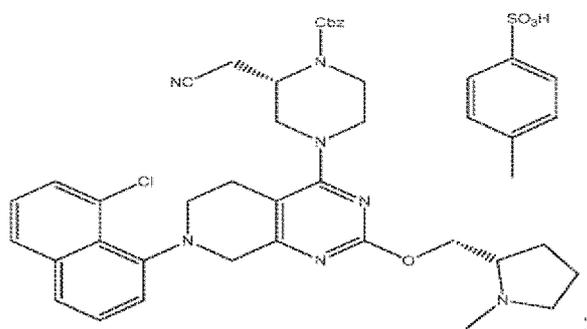


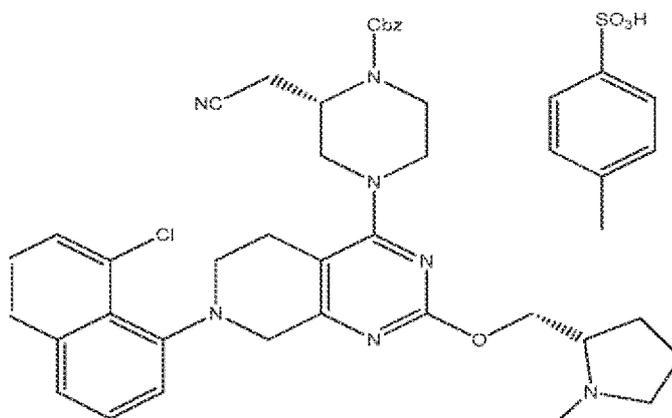
с 2-фторакриловой кислотой или солями щелочей или металлов 2-фторакриловой кислоты со связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

- 5 [0020] В другом аспекте в изобретении предложен способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:

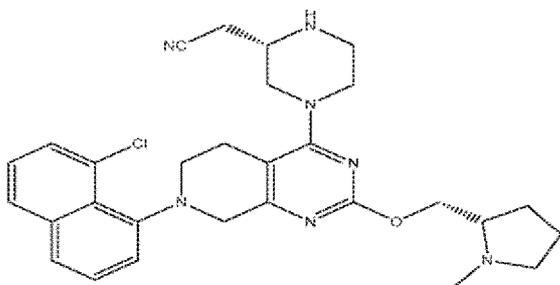


- взаимодействия с *p*-толуолсульфоновой кислотой в присутствии первого растворителя и антирастворителя для получения



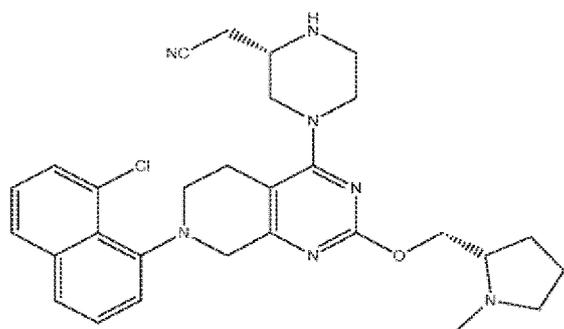


- взаимодействия с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения



; и

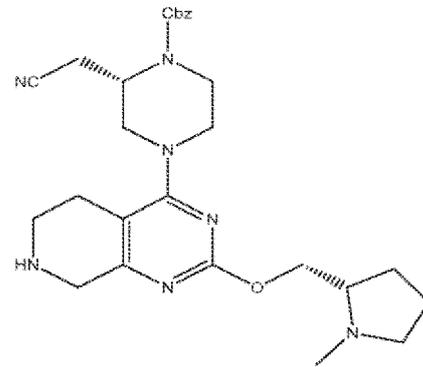
5 - взаимодействия



с 2-фторакриловой кислотой или солями щелочей или металлов 2-фторакриловой кислоты со связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

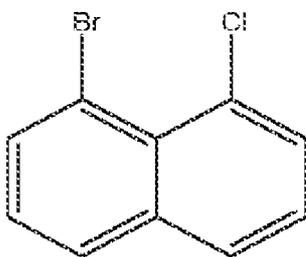
10 [0021] В другом аспекте в изобретении предложен способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

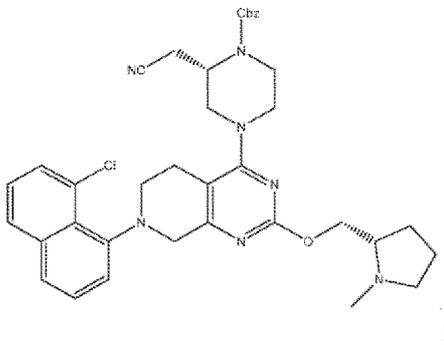


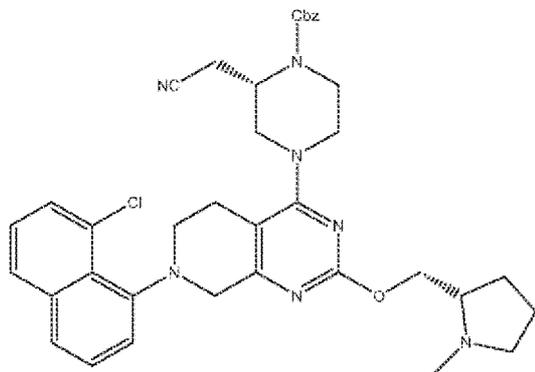
- взаимодействия свободного основания

c

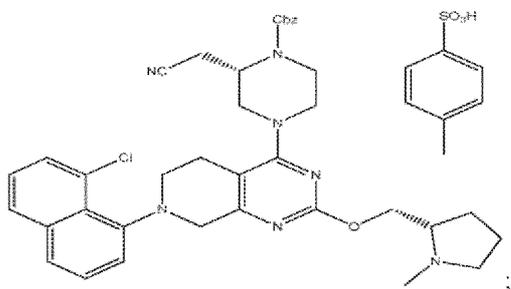


в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения



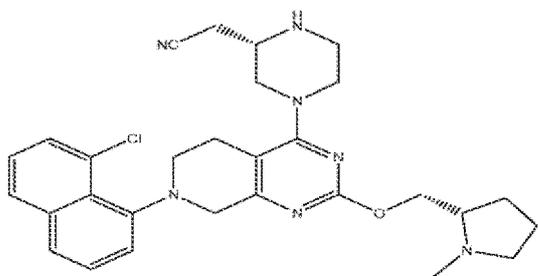


- взаимодействия с *p*-толуолсульфоновой кислотой в присутствии первого растворителя и антирастворителя для получения



- взаимодействия с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения

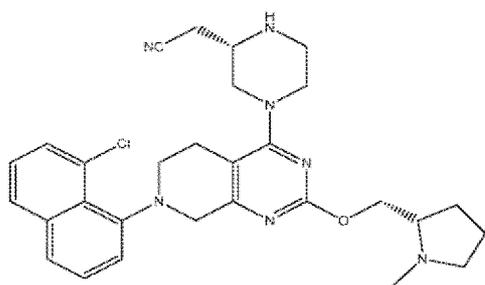
5



; и

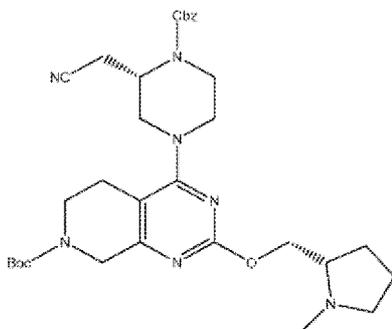
- взаимодействия

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

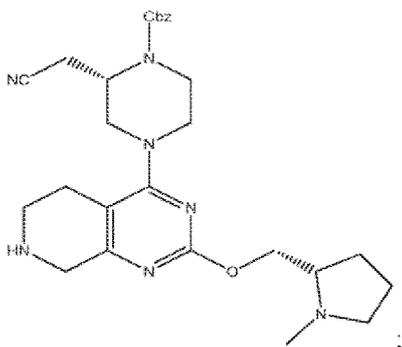


с 2-фторакриловой кислотой или солями щелочей или металлов 2-фторакриловой кислоты со связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

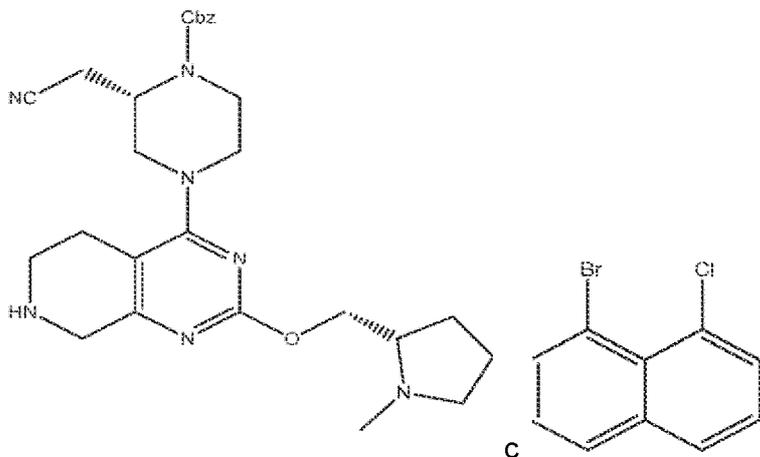
- 5 [0022] В другом аспекте в изобретении предложен способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:



- взаимодействия с кислотой для удаления защитной группы Boc для получения соли или свободного основания:

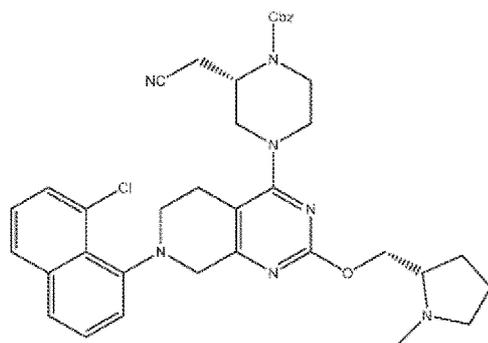
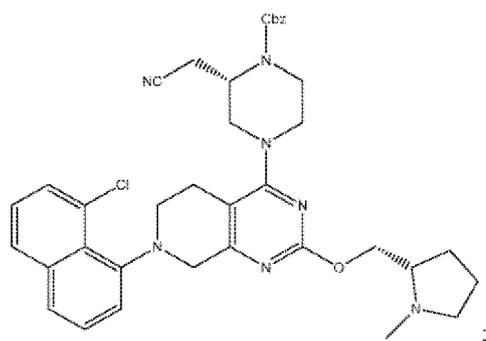


- взаимодействия соли или свободного основания



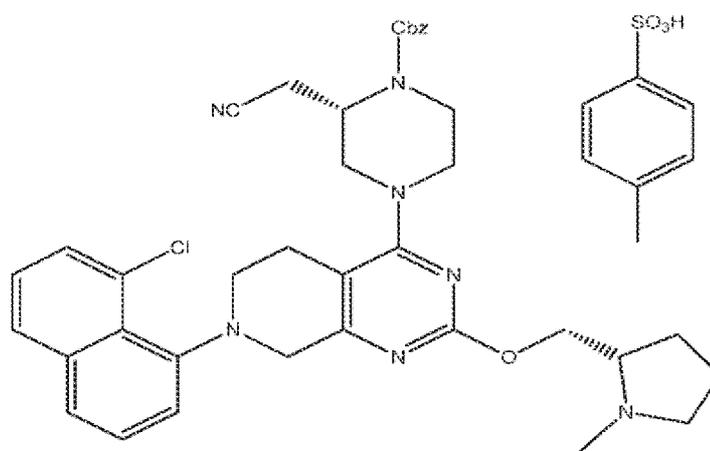
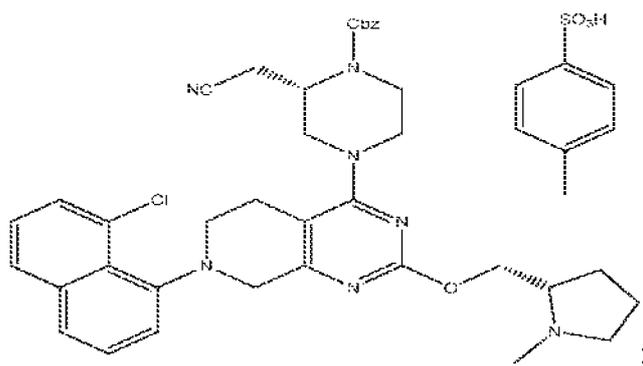
в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения

5



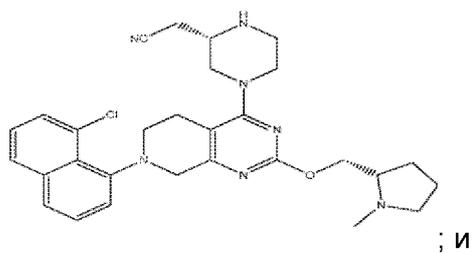
- взаимодействия с *p*-толуолсульфоновой кислотой в присутствии первого растворителя и антирастворителя для получения

14

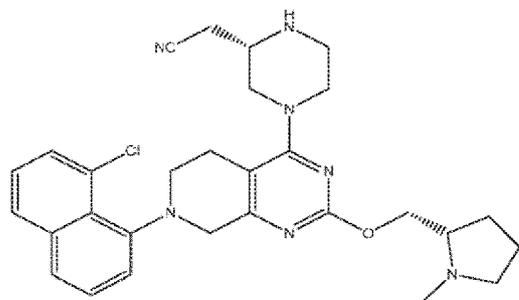


- взаимодействия с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения

5



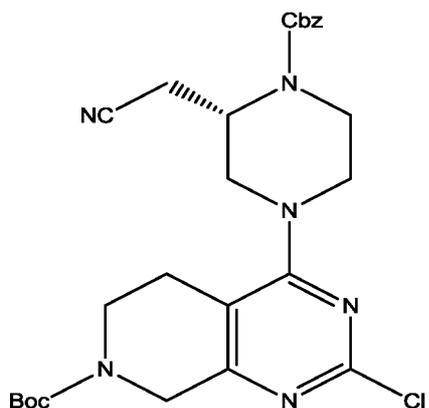
взаимодействия



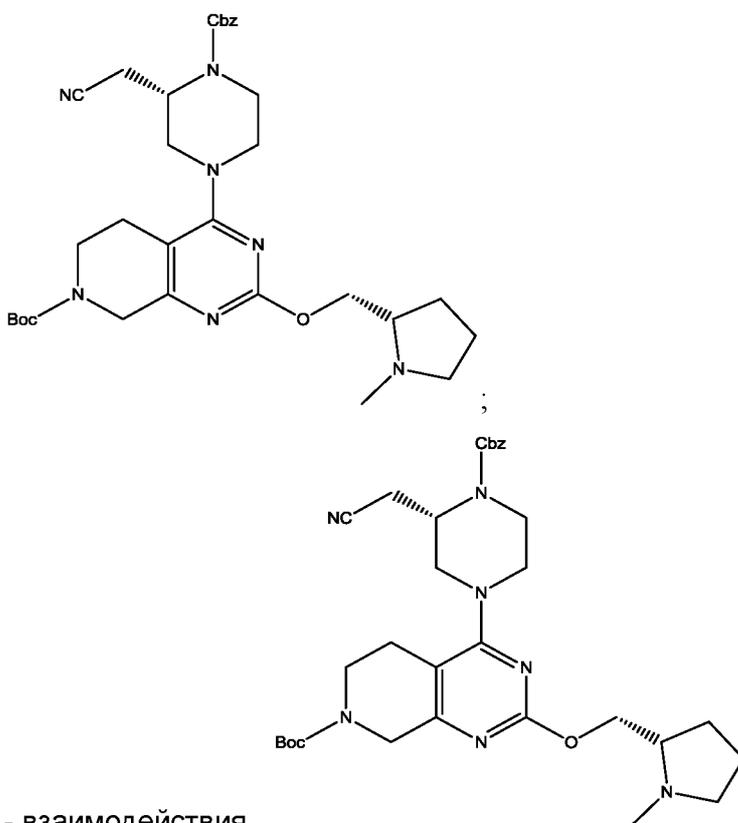
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с 2-фторакриловой кислотой или солями щелочей или металлов 2-фторакриловой кислоты со связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

5 [0023] В другом аспекте в изобретении предложен способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:

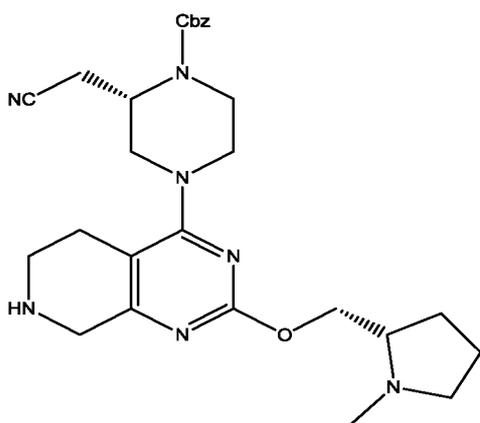


- взаимодействия с (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанолом в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения:

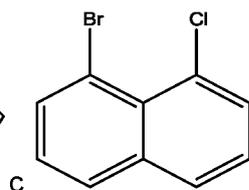
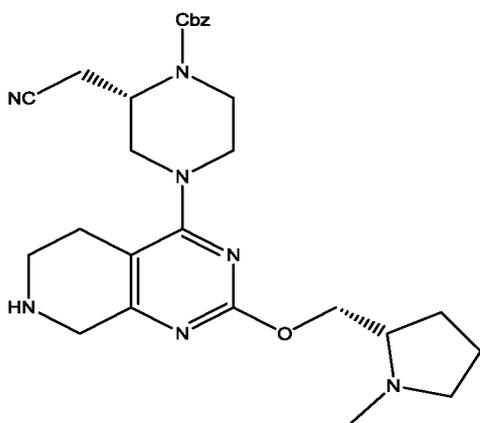


10 - взаимодействия с кислотой для удаления защитной группы Boc для получения соли или свободного основания:

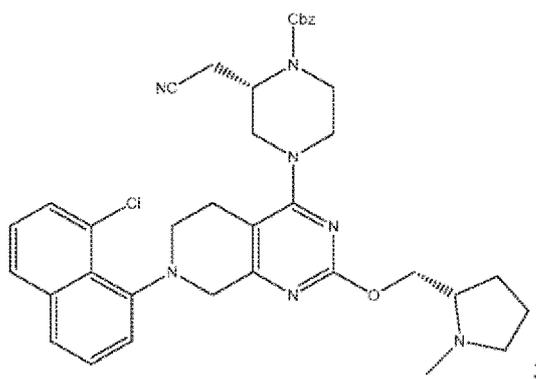
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

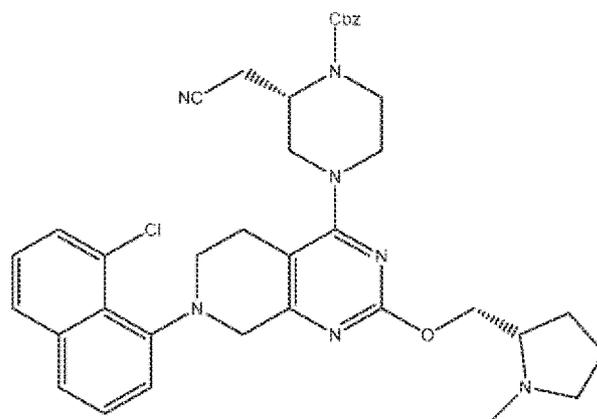


- взаимодействия соли или свободного основания

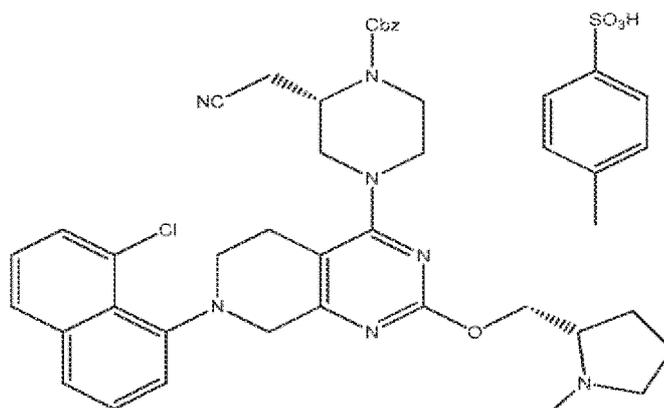
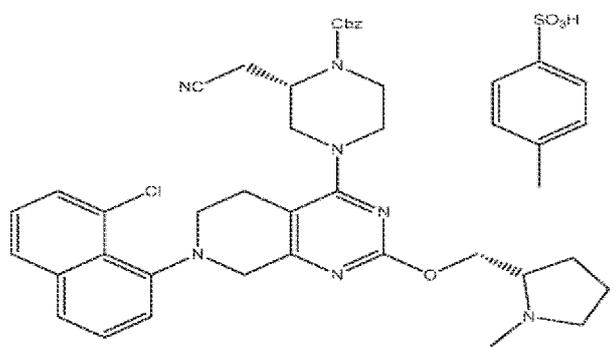


5 в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения

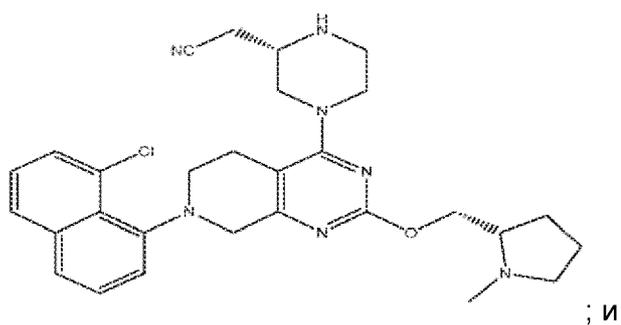




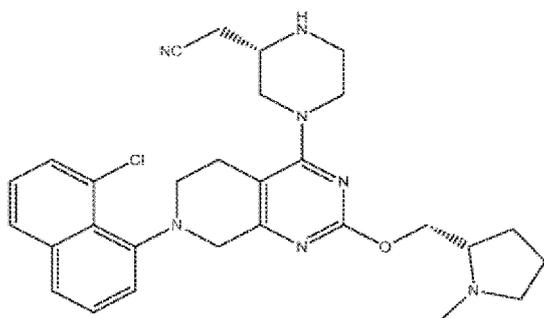
- взаимодействия с *p*-толуолсульфоновой кислотой в присутствии первого растворителя и антирастворителя для получения



5 - взаимодействия : с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения



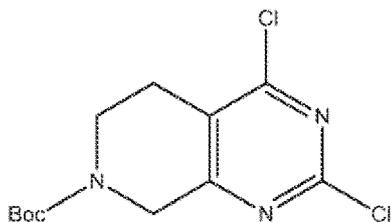
- взаимодействия



5 [0024] с 2-фторакриловой кислотой или солями щелочей или металлов 2-фторакриловой кислоты со связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

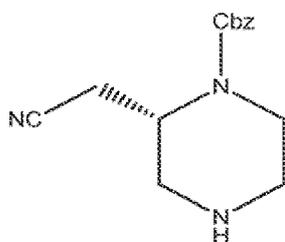
[0025] В одном аспекте в изобретении предложен способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:

а) взаимодействия соединения следующей структуры:



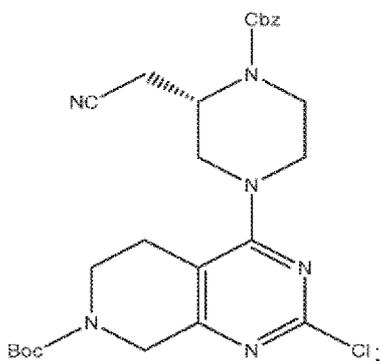
10

со свободным основанием или солью соединения следующей структуры:

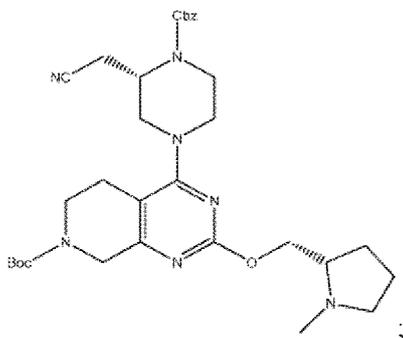


в присутствии полярного апротонного растворителя и основания для получения конечного соединения стадии (а) со следующей структурой:

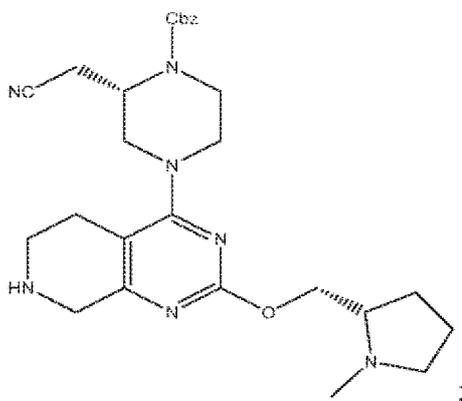
ЗАМЕНЯЩИЙ ЛИСТ



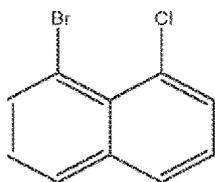
- 5 b) взаимодействия конечного соединения стадии (a) с (*S*)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанолом в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (b) со следующей структурой:



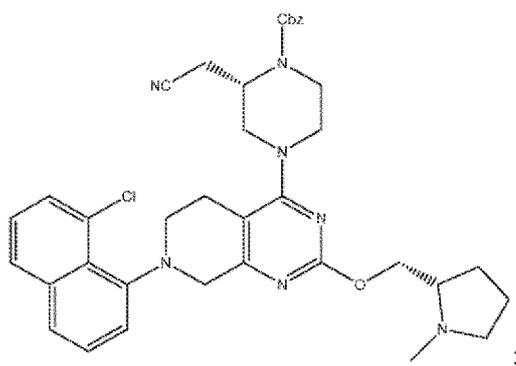
- 10 c) взаимодействия конечного соединения стадии (b) с кислотой для удаления защитной группы Boc из конечного соединения стадии (b) для получения соли или свободного основания конечного соединения стадии (c) со следующей структурой:



d) взаимодействия соли или свободного основания конечного продукта стадии

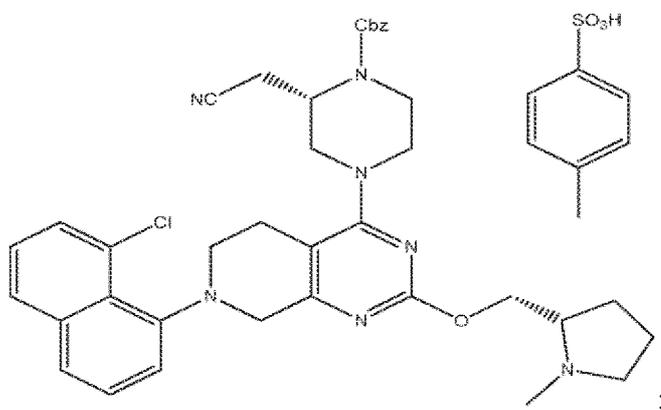


(c) в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (d) со следующей структурой:



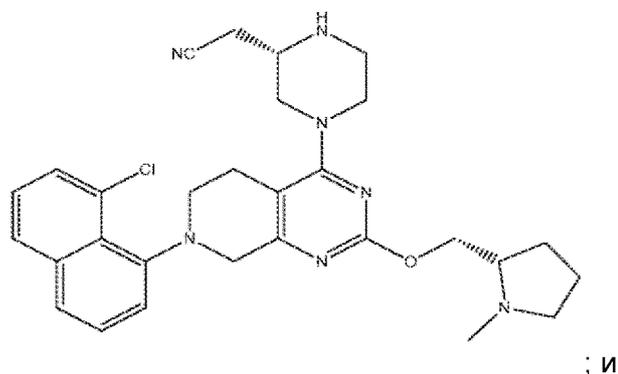
5

e) взаимодействия конечного соединения стадии (d) с *l*-толуолсульфоновой кислотой в присутствии первого растворителя и антирастворителя для получения конечного соединения стадии (e) со следующей структурой:



10

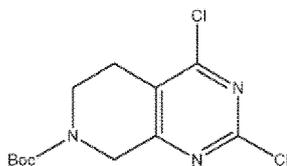
f) взаимодействия конечного соединения стадии (e) с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (f) со следующей структурой:



- 5 g) взаимодействия конечного соединения стадии (f) с 2-фторакриловой кислотой (или соответствующими солями щелочей или металлов) и связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

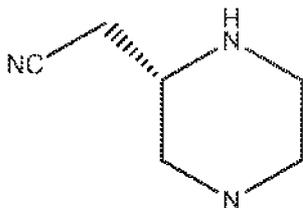
[0026] В одном аспекте в изобретении предложен способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:

- a') взаимодействие соединения следующей структуры:

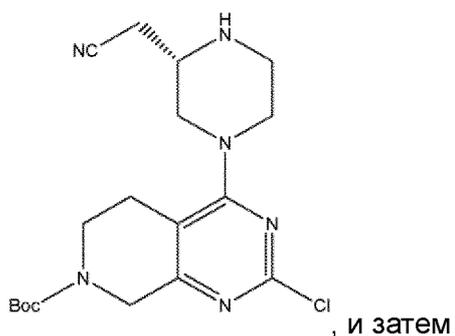


10

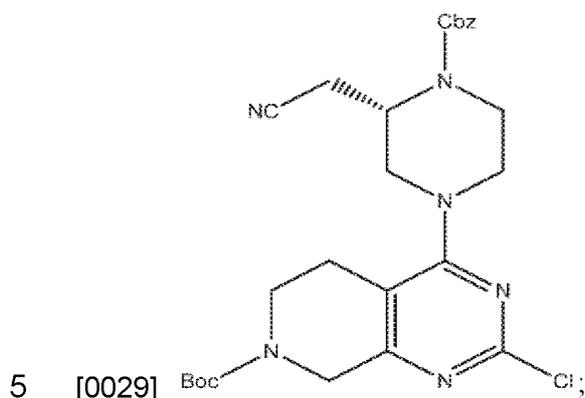
с соединением следующей структуры:



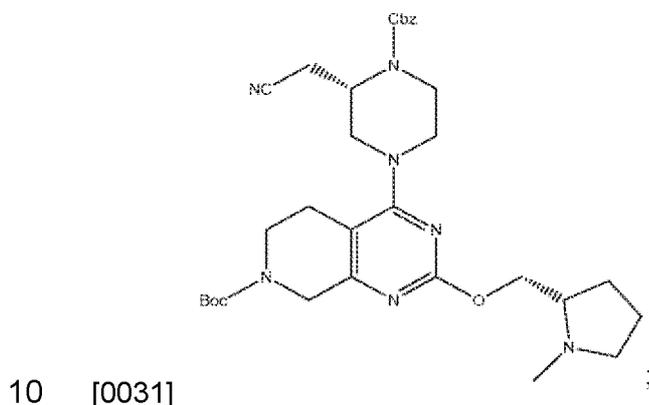
- 15 [0027] в присутствии полярного апротонного растворителя и основания для получения соединения следующей структуры:



[0028] взаимодействия этого соединения с бензилхлорформиатом в присутствии карбоната натрия, метил-трет-бутилового эфира (MTBE) и воды для получения конечного соединения стадии (a') со следующей структурой:

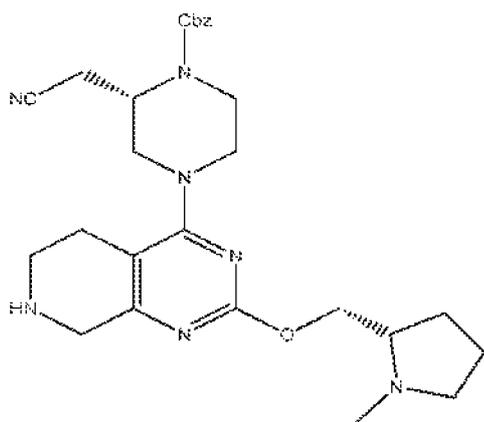


[0030] взаимодействия конечного соединения стадии (a') с (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанолом в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (b) со следующей структурой:



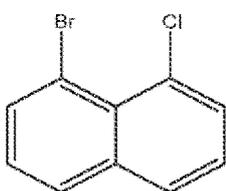
[0032] взаимодействия конечного соединения стадии (b) с кислотой для удаления защитной группы Boc из конечного соединения стадии (b) для получения соли или свободного основания конечного соединения стадии (c) со следующей структурой:

ЗАМЕНЯЩИЙ ЛИСТ



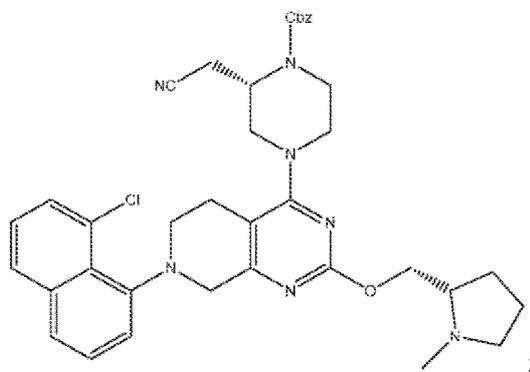
[0033]

[0034] взаимодействия соли или свободного основания конечного продукта стадии



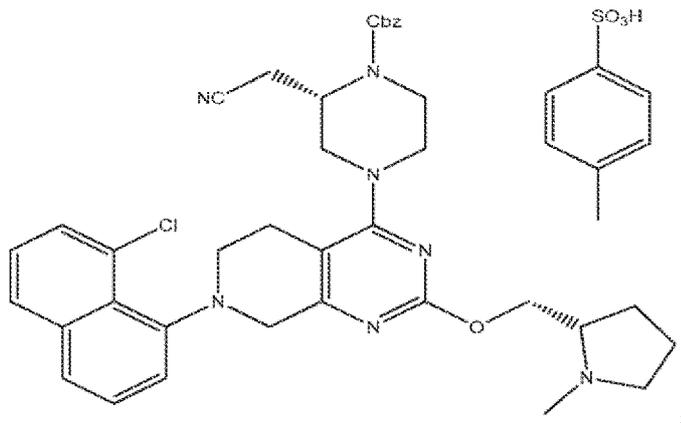
(с) с в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (d) со следующей структурой:

5



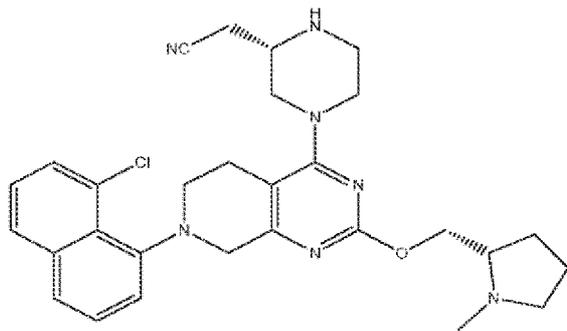
[0035]

[0036] взаимодействия конечного соединения стадии (d) с *m*-толуолсульфоновой кислотой в присутствии первого растворителя и антирастворителя для получения конечного соединения стадии (e) со следующей структурой:



[0037]

[0038] взаимодействия конечного соединения стадии (e) с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (f) со следующей структурой:

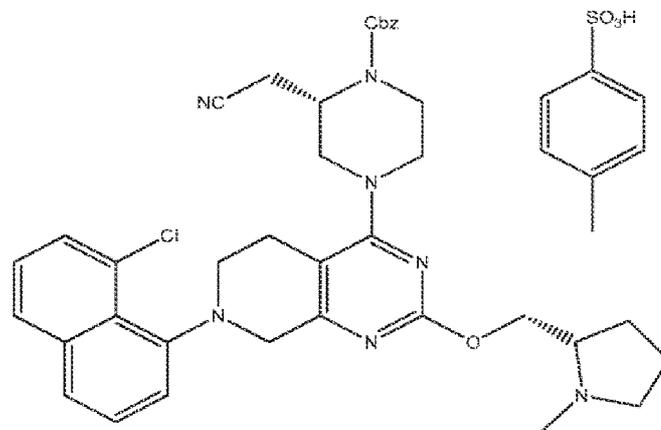
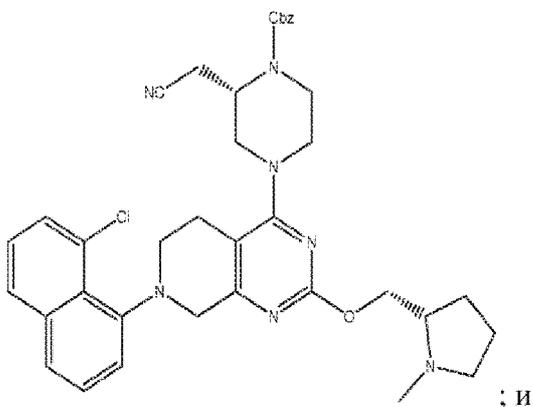
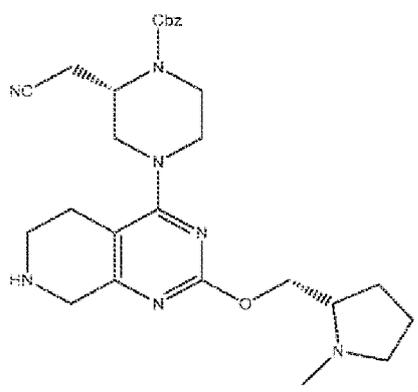
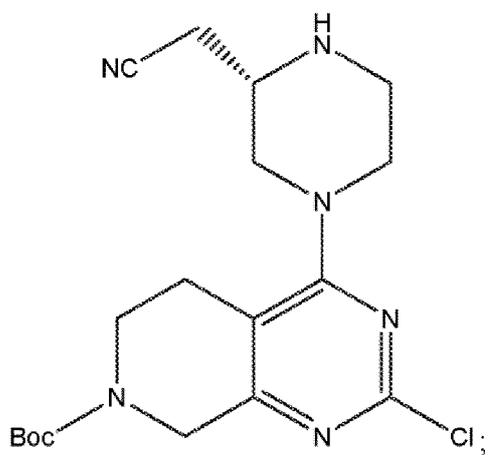
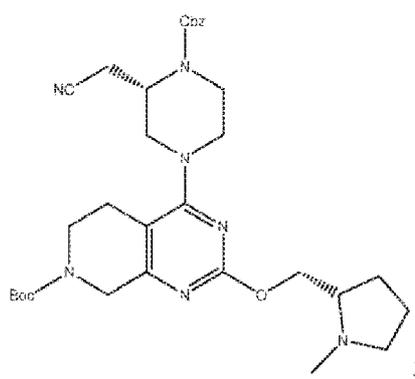
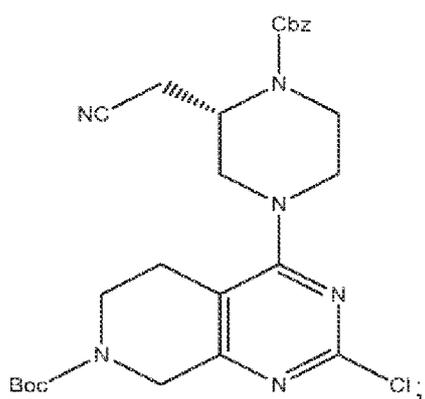


5 [0039]

; и

[0040] взаимодействия конечного соединения стадии (f) с 2-фторакриловой кислотой (или соответствующими солями щелочей или металлов) и связующим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

10 [0041] В другом аспекте в изобретении предложены новые промежуточные соединения стадий (a)–(e), такие как:



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

**КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[0042] Фиг. 1А представляет собой изображение размеров частиц фосфата при использовании процедур из стадий (b) и (c) примера 2;

5 [0043] Фиг. 1В представляет собой изображение размеров фосфатных частиц при использовании процедур из стадий (b') и (c') примера 2.

**ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

10 [0044] Настоящее изобретение относится к улучшенным способам синтеза для синтеза адаграсиба, а также к новым промежуточным соединениям, используемым в предложенных способах.

[0045] Хотя существует известный способ синтеза адаграсиба (см. WO 2019/099524), синтез, предложенный в настоящем изобретении, значительно улучшен, поскольку он имеет меньше стадий, обеспечивает более высокий выход изолированного вещества и более высокую чистоту в общем.

15 [0046] Более того, в известном синтезе катализируемое палладием гидрирование приводило к образованию побочных продуктов. В улучшенном способе образование этих побочных продуктов подавляется. Применение непатентованного лиганда в обеих стадиях, катализируемых палладием, особенно в ключевой реакции образования связей C–N с 1-бром-8-хлорнафталином, значительно снижает  
20 стоимость производства.

[0047] Выход нового синтеза значительно улучшился по сравнению с предыдущим синтезом, частично из-за увеличения выхода реакции присоединения на конечной стадии (от 47% до около 90% выхода). Считается, что это связано с применением более стабильного реагента, 2-фторакрилата натрия, и оптимизированных условий  
25 реакции.

[0048] Общий выход адаграсиба увеличился по меньшей мере в пять раз (от < 5% до 25%) с применением описанного способа, и это продемонстрировано в многокилограммовых масштабах (10–100 кг) с более коротким временем цикла. В свою очередь, предыдущий синтез не был приспособлен для легкого  
30 масштабирования.

**ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

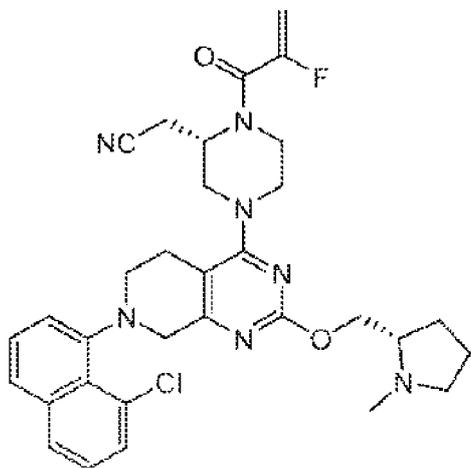
[0049] Если отсутствуют иные определения, то все технические и научные термины в настоящем документе имеют значения, общепринятые специалистами в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты, патентные

заявки и публикации, упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки.

[0050] В настоящем документе «KRas G12C» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену цистеина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: вариант p.Gly12Cys.

[0051] «Заболевание или нарушение, связанное с G12C KRas» в настоящем документе относится к заболеваниям или нарушениям, связанным с или опосредованным или имеющим мутацию G12C KRas. Неограничивающим примером заболевания или нарушения, связанного с G12C KRas, является рак, связанный с G12C KRas.

[0052] Используемый в настоящем документе термин «адаграсиб» относится к соединению, которое имеет название: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (также известное как MRTX849) и которое имеет следующую структуру:



[0053] Адаграсиб описан, например, в примере 478 заявки PCT WO 2019/099524.

[0054] Термин «адаграсиб» охватывает все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы соединения.

[0055] В одном варианте осуществления термин «адаграсиб» включает в себя соли указанного выше соединения, например соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, соли, образованные с

органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памовая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталиндисульфоновая кислота и полигалактуроно-  
5 кислота, и соли, образованные соединениями четвертичного аммония формулы ---  
NR+Z-, где R представляет собой водород, алкил или бензил, а Z представляет собой противоион, включая хлорид, бромид, йодид, --О-алкил, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат или карбоксилат (такой как бензоат, сукцинат, ацетат, гликолят, малеат, малат, цитрат, тартрат, аскорбат, бензоат, циннамат,  
10 манделат, бензилат и дифенилацетат).

[0056] При всяком упоминании в заявке химического соединения, если специально не указано иное, соединение охватывает все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы соединения.

[0057] Термин «алкил» предназначен для обозначения линейной или разветвленной алифатической группы, имеющей от 1 до 12 атомов углерода, альтернативно 1–8 атомов углерода и альтернативно 1–6 атомов углерода. Другие примеры алкильных групп имеют от 2 до 12 атомов углерода, альтернативно 2–8 атомов углерода, и альтернативно 2–6 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают без ограничений метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-  
15 бутил, пентил, гексил и т. п. «C0» алкил (как в «C0–C3 алкил») представляет собой ковалентную связь.

[0058] Термин «алкенил» предназначен для обозначения ненасыщенной линейной или разветвленной алифатической группы с одной или более углерод-углеродными двойными связями, имеющей от 2 до 12 атомов углерода, альтернативно 2–8 атомов  
25 углерода и альтернативно 2–6 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают без ограничений этенил, пропенил, бутенил, пентенил и гексенил.

[0059] Термин «алкинил» предназначен для обозначения ненасыщенной линейной или разветвленной алифатической группы с одной или более углерод-углеродными тройными связями, имеющей от 2 до 12 атомов углерода, альтернативно 2–8 атомов  
30 углерода и альтернативно 2–6 атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают без ограничений этинил, пропилил, бутинил, пентинил и гексинил.

[0060] Термины «алкиленовая», «алкениленовая» или «алкиниленовая» в настоящем документе предназначены для обозначения алкильной, алкенильной или алкинильной группы соответственно, как определено выше в настоящем документе,  
35 которая расположена между двумя другими химическими группами и служит для их

соединения. Примеры алкиленовых групп включают в себя без ограничений метилен, этилен, пропилен и бутилен. Примеры алкениленовых групп включают в себя без ограничений этенилен, пропенилен и бутенилен. Примеры алкиниленовых групп включают в себя без ограничений этинилен, пропинилен и бутинилен.

5 [0061] Термин «карбоцикл», используемый в настоящем документе, предназначен для обозначения циклоалкильного или арильного фрагмента.

[0062] Термин «циклоалкил» предназначен для обозначения насыщенной или ненасыщенной моно-, би-, три- или полициклической углеводородной группы, имеющей от примерно 3 до 15 атомов углерода, альтернативно имеющей от 3 до 12 атомов углерода, альтернативно от 3 до 8 атомов углерода, альтернативно от 3 до 6 атомов углерода и альтернативно 5 или 6 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа слита с арильной, гетероарильной или гетероциклической группой. Примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничений циклопентен-2-енон, циклопентен-2-енол, циклогекс-2-енон, циклогекс-2-енол, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклооктил и т. д.

[0063] Термин «гетероалкил» предназначен для обозначения насыщенной или ненасыщенной, линейной или разветвленной алифатической группы, где один или более атомов углерода в группе независимо заменены на гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S и N.

[0064] Термин «арил» предназначен для обозначения моно-, би-, три- или полициклического ароматического фрагмента, например C<sub>6</sub>–C<sub>14</sub> ароматического фрагмента, например, содержащего от одного до трех ароматических колец. Альтернативно арильная группа представляет собой C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub> арильную группу, альтернативно C<sub>6</sub> арильную группу. Примеры арильных групп включают в себя без ограничений фенил, нафтил, антраценил и флуоренил.

[0065] Термины «аралкил» или «арилалкил» предназначены для обозначения группы, содержащей арильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой. Если аралкильная группа описана как «необязательно замещенная», подразумевается, что любой из арильного и алкильного фрагментов или оба они могут независимо быть необязательно замещенными или незамещенными. Альтернативно аралкильная группа представляет собой (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)алк(C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)арил, включая без ограничений бензил, фенэтил и нафтилметил. Для простоты, в формулировке «арилалкил» этот термин и термины, связанные с ним, предполагает

указание порядка групп в соединении как «арил-алкил». Аналогично «алкил-арил» предполагает указание порядка групп в соединении как «алкил-арил».

[0066] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые сохраняют требуемую биологическую активность вышеуказанных соединений и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты или не проявляют их. Примеры указанных солей включают, но не ограничиваются указанными, соли присоединения кислоты, полученные из неорганических кислот (например, хлористоводородной кислоты, бромоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты и т. п.), и соли, полученные с использованием органических кислот, таких как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памовая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота и полигалактуроновая кислота. Соединения также можно вводить в виде фармацевтически приемлемых четвертичных солей, известных специалистам в данной области, которые, в частности, включают в себя четвертичную аммонийную соль формулы  $\text{—NR}^+\text{Z}^-$ , где R представляет собой водород, алкил или бензил, и Z представляет собой противоион, включая хлорид, бромид, йодид, --O-алкил, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат или карбоксилат (такой как бензоат, сукцинат, ацетат, гликолят, малеат, малат, цитрат, тартрат, аскорбат, бензоат, циннамат, манделат, бензилат и дифенилацетат).

[0067] Используемый в настоящем документе термин «минеральная кислота» (или «неорганическая кислота») относится к любой кислоте, полученной из неорганического соединения, которое диссоциирует с образованием ионов водорода ( $\text{H}^+$ ) в воде. Неограничивающие примеры минеральных кислот включают в себя хлористоводородную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту, борную кислоту, фтористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, перхлорную кислоту и йодистоводородную кислоту.

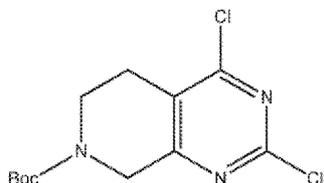
[0068] Используемый в настоящем документе термин «органическая кислота» относится к любому органическому соединению с кислотными свойствами. Неограничивающие примеры органических кислот включают в себя молочную кислоту, уксусную кислоту, муравьиную кислоту, лимонную кислоту, щавелевую кислоту, мочевую кислоту, яблочную кислоту и винную кислоту.

СХЕМЫ СИНТЕЗА

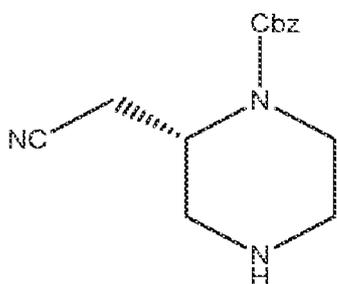
ЗАМЕНЯЩИЙ ЛИСТ

[0069] В одном аспекте в изобретении предложен способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:

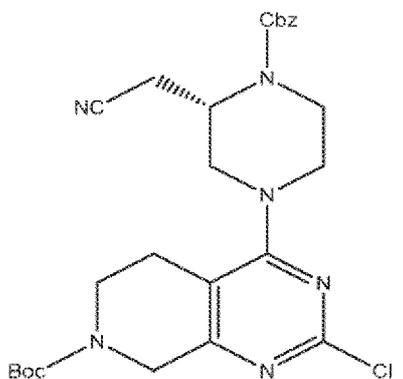
а) взаимодействия соединения следующей структуры:



5 со свободным основанием или солью соединения следующей структуры:

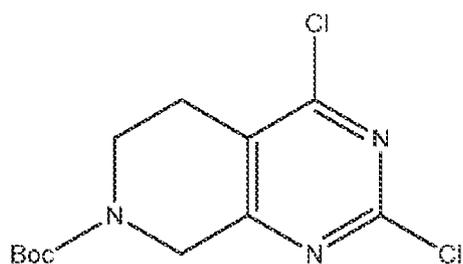


в присутствии полярного апротонного растворителя и основания для получения конечного соединения стадии (а) со следующей структурой:

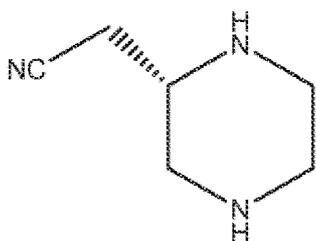


10 [0070] В качестве альтернативы стадии (а) способ изобретения включает стадию (а')

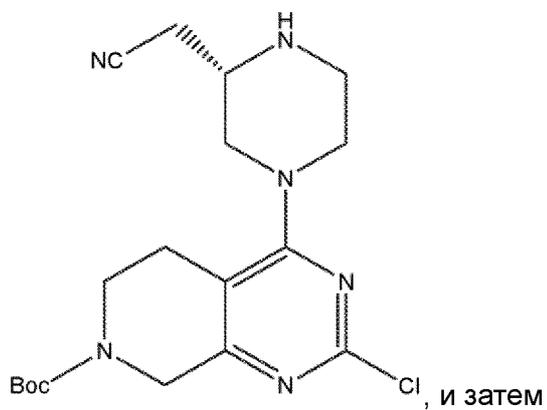
а') взаимодействие соединения следующей структуры:



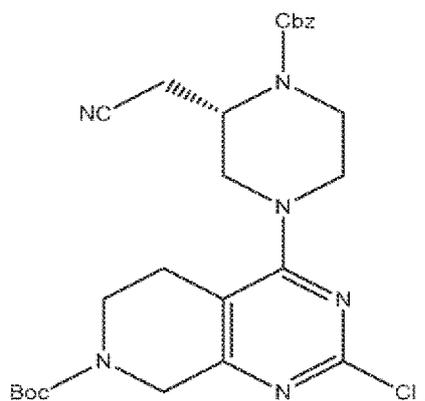
с соединением следующей структуры:



5 в присутствии полярного апротонного растворителя и основания для получения соединения следующей структуры:



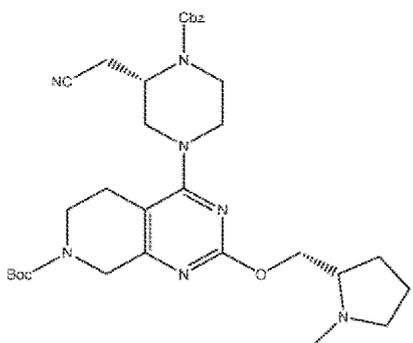
и затем взаимодействие этого соединения с бензилхлорформиатом в присутствии карбоната натрия, метил-трет-бутилового эфира (МТБЕ) и воды для получения конечного соединения стадии (а') со следующей структурой:



[0071]

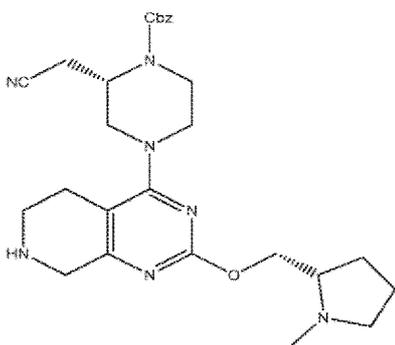
[0072] В одном аспекте способ изобретения дополнительно включает стадию (b):

- 5      b) взаимодействие конечного соединения стадии (a) или стадии (a') с (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанолом в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (b) со следующей структурой:



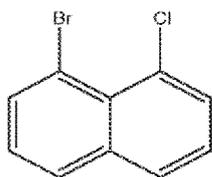
[0073] В другом аспекте способ изобретения дополнительно включает стадию (c):

- 10      c) взаимодействие конечного соединения стадии (b) с кислотой для удаления защитной группы Boc из конечного соединения стадии (b) для получения соли или свободного основания конечного соединения стадии (c) со следующей структурой:



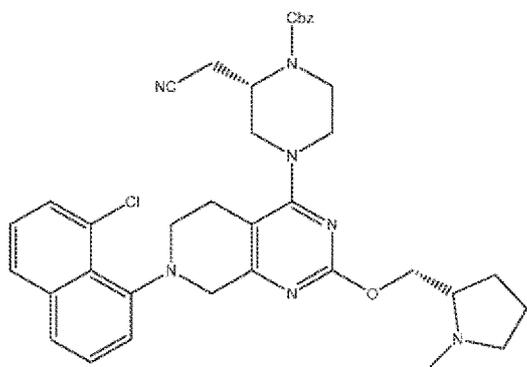
[0074] В одном аспекте способ изобретения дополнительно включает стадию (d):

d) взаимодействия соли или свободного основания конечного продукта стадии



(c) в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (d) со следующей структурой:

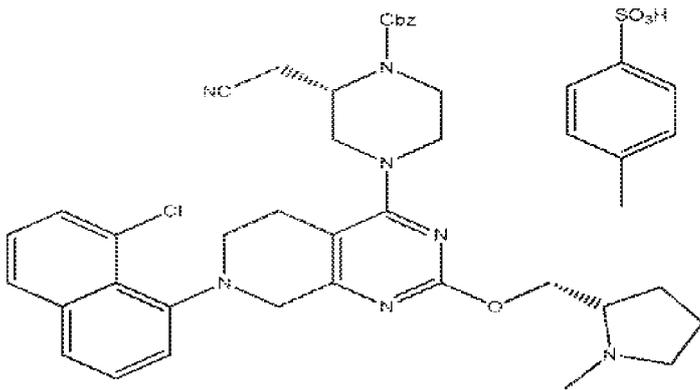
5



[0075] В одном аспекте способ изобретения дополнительно включает стадию (e):

e) взаимодействие конечного соединения стадии (d) с *p*-толуолсульфоновой кислотой в присутствии первого растворителя и антирастворителя для получения конечного соединения стадии (e) со следующей структурой:

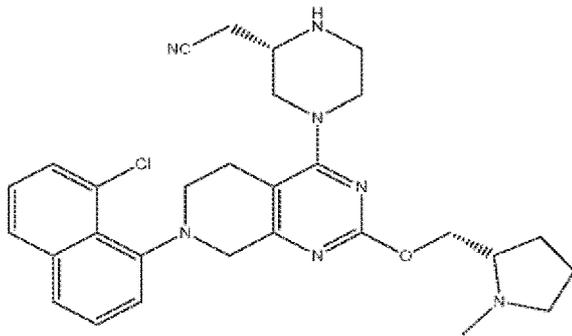
10



[0076] В одном аспекте способ изобретения дополнительно включает стадию (f):

- f) взаимодействие конечного соединения стадии (e) с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (f) со следующей структурой:

5

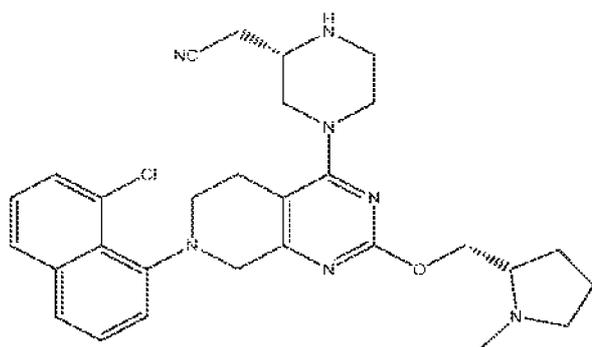


[0077] В одном аспекте способ изобретения дополнительно включает стадию (g):

- (g) взаимодействие конечного соединения стадии (f) с 2-фторакриловой кислотой (или соответствующими солями щелочей и металлов) и связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

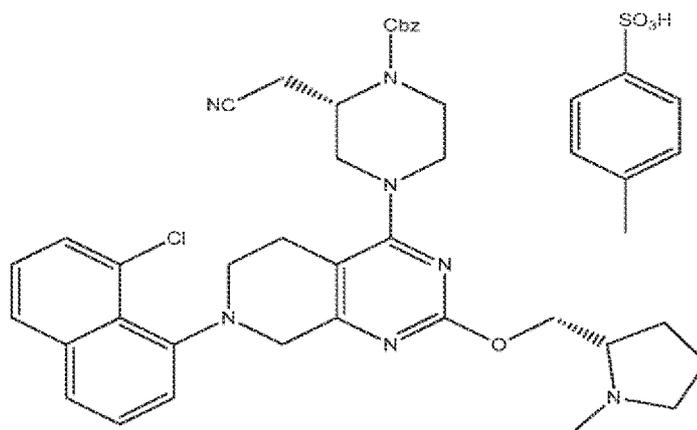
10

[0078] В одном аспекте в изобретении предложен способ синтеза адаграсиба, включающий стадию взаимодействия

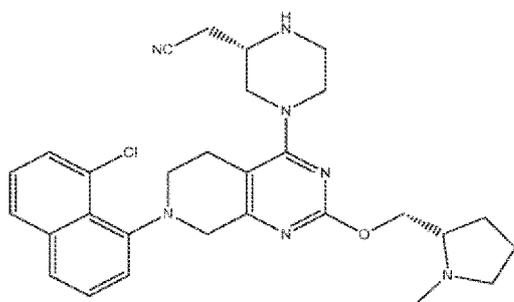


с 2-фторакриловой кислотой или солями щелочей или металлов 2-фторакриловой кислоты со связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

- 5 [0079] В другом аспекте в изобретении предложен способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:



- взаимодействия с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения

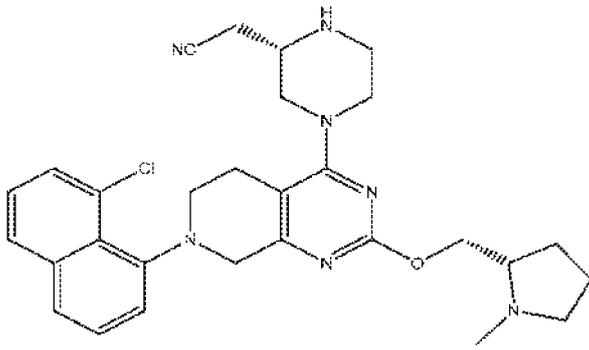


10

; и

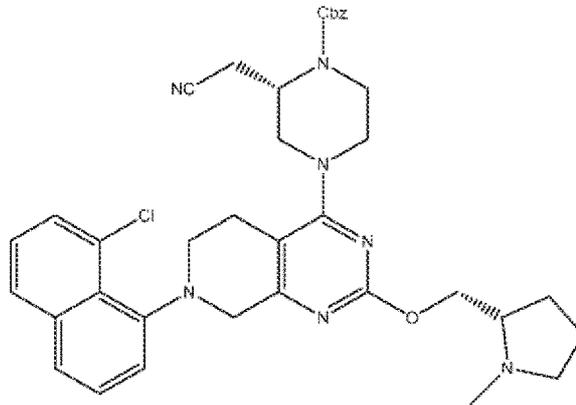
- взаимодействия

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

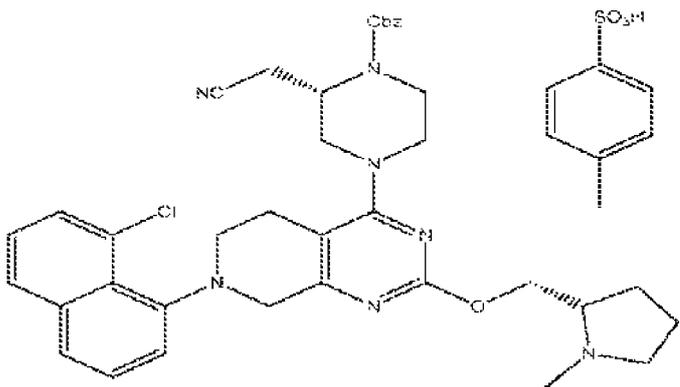


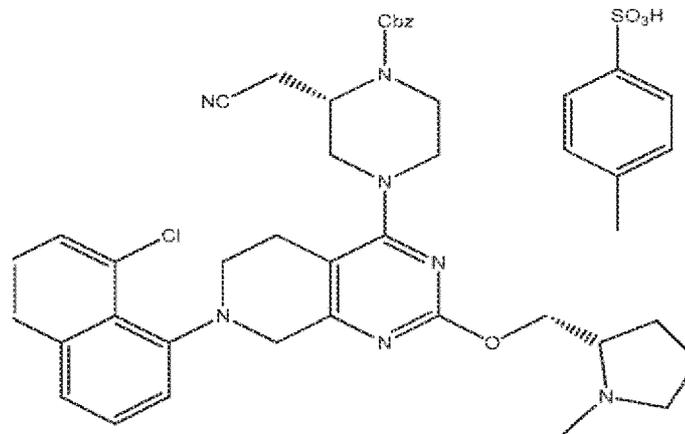
с 2-фторакриловой кислотой или солями щелочей или металлов 2-фторакриловой кислоты со связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

- 5 [0080] В другом аспекте в изобретении предложен способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:

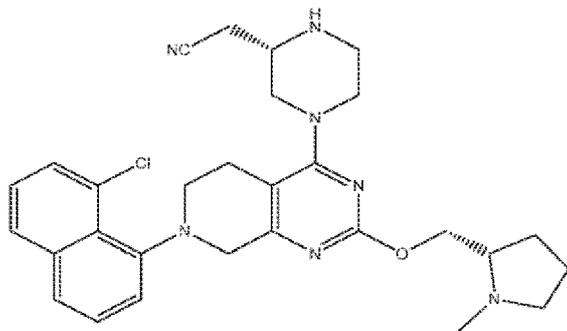


- взаимодействия с *p*-толуолсульфоновой кислотой в присутствии первого растворителя и антирастворителя для получения



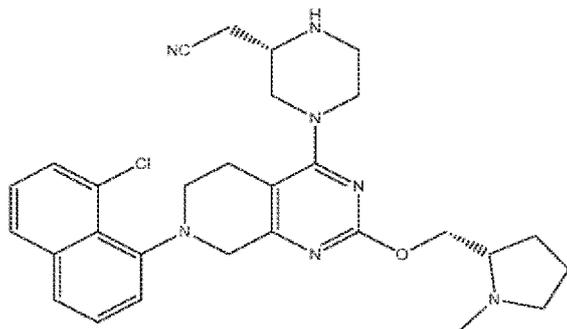


- взаимодействия с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения



И

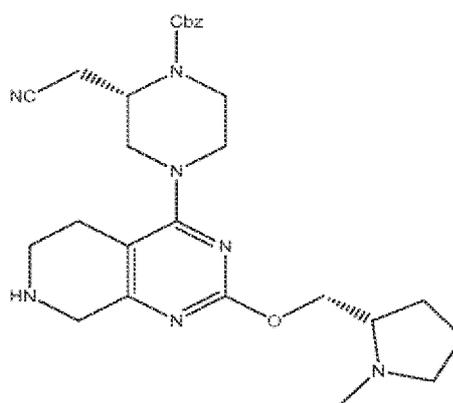
5 - взаимодействия



с 2-фторакриловой кислотой или солями щелочей или металлов 2-фторакриловой кислоты со связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

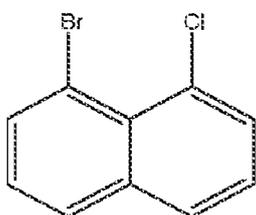
10 [0081] В другом аспекте в изобретении предложен способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

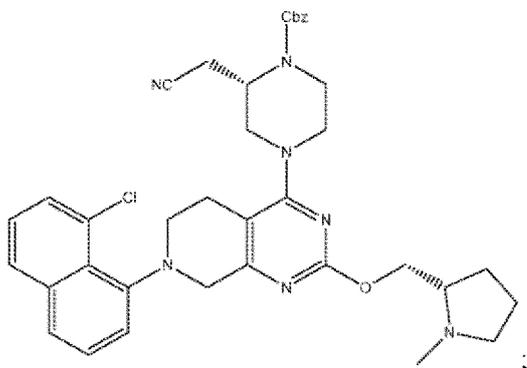


- взаимодействия свободного основания

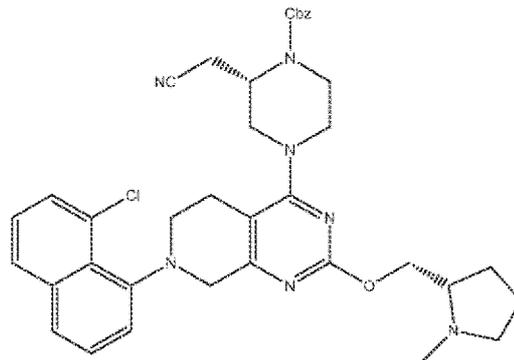
c



в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения



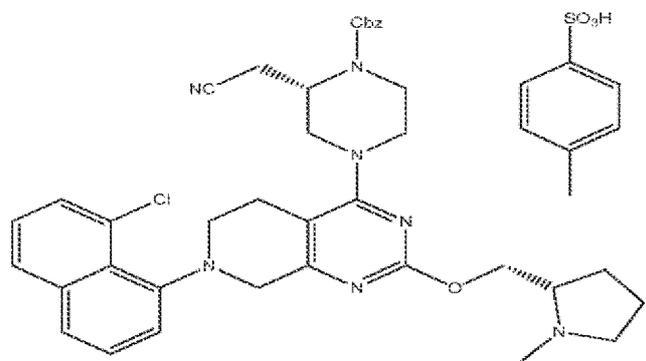
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



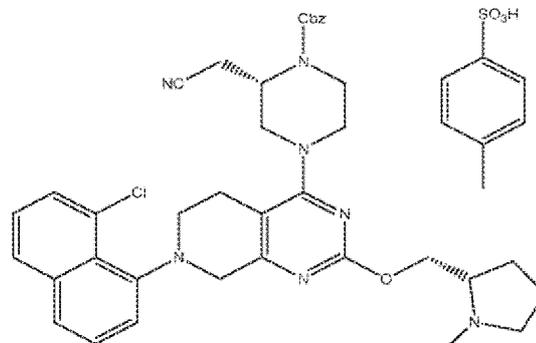
- взаимодействия

с *p*-толуолсульфоновой

кислотой в присутствии первого растворителя и как антирастворителя для



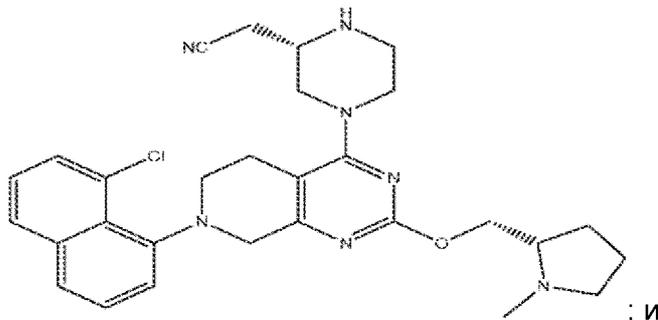
получения



- взаимодействия

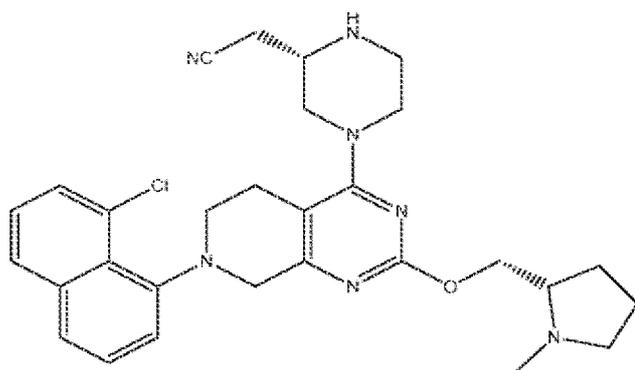
с тиолом или тиолатом в

5 присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения



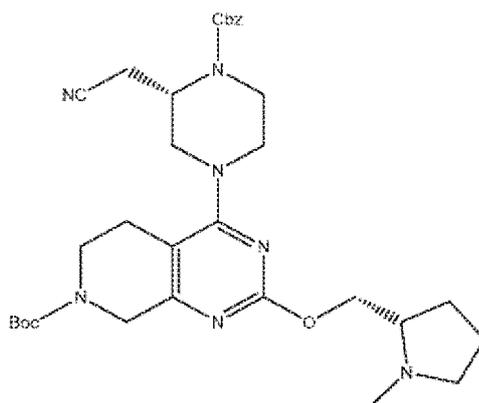
- взаимодействия

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

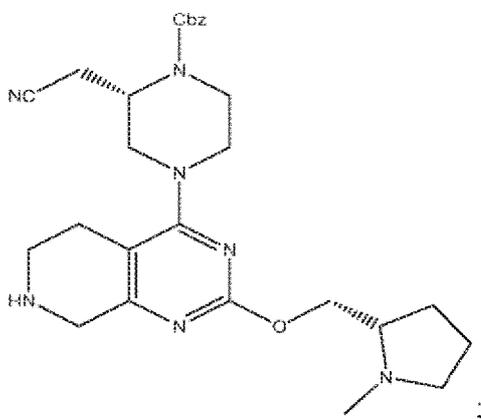


с 2-фторакриловой кислотой или солями щелочей или металлов 2-фторакриловой кислоты со связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

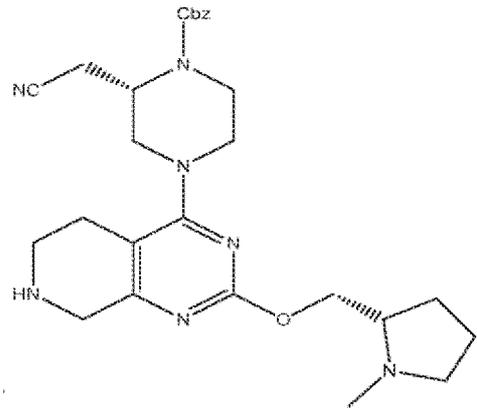
- 5 [0082] В другом аспекте в изобретении предложен способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:



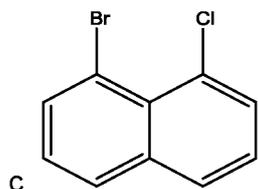
- взаимодействия с кислотой для удаления защитной группы Boc для получения соли или свободного основания:



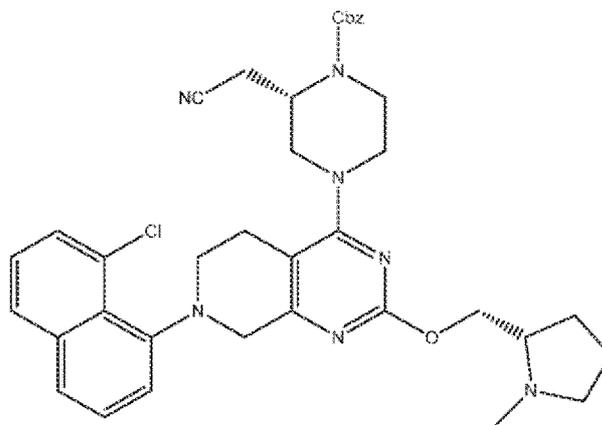
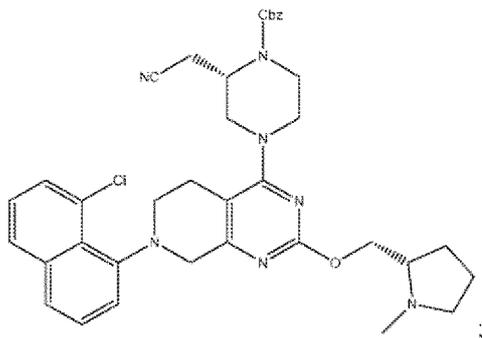
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



- взаимодействия соли или свободного основания

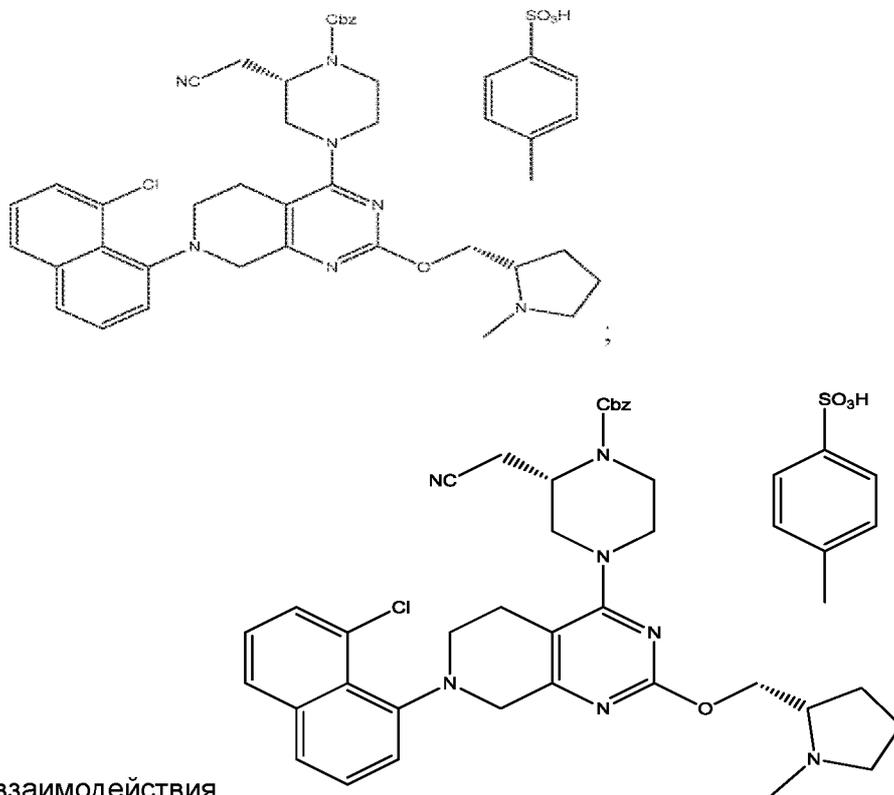


с в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения

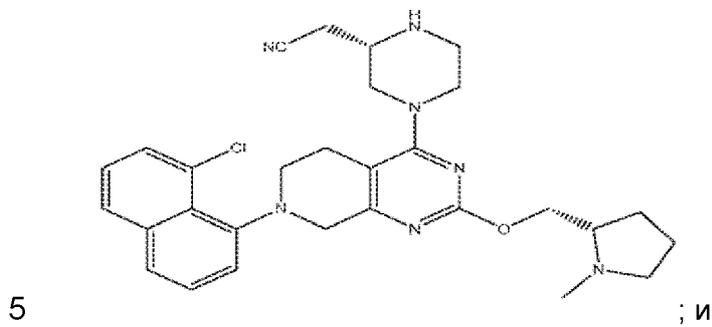


5 - взаимодействия с п-толуолсульфоновой кислотой в присутствии первого растворителя и антирастворителя для получения

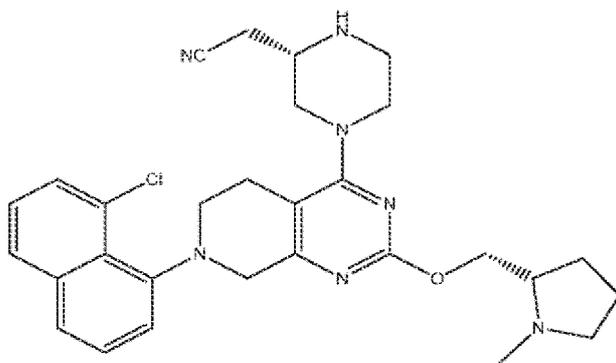
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



- взаимодействия с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения



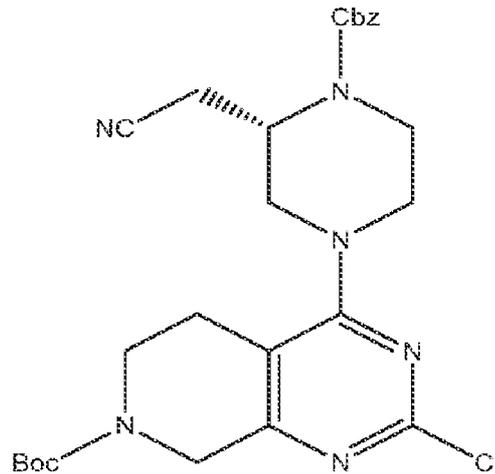
- взаимодействия



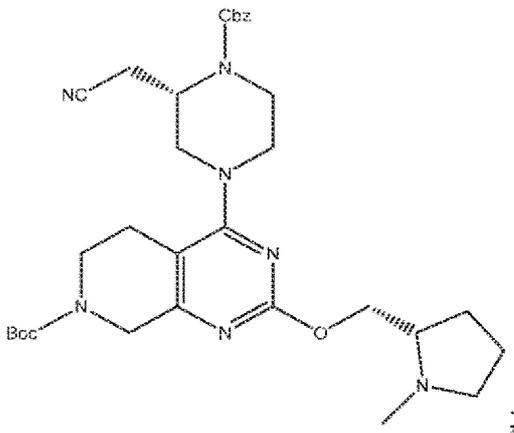
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с 2-фторакриловой кислотой или солями щелочей или металлов 2-фторакриловой кислоты со связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

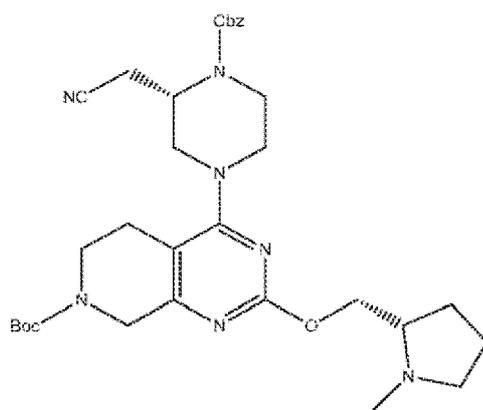
5 [0083] В другом аспекте в изобретении предложен способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:



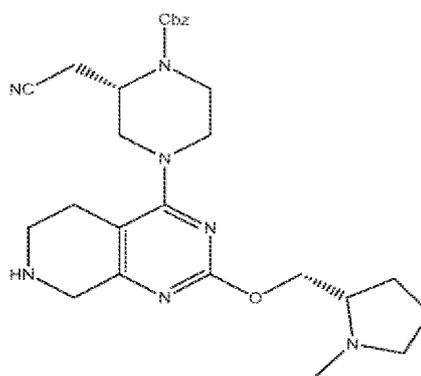
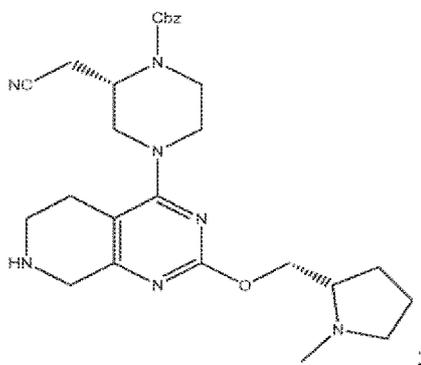
- взаимодействия с (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанолом в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения:



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

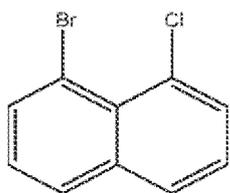


- взаимодействия с кислотой для удаления защитной группы Boc для получения соли или свободного основания:



- взаимодействия соли или свободного основания

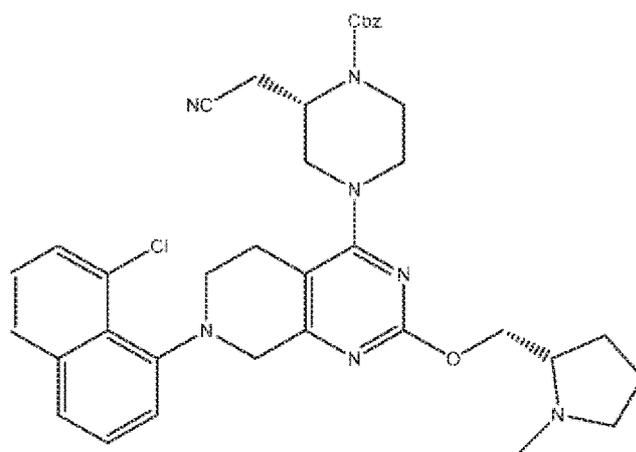
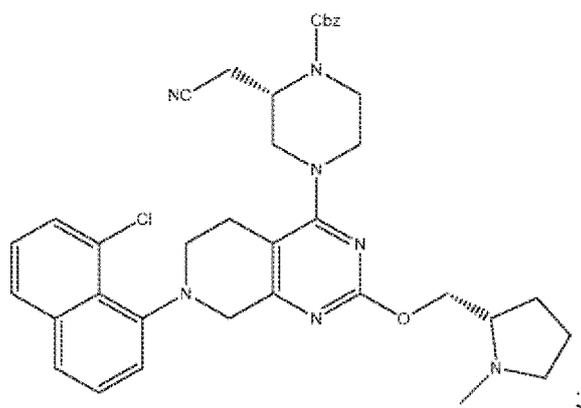
c



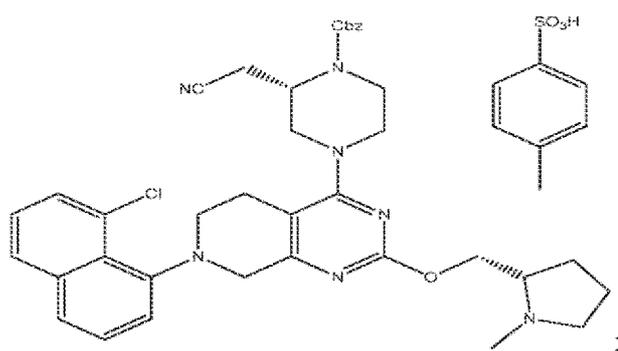
5

в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

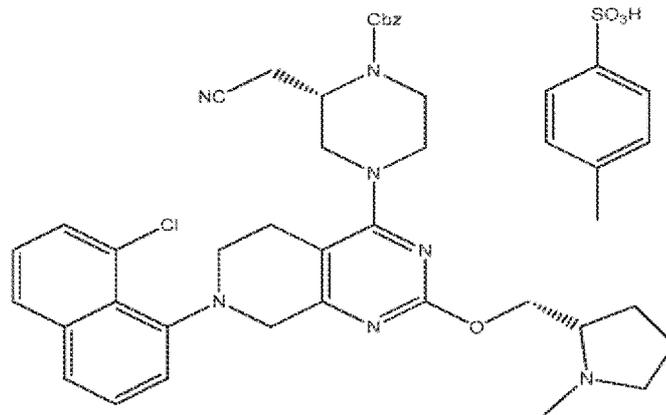


- взаимодействия с *p*-  
 толуолсульфоновой кислотой в присутствии первого растворителя и  
 антирастворителя для получения

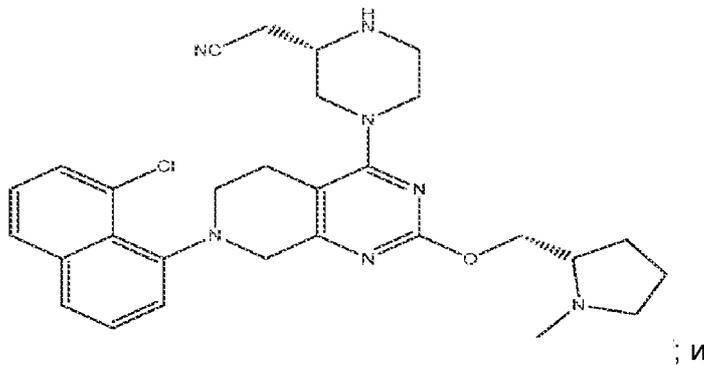


5

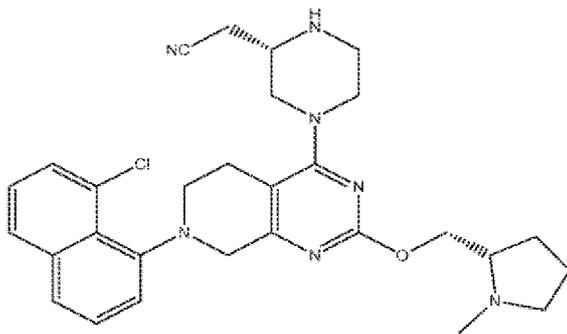
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



- взаимодействия с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения



5 - взаимодействия

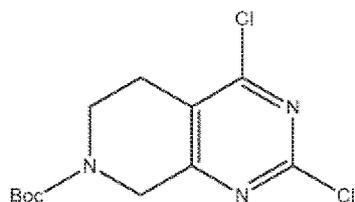


[0084] с 2-фторакриловой кислотой или солями щелочей или металлов 2-фторакриловой кислоты со связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

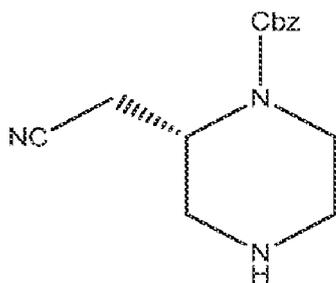
10 [0085] В одном аспекте в изобретении предложен способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:

а) взаимодействия соединения следующей структуры:

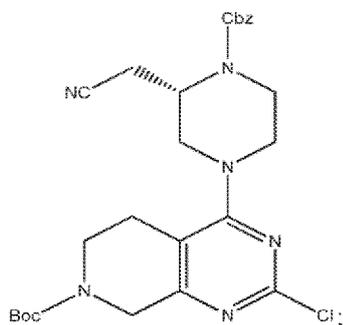
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



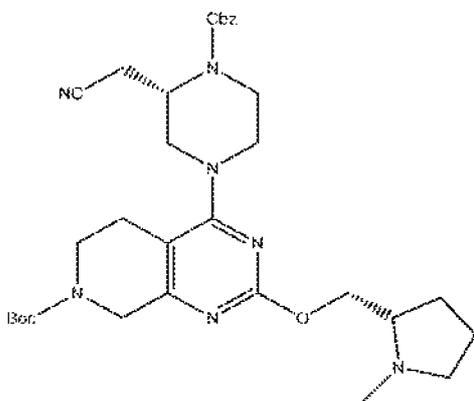
со свободным основанием или солью соединения следующей структуры:



5 в присутствии полярного апротонного растворителя и основания для получения конечного соединения стадии (а) со следующей структурой:

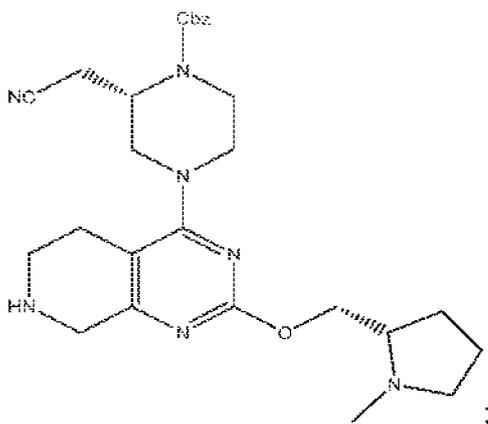


10 b) взаимодействия конечного соединения стадии (а) с (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанолом в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (b) со следующей структурой:

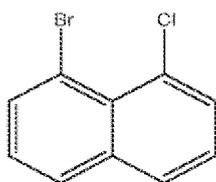


ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

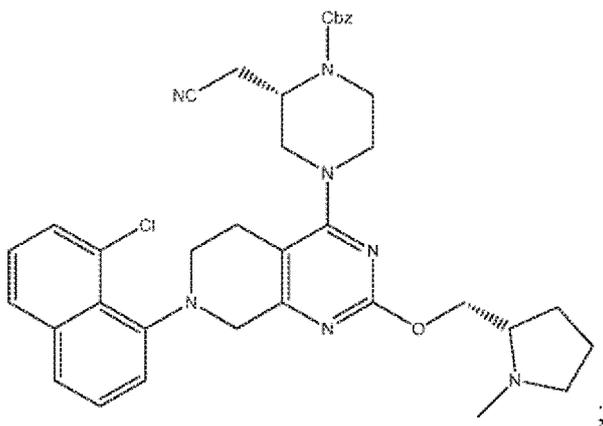
- c) взаимодействия конечного соединения стадии (b) с кислотой для удаления защитной группы Boc из конечного соединения стадии (b) для получения соли или свободного основания конечного соединения стадии (c) со следующей структурой:



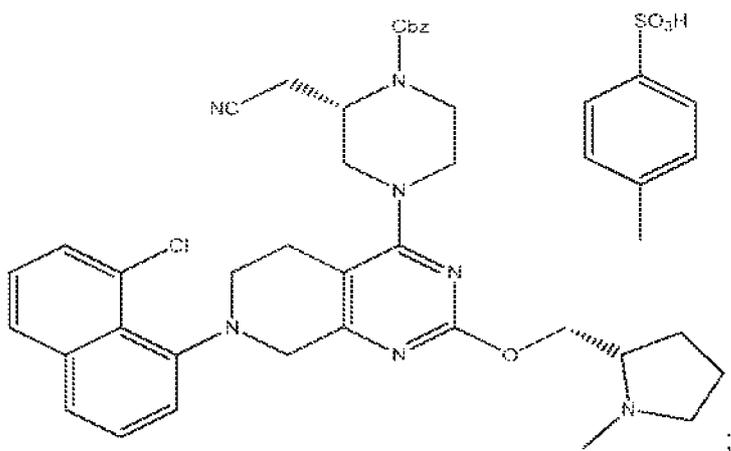
- d) взаимодействия соли или свободного основания конечного продукта стадии



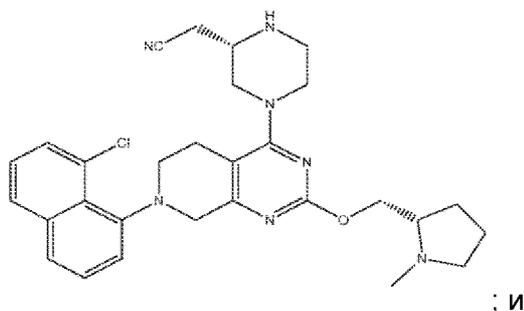
- (c) с в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (d) со следующей структурой:



- e) взаимодействие конечного соединения стадии (d) с *l*-толуолсульфоновой кислотой в присутствии первого растворителя и антирастворителя для получения конечного соединения стадии (e) со следующей структурой:



- f) взаимодействие конечного соединения стадии (e) с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (f) со следующей структурой:

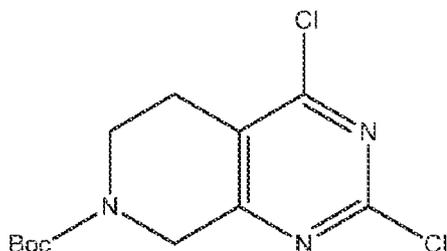


5

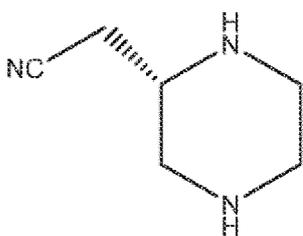
- g) взаимодействия конечного соединения стадии (f) с 2-фторакриловой кислотой (или соответствующими солями щелочей или металлов) и связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

10 [0086] В одном аспекте в изобретении предложен способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:

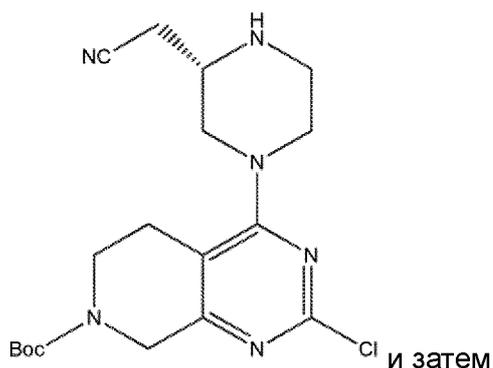
- a') взаимодействия соединения следующей структуры:



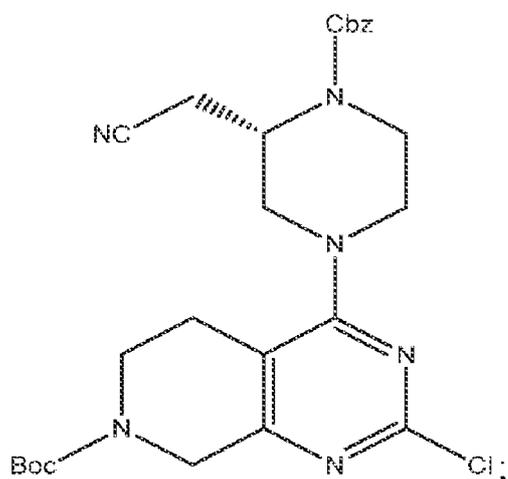
с соединением следующей структуры:



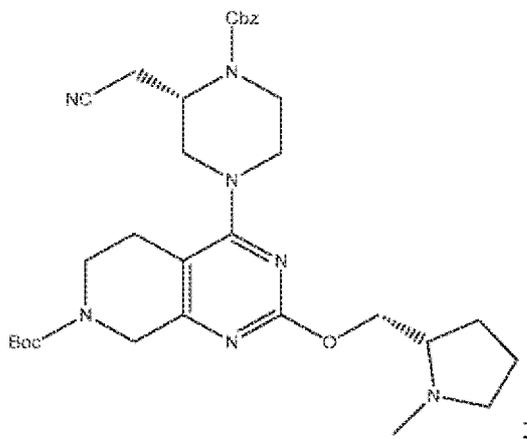
в присутствии полярного апротонного растворителя и основания для получения соединения следующей структуры:



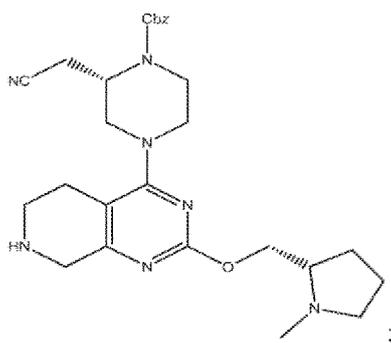
- 5 взаимодействия этого соединения с бензилхлорформиатом в присутствии карбоната натрия, метил-трет-бутилового эфира (МТБЕ) и воды для получения конечного соединения стадии (а') со следующей структурой:



- 10 взаимодействия конечного соединения стадии (а') с (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанолом в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (b) со следующей структурой:

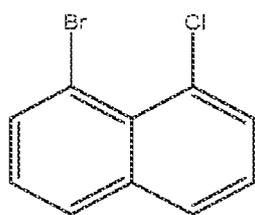


взаимодействия конечного соединения стадии (b) с кислотой для удаления защитной группы Boc из конечного соединения стадии (b) для получения соли или свободного основания конечного соединения стадии (c) со следующей структурой:



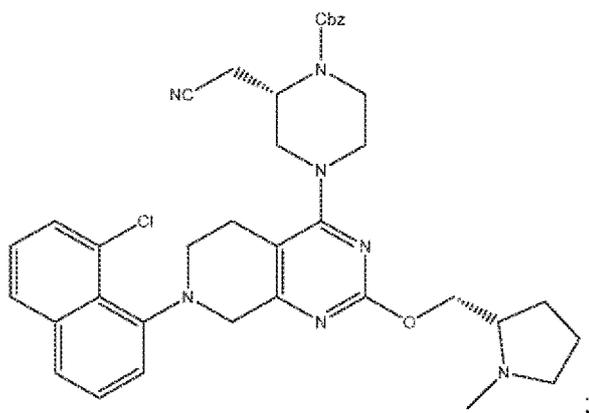
5

взаимодействия соли или свободного основания конечного продукта стадии (c) с

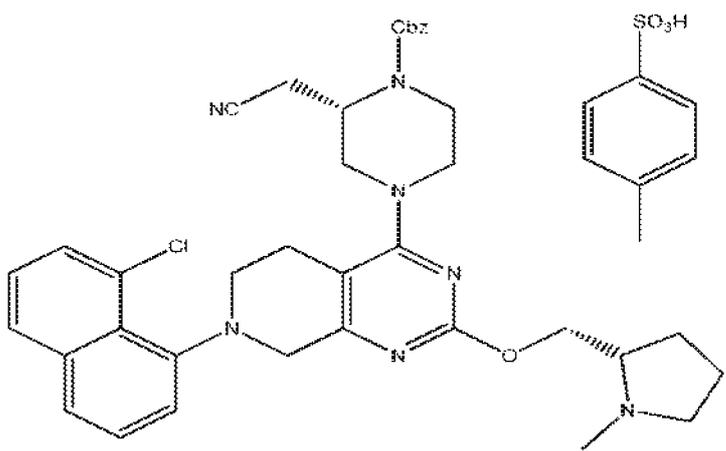


в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (d) со следующей структурой:

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

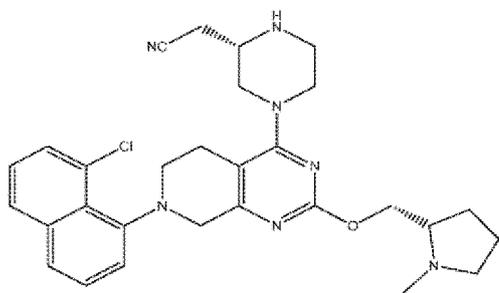


взаимодействия конечного соединения стадии (d) с *p*-толуолсульфоновой кислотой в присутствии первого растворителя и антирастворителя для получения конечного соединения стадии (e) со следующей структурой:



5

взаимодействия конечного соединения стадии (e) с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (f) со следующей структурой:



; и

10 взаимодействия конечного соединения стадии (f) с 2-фторакриловой кислотой (или соответствующими солями щелочей или металлов) и связующим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

- [0087] В одном варианте осуществления на стадии (а) и/или стадии (а') полярный апротонный растворитель выбран из группы, состоящей из диметилацетамида (DMAc), диметилформамида (DMF), 1,4-диоксана, тетрагидрофурана (ТГФ), 2-метилтетрагидрофурана (2-МеТГФ), ацетонитрила (MeCN), диметилсульфоксида (DMSO) и *N*-метилпирролидона (NMP).
- 5 [0088] В одном варианте осуществления на стадии (а) и/или стадии (а') полярный апротонный растворитель содержит без ограничений один или более из следующего: диметилацетамида (DMAc), диметилформамида (DMF), 1,4-диоксана, тетрагидрофурана (ТГФ), 2-метилтетрагидрофурана (2-МеТГФ), ацетонитрила (MeCN), диметилсульфоксида (DMSO) и *N*-метилпирролидона (NMP).
- 10 [0089] В одном варианте осуществления на стадии (а) и/или стадии (а') полярный апротонный растворитель представляет собой диметилацетамид (DMAc).
- [0090] В одном варианте осуществления на стадии (а) и/или стадии (а') основание представляет собой органическое основание.
- 15 [0091] В одном варианте осуществления органическое основание выбрано из группы, состоящей из *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA), триэтиламина (Et<sub>3</sub>N), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU).
- [0092] В одном варианте осуществления органический щелочной катализатор представляет собой *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA).
- 20 [0093] В одном варианте осуществления неорганический щелочной катализатор выбран из группы, состоящей из карбоната, бикарбоната и фосфата.
- [0094] На стадии (а) и/или стадии (а') выше соединение может представлять собой соль любой органической или минеральной кислоты, т. е. оно может представлять собой любую органическую или минеральную соль.
- 25 [0095] В одном варианте осуществления органическая соль выбрана из группы, состоящей из фумарата, тартрата, малата и цитрата.
- [0096] В одном варианте осуществления органическая соль представляет собой фумаратную соль.
- [0097] В одном варианте осуществления минеральная соль выбрана из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, сульфата и фосфата.
- 30 [0098] В одном варианте осуществления стадию (а) проводят при температуре от примерно -10 °С до примерно 80 °С.
- [0099] В одном варианте осуществления стадию (а') проводят при температуре от примерно 0 °С до примерно 10 °С.

- [00100]В одном варианте осуществления на стадии (b) катализатор на основе палладия находится в состоянии окисления 0 или II.
- [00101]В одном варианте осуществления на стадии (b) катализатор на основе палладия выбран из группы, состоящей из  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ .
- 5 [00102]В одном варианте осуществления на стадии (b) катализатор на основе палладия предварительно активирован. Можно использовать любой предварительно активированный катализатор на основе палладия, включая без ограничений серию катализаторов Бухвальда с Pd-G1 по Pd-G6; органическую серию, такую как PEPPSI (усиленная пиридином стабилизация и инициация
- 10 получения предкатализатора), и т. д.
- [00103]В одном варианте осуществления на стадии (b) основание представляет собой органическое основание.
- [00104]В одном варианте осуществления органическое основание выбрано из группы, состоящей из DIPEA,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DABCO и DBU.
- 15 [00105]В одном варианте осуществления на стадии (b) основание представляет собой неорганическое основание.
- [00106]В одном варианте осуществления неорганическое основание выбрано из группы, состоящей из карбоната, бикарбоната и фосфата.
- [00107]В одном варианте осуществления на стадии (b) лиганд на основе фосфора
- 20 выбран из группы, состоящей из однокоординационного лиганда на основе фосфора и двухкоординационного лиганда на основе фосфора.
- [00108]Однокоординационные лиганды на основе фосфора могут иметь общую формулу  $\text{PR}_3$  (где R может представлять собой Cy, *tert*Bu, Ph или их различные комбинации и т. д.).
- 25 [00109]Двухкоординационные лиганды на основе фосфора включают в себя без ограничений (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил) (R), (S) и рац-(BINAP), XantPhos, бис[(2-дифенилфосфино)фенил] эфир (DPEPhos), лиганды основной цепи на основе ферроцена (например, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (dppf)) и другие.
- 30 [00110]В одном варианте осуществления на стадии (b) апротонный растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, 1,4-диоксана, ТГФ, 2-МеТГФ, MeCN, DMSO и NMP.
- [00111]В одном варианте осуществления стадию (b) проводят при температуре от примерно 20 °C до примерно 120 °C.

- [00112] На стадии (с) удаление защитной группы Вос можно осуществлять с применением любой минеральной кислоты, включая без ограничений хлористоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Можно использовать любую органическую кислоту, включая без  
5 ограничений трифторуксусную кислоту (TFA), лимонную кислоту, винную кислоту и т. д.
- [00113] В одном варианте осуществления на стадии (с) конечное соединение может представлять собой тартратную соль или цитратную соль.
- [00114] В одном варианте осуществления на стадии (d) катализатор на основе  
10 палладия находится в состоянии окисления 0 или II.
- [00115] В одном варианте осуществления на стадии (d) катализатор на основе палладия выбран из группы, состоящей из  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ .
- [00116] В одном варианте осуществления на стадии (d) катализатор на основе  
15 палладия предварительно активирован. Можно использовать любой предварительно активированный катализатор на основе палладия, включая без ограничений серию катализаторов Бухвальда с Pd- G1 по Pd-G6; органическую серию, такую как PEPPSI, и т. д.
- [00117] В одном варианте осуществления на стадии (d) щелочной катализатор представляет собой катализатор — органическое основание.
- 20 [00118] В одном варианте осуществления органическое основание выбрано из группы, состоящей из DIPEA,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DABCO и DBU.
- [00119] В одном варианте осуществления на стадии (d) основание представляет собой неорганическое основание.
- [00120] В одном варианте осуществления неорганическое основание выбрано из  
25 группы, состоящей из карбоната, бикарбоната и фосфата.
- [00121] В одном варианте осуществления на стадии (d) лиганд на основе фосфора выбран из группы, состоящей из однокоординационного лиганда на основе фосфора и двухкоординационного лиганда на основе фосфора.
- [00122] Однокоординационные лиганды на основе фосфора могут иметь общую  
30 формулу  $\text{PR}_3$  (где R может представлять собой *Su*, *трет*Bu, Ph и т. д.).
- [00123] Двухкоординационные лиганды на основе фосфора включают в себя без ограничений BINAP, XantPhos, DPEPhos, лиганды основной цепи на основе ферроцена (например, dppf) и другие.

- [00124]В одном варианте осуществления на стадии (d) апротонный растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, 1,4-диоксана, ТГФ, 2-МеТГФ, MeCN, DMSO и NMP.
- 5 [00125]В одном варианте осуществления стадию (d) проводят при температуре от примерно 20 °С до примерно 120 °С.
- [00126]В одном варианте осуществления на стадии (e) первый растворитель выбран из группы, состоящей из кетонсодержащего растворителя и ацетонитрила. В одном варианте осуществления кетонсодержащий растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, метилизобутилкетона (MIBK) и метилэтилкетона (МЕК).
- 10 [00127]В одном варианте осуществления на стадии (e) антирастворитель выбран из группы, состоящей из 2-МеТГФ и изопропилацетата (IPAc).
- [00128]В одном варианте осуществления стадию (e) проводят при температуре от примерно 20 °С до примерно 120 °С.
- 15 [00129]В одном варианте осуществления на стадии (f) тиол или тиолат выбраны из группы, состоящей из 2-меркаптоэтанола, дитиотреитола (DTT), 2-(диметиламино)этантиола гидрохлорида и R-SY, причем R выбран из группы, состоящей из H, алкила и арила, и при этом Y выбран из группы, состоящей из H, солей щелочей и металлов.
- [00130]В одном варианте осуществления на стадии (f) основание представляет собой органическое основание.
- 20 [00131]В одном варианте осуществления органическое основание выбрано из группы, состоящей из DIPEA, Et<sub>3</sub>N, DABCO и DBU.
- [00132]В одном варианте осуществления, в котором на стадии (f) основание представляет собой неорганическое основание.
- 25 [00133]В одном варианте осуществления неорганическое основание выбрано из группы, состоящей из карбоната, бикарбоната и фосфата.
- [00134]В одном варианте осуществления на стадии (f) полярный апротонный растворитель выбран из группы, состоящей из DMAc, DMF, 1,4-диоксана, ТГФ, 2-МеТГФ, MeCN, DMSO и NMP.
- 30 [00135]В одном варианте осуществления стадию (f) проводят при температуре от примерно 20 °С до примерно 120 °С.
- [00136]В одном варианте осуществления на стадии (g) растворитель выбран из группы, состоящей из DMAc, DMF, 1,4-диоксана, ТГФ, 2-МеТГФ, MeCN, DMSO, дихлорметана (DCM), этилацетата (EtOAc), IPAc и NMP.

[00137]В одном варианте осуществления на стадии (g) 2-фторакриловую кислоту можно использовать в нейтральной форме, форме свободной кислоты или ионной форме (в виде соли металла или щелочи).

5 [00138]В одном варианте осуществления на стадии (g) связывающий агент выбран из группы, состоящей из пропилфосфонового ангидрида (ТЗР®), карбонилдиимидазола (CDI), карбодиимида (например, дициклогексилкарбодиимида (DCC), диизопропилкарбодиимида (DIC), этил-(*N,N'*-диметиламино)пропилкарбодиимида гидрохлорида (EDC.HCl)), фосфония ((бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (BOP), 10 (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyBOP)) и урония (O-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфата (HBTU), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфата (HATU)).

15 [00139]В одном варианте осуществления на стадии (g) основание представляет собой органическое основание.

[00140]В одном варианте осуществления органическое основание выбрано из группы, состоящей из DIPEA, Et<sub>3</sub>N, DABCO и DBU.

[00141]В одном варианте осуществления на стадии (g) основание представляет собой неорганическое основание.

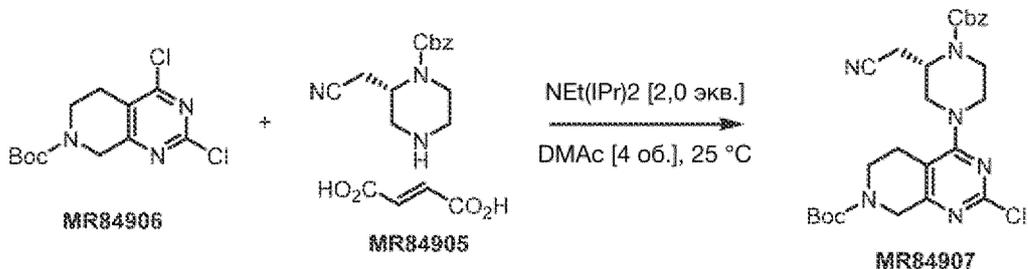
20 [00142]В одном варианте осуществления неорганическое основание выбрано из группы, состоящей из карбоната, бикарбоната и фосфата.

[00143]В одном варианте осуществления стадию (g) проводят при температуре от примерно -10 °C до примерно 50 °C.

25 [00144]Следующие примеры предназначены для иллюстрации определенных дополнительных вариантов реализации изобретения и не ограничивают объем изобретения.

## ПРИМЕР 1

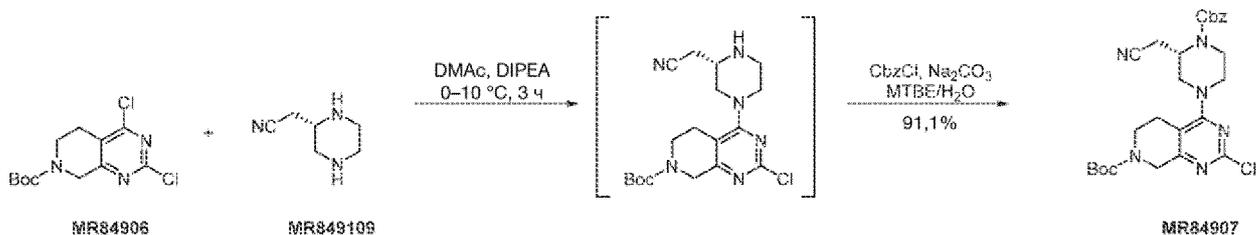
## Стадия (а)



- 5 [00145] *N,N*-Диметилацетамид (371,9 кг) загружали в реактор объемом 3000 л со  
стеклянной облицовкой и перемешивали в течение 5–10 мин. Отбирали образцы  
смеси для подтверждения уровня влажности ниже 0,1%, и анализ Карла Фишера  
показал, что фактическое количество воды составляло 0,01%. В смесь добавляли  
MR84905 фумарат (ASYM-124583) (136,7 кг, 135,2 кг с коррекцией на чистоту,  
10 360,2 моль, 1,1 экв.) при температуре между 10–30 °С и смесь перемешивали в  
течение 15–30 мин. Смесь доводили до температуры между 10–20 °С и  
устанавливали на 13,6 °С. В реакционную смесь добавляли диизопропилэтиламин  
(DIPEA, 88,4 кг, 683,9 моль, 2,0 экв.) с последующим добавлением MR84906 (ASYM-  
124584) (106,3 кг, 104,0 кг с коррекцией по анализу ВЭЖХ, 341,9 моль, 1,0 экв.).  
15 Стенки реактора промывали *N,N*-диметилацетамидом (41,7 кг) и смесь  
перемешивали в течение 30–60 мин.

- [00146] После этого реакционную смесь барботировали азотом из нижнего порта в  
течение 5–10 мин. Смесь оставляли для реакции при 10–20 °С и через 2 часа  
отбирали образцы смеси с посредством ВЭЖХ каждые 1–3 ч до тех пор,  
20 пока %площади MR84906 не составлял  $\leq 1,0\%$  площади. После 4 ч и 26 мин  
перемешивания при 15 °С значение %площади MR84906 составляло 0,3%. В это  
время реакционную смесь разбавляли МТВЕ (754,1 кг) при 10–30 °С. Температуру  
реакционной смеси доводили до 30–40 °С и устанавливали на 32,6 °С. Очищенную  
воду (532,9 кг) добавляли в смесь при температуре 30–40 °С и перемешивали в  
25 течение 20–30 мин. Перемешивание останавливали и слоям давали отстояться для  
формирования четко выраженных фаз. Водный слой удаляли при 30–40 °С. Затем  
органическую фазу промывали раствором хлорида натрия при 30–40 °С, который  
получали из очищенной воды (528,8 кг) и хлорида натрия (27,6 кг). Двухфазную  
смесь перемешивали в течение дополнительных 20–30 мин, отстаивали с  
30 формированием отдельных слоев и затем водную фазу удаляли при 30–40 °С.

- Органическую фазу, оставшуюся в реакторе, концентрировали при температуре  $\leq 40$  °С при пониженном давлении ( $\leq -0,06$  МПа) до остаточных 780,0–884,0 л (7,5–8,5 об.). Температуру доводили до 30–40 °С и устанавливали на 30,9 °С. Смесь перемешивали в течение 4–6 ч при температуре 30–40 °С, после чего из смеси
- 5 осаждалось существенное количество твердых веществ. В смесь добавляли *n*-гептан (143,6 кг) при 30–40 °С, что приводило к получению густой суспензии. Суспензию медленно охлаждали до температуры 15–25 °С и устанавливали на 23,5 °С. Температуру поддерживали на этом уровне во время кристаллизации в течение 2–3 ч.
- 10 [00147]Надосадочную жидкость отбирали для анализа на MR84907. Желательный уровень при анализе составлял  $\leq 0,5\%$ , и фактическое значение составило 0,4%. Суспензию переносили и фильтровали с помощью перемешивающего нутч-филтра-осушителя. Реактор промывали *n*-гептаном (71,0 кг), который затем переносили в
- 15 фильтр для промывания осадка на фильтре. Осадок на фильтре продували азотом в течение 1–2 ч, сушили при  $T_{рубашки} \leq 45$  °С при перемешивании до тех пор, пока сумма остатков МТВЕ и *n*-гептана не составляла менее  $\leq 2,0\%$ , а уровень воды не составлял менее 1,0%, что было показано анализом КФ. Фактические значения составляли 0,0% и 0,3% соответственно. После завершения сушки рубашку фильтра
- 20 охлаждали до температуры между 20–30 °С (22,4 °С фактически). MR84907 получали в виде твердого вещества почти белого цвета (160,4 кг, 160,4 кг с коррекцией на чистоту, 100,5% масс./масс. по анализу, выход 89,0%).
- [00148]Т. пл.: 128,7–128,8 °С.
- [00149]<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д. 1,44 (с, 9H), 2,62–2,75 (м, 2H), 2,92 (уш.,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 2,95–3,12 (м, 2H), 3,17–3,34 (м, 3H), 3,61–3,70 (м, 1H), 3,85–4,03 (м, 3H), 4,24–4,38 (м, 1H), 4,40–4,51 (м, 1H), 4,54–4,63 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 7,28–7,47 (м, 5H).
- 25 [00150]<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д. 18,2, 25,5, 26,8, 28,0, 47,1, 47,9, 48,1, 48,3, 48,7, 66,8, 79,5, 113,9, 118,3, 127,6, 127,9, 128,4, 136,4, 153,5, 154,2, 156,2, 163,5, 165,6.
- 30 [00151]МСВР (ИЭР) расчетное значение для C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 527,2174 [M+H]<sup>+</sup>, полученное: 527,2283.
- [00152]Альтернативно можно использовать стадию (а') для получения MR84907.
- Стадия (а')**

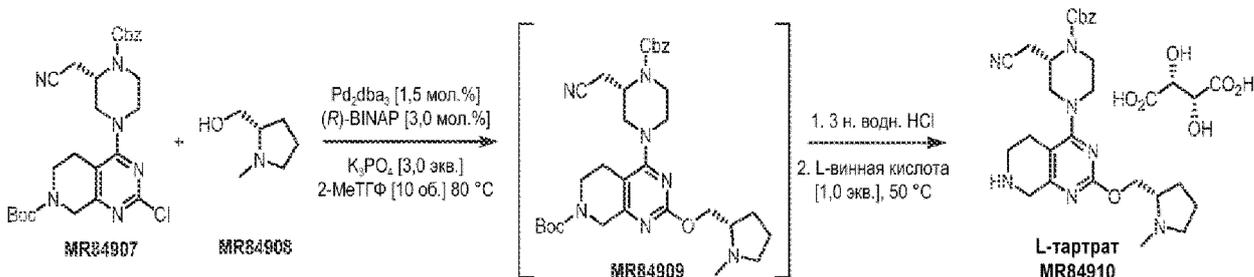


[00153]DMAc (120 мл) и MR849109 (30 г, 0,153 моль, 1 экв.) загружали в реактор объемом 1000 мл при 20 °С. По каплям добавляли диизопропилэтиламин (79,2 г, 0,612 моль, 4 экв.), поддерживая температуру между 10–20 °С, и смесь охлаждали до 0–10 °С. Поддерживая температуру между 0–10 °С, загружали частями MR84906 (46,5 г, 0,153 моль, 1 экв.). Реакционную смесь выдерживали при температуре от 0 до 10 °С в течение 1–2 ч перед отбором проб для анализа остаточного MR84906. После достижения в образце уровня MR84906 ≤ 2,0% МТВЕ (150 мл) и карбонат натрия (8,11 г, 0,0765 моль, 0,5 экв. в 90 мл воды) добавляли к реакционной смеси при 0–10 °С. Если не удавалось в реакционной смеси достичь 2,0% IPC для MR84906, то добавляли дополнительное MR849109 в зависимости от количества остаточного MR84906. К двухфазной реакционной смеси добавляли по каплям CbzCl (33,9 г, 0,199 моль, 1,3 экв.) при 0–10 °С. Затем смесь нагревали до 20–30 °С и выдерживали в течение 2 часов. Смесь проверяли на содержание остаточного промежуточного соединения менее 1,0% и добавляли дополнительное CbzCl соответственно в зависимости от количества остаточного промежуточного соединения. Как только уровень промежуточного соединения оказывался ≤ 1,0%, добавляли МТВЕ (150 мл) и воду (60 мл) при 20–40 °С и перемешивали смесь в течение 30 мин для получения гомогенной смеси. Двухфазную смесь разделяли при 30–40 °С и водный слой отбрасывали. Органический слой промывали 10% водн. NaCl (150 мл). Органический слой концентрировали до 8 объемов (240 мл) при температуре ниже 45 °С. Добавляли 0,3% масс. затравочных кристаллов MR84907 для стимулирования роста кристаллов при 30–40 °С. Смесь перемешивали в течение 4–6 ч и наблюдали значительный рост кристаллов. Н-Гептаны (60 мл) загружали в смесь при 30–40 °С. Перемешивание продолжали в течение 1–2 ч. Смесь медленно охлаждали до 25–35 °С со скоростью от 3 до 5 °С/ч и затем перемешивали в течение 10 ч. Суспензию фильтровали и твердые вещества промывали 30 мл МТВЕ/н-гептаном (4 : 1). Твердые вещества сушили при не более чем 45 °С до тех пор, пока сумма МТВЕ и н-гептана не составляла менее 2,0%, а содержание воды не составляло менее 1,0%. Получали 74,0 г MR84907, характеризующегося чистотой 99,2%, как оценивалось по проценту площади на

ВЭЖХ, и 98,31% масс. по анализу, что давало выход изолированного вещества 91,1%. Спектроскопическая и хроматографическая характеристика соответствовала сообщенным данным MR84907.

## ПРИМЕР 2

## Стадии (b) и (c)



[00154]2-МеТГФ (1336,9 кг) загружали в реактор объемом 5000 л со стеклянной  
 5 облицовкой. После 5–10 мин перемешивания проверяли содержание влаги  
 посредством анализа Карла Фишера для подтверждения уровня ниже 0,5% (0,03%  
 фактически). MR84907 (156,5 кг, 156,5 кг с коррекцией по анализу ВЭЖХ, 297,0 моль,  
 1,0 экв.) добавляли в смесь при температуре между 10–30 °С и перемешивали до  
 полного растворения твердых веществ, что подтверждалось визуальной проверкой.  
 10 В смесь добавляли безводный фосфат калия (190,0 кг, 891,0 моль, 3 экв.) при  
 температуре между 10–30 °С с последующим добавлением (S)-(1-метилпирролидин-  
 2-ил)метанола (MR84908, 51,1 кг, 443,7 моль, 1,5 экв.) при температуре между 10–  
 30 °С. Смесь дегазировали посредством барботирования азота из нижнего порта  
 реактора при 10–30 °С до тех пор, пока содержание кислорода не достигло уровня  
 15 ≤ 0,1% (0,01%, фактическое содержание кислорода). (R)-BINAP (5,6 кг, 8,9 моль,  
 3 моль%) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4,1 кг, 4,5 ммоль, 1,5 мол.%) добавляли в смесь при  
 температуре между 10–30 °С под защитой азотом. После завершения добавления  
 смесь дегазировали в течение 0,5–1 ч посредством барботирования азота из  
 нижнего порта до тех пор, пока содержание кислорода не достигло уровня ≤ 0,1%  
 20 (0,01%, фактическое содержание кислорода). Затем смесь нагревали до 70–80 °С  
 (75,9 °С фактически). Смесь оставляли для реакции при 70–80 °С в течение 20 ч,  
 после чего отбирали образцы смеси для анализа чистоты методом ВЭЖХ каждые 4–  
 8 ч до тех пор, пока значение %площади MR84907 / (MR84907 + MR84909) не  
 составляло ≤ 3,0%. Через 30 ч и 8 мин значение составляло 0,6%. Затем смесь  
 25 охлаждали до температуры между 10–30 °С (22,9 °С фактически), после чего в  
 смесь добавляли очищенную воду (780,0 кг) при температуре между 15–30 °С.  
 Следует отметить, что добавление воды является высокоэкзотермическим в течение  
 первых 10% добавления и что скорость добавления следует тщательно  
 контролировать. После добавления воды смесь перемешивали в течение 20–30 мин  
 30 при температуре 15–30 °С и слоям давали отстояться перед разделением. Нижний

- водный слой удаляли через нижний клапан, и затем органическую фазу промывали раствором хлорида натрия, который получали посредством добавления хлорида натрия (17,2 кг) к очищенной воде (305,6 кг). Смесь перемешивали в течение 20–30 мин при температуре 15–30 °С и слоям давали отстояться перед разделением.
- 5 Нижний водный слой удаляли через нижний клапан. К органической фазе, оставшейся в реакторе, добавляли раствор хлористоводородной кислоты при 15–25 °С. Раствор хлористоводородной кислоты получали посредством добавления концентрированной хлористоводородной кислоты (210,8 кг) к очищенной воде (690,2 кг). Смесь перемешивали в течение 20–30 мин при температуре между 15–
- 10 25 °С и слоям давали отстояться перед разделением. Нижняя водная фаза содержала продукт, и ее переносили в реактор объемом 5000 л для проведения стадии 3 (удаления защитных групп Вос и кристаллизации в виде L-винной кислой соли). Водную фазу оставляли для реакции при температуре между 15–25 °С (21,1–22,5 °С, фактическая температура).
- 15 [00155]Через 15 ч отбирали образцы смеси для анализа чистоты методом ВЭЖХ каждые 1~3 ч до тех пор, пока значение %площади MR84909 / (MR84909 + MR84910) не составляло  $\leq 1,0\%$  (0,1%площади после 22 ч и 57 мин). К реакционной смеси добавляли 2-МеТГФ (269,3 кг) при 15–25 °С. Смесь перемешивали в течение еще 20–30 мин при 15–25 °С и затем слоям давали отстояться перед их
- 20 разделением и отбрасыванием органического слоя (2-МеТГФ). Доводили pH водной фазы до 8–9 при температуре между 15–25 °С раствором карбоната калия (957,6 кг), который получали из очищенной воды (667,8 кг) и карбоната калия (289,3 кг). После достижения pH между 8–9 смесь продолжали перемешивать в течение еще 0,5–1 ч и pH повторно проверяли до тех пор, пока он не переставал меняться (pH = 8,
- 25 фактическое значение). Смесь доводили до температуры между 25–35 °С. Затем в смесь добавляли хлорид натрия (249,8 кг). Смесь перемешивали до полного растворения твердого вещества, что подтверждалось визуальной проверкой. К смеси добавляли 2-МеТГФ (1338,6 кг) при температуре между 15–25 °С. Смесь перемешивали в течение 20–30 мин и затем слоям давали отстояться.
- 30 Органическую фазу собирали и водную фазу возвращали в реактор для второй экстракции при помощи 2-МеТГФ (666,9 кг). Два слоя 2-МеТГФ объединяли, переносили в реактор объемом 5000 л со стеклянной облицовкой и концентрировали при температуре  $\leq 40$  °С при пониженном давлении ( $P \leq 0,06$  МПа) до остаточных 546–702 л (3,5–4,5 об.). К смеси добавляли 2-МеТГФ
- 35 (534,0 кг) при температуре  $\leq 40$  °С. Образцы смеси отбирали на содержание влаги

для подтверждения значения  $\leq 0,5\%$ . Анализ Карла Фишера показал, что содержание влаги составляло  $0,6\%$ . В результате смесь снова концентрировали при температуре  $\leq 40^\circ\text{C}$ , при пониженном давлении ( $P \leq -0,06$  МПа) до остаточных 546–702 л (3,5–4,5 об.). В смесь добавляли 2-МеТГФ (523,9 кг) при температуре  $\leq 40$  оС.

5 Образцы смеси отбирали на содержание влаги для подтверждения значения  $\leq 0,5\%$ . Анализ Карла Фишера показал, что содержание влаги составляло  $0,2\%$ . Затем смесь пропускали через систему фильтрации CUNO при температуре между  $25$ – $40^\circ\text{C}$ . Трубы и фильтр CUNO промывали 2-МеТГФ (201,3 кг). Смесь нагревали до температуры между  $45$ – $55^\circ\text{C}$  ( $50,0^\circ\text{C}$  фактически). Раствор L-винной кислоты, который получали посредством растворения L-винной кислоты (43,8 кг, 291,2 моль, 1,0 экв.) в изопропаноле (499,3 кг) при температуре между  $45$ – $55^\circ\text{C}$ , добавляли в реакционную смесь при температуре между  $45$ – $55^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при температуре между  $45$ – $55^\circ\text{C}$  в течение 1–2 ч. Смесь медленно охлаждали до температуры между  $20$ – $30^\circ\text{C}$  ( $28,6^\circ\text{C}$  фактически) для запуска кристаллизации.

10 [00156]Через 2 ч отбирали образцы смеси для анализа на MR84910 в слое надосадочной жидкости каждые 1–3 ч до тех пор, пока значение не составляло  $\leq 0,5\%$  масс., как оценивалось посредством ВЭЖХ. В первом образце значение % масс. MR84910 составляло  $0,3\%$ , и поэтому смесь фильтровали с помощью нутч-центрифуги из нержавеющей стали. Стенки реактора промывали 2-

20 МеТГФ (134,2 кг) и затем переносили на фильтр для промывания и отфильтровывания осадка на фильтре. Влажный осадок на фильтре сушили в ротационном коническом осушителе при Трубашки  $\leq 40$  оС,  $P \leq -0,06$  МПа до тех пор, пока сумма остатков 2-МеТГФ и изопропанола не составляла  $\leq 2,0\%$ , как оценивалось посредством ГХ ( $1,6\%$  фактически). После завершения сушки рубашку охлаждали до температуры между  $20$ – $30^\circ\text{C}$ , и промежуточное соединение (MR84910) собирали в пластиковые мешки, заполняли азотом, помещали в алюминиевые мешки и запечатывали и затем хранили в сухих условиях. L-тарترات MR84910 очень чувствителен к влаге, и с ним следует работать при азотной защите. Продукт получали в виде белого твердого вещества (167,8 кг, 156,2 кг с коррекцией на анализ чистоты,  $71,8\%$  % масс./масс. по анализу (свободное основание), выход  $80,2\%$ ).

30 [00157]Т. пл.:  $61,2$ – $61,3^\circ\text{C}$ .

[00158]<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O) δ м.д.  $1,90$ – $2,00$  (м, 1H),  $2,02$ – $2,10$  (м, 1H),  $2,11$ – $2,20$  (м, 1H),  $2,26$ – $2,37$  (м, 1H),  $2,71$ – $2,82$  (м, 1H),  $2,82$ – $2,96$  (м, 4H),  $2,99$  (уш. с, 3H),  $3,07$ – $3,22$  (м, 2H),  $3,23$ – $3,32$  (м, 2H),  $3,33$ – $3,40$  (м, 1H),  $3,46$  (с, 1H),  $3,64$ – $3,84$  (м, 2H),  $3,98$

35

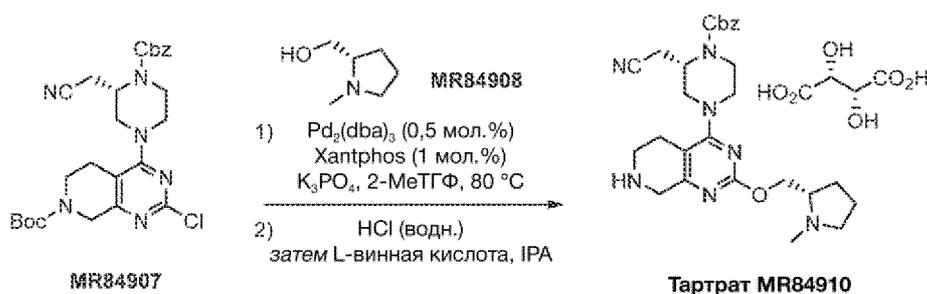
(уш. дд,  $J = 12,32, 6,30$  Hz, 3H), 4,22 (с, 2H) 4,30 (с, 2H), 4,45–4,53 (м, 1H), 4,62 (уш. дд,  $J = 12,59, 2,74$  Гц, 2H), 5,09 (д,  $J = 7,67$  Гц, 2 H), 7,24–7,38 (м, 5 H).

[00159] $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  м.д. 19,3, 22,7, 26,9, 39,7, 41,6, 41,9, 45,9, 47,7, 48,7, 49,3, 57,9, 59,4, 65,1, 68,6, 70,5, 74,2, 108,0, 119,6, 128,5, 129,1, 129,4, 136,7, 156,9, 158,4, 162,2, 166,7, 178,4.

[00160]МСВР (ИЭР) расчетное значение для  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_3$ : 506,2880  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , полученное: 506,3000.

[00161]Альтернативно можно использовать стадии (b') и (c') для получения MR84907. Эти стадии позволяют уменьшить количество палладия, потребляемого при производстве MRTX849. Эта технология может снижать палладиевую нагрузку в три-шесть раз. Ключевым отличием является применение Xantphos в качестве лиганда вместо R-BINAP и измельчение  $\text{K}_3\text{PO}_4$  для уменьшения размера частиц фосфата.

#### Стадии (b') и (c')



Факт. вых. для MR84909: 5 г: 89,6%

Нач. вых. MR84910 (5 г): 82%  
Чистота MR84910 (5 г): 94,8%

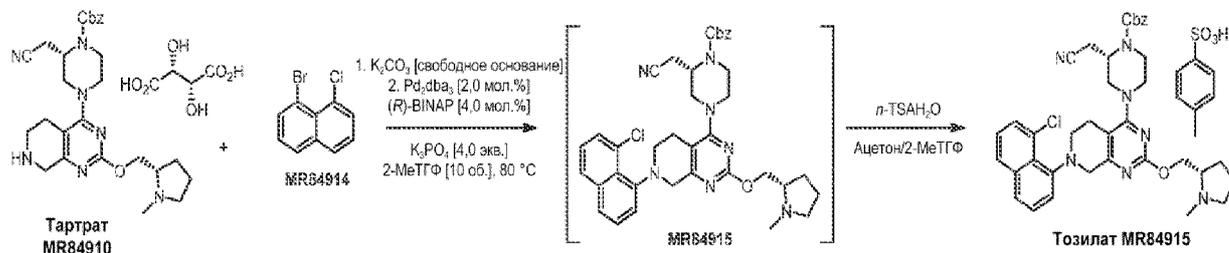
- 15 [00162]MR84908 (1,64 г, 14,23 ммоль, 1,50 экв.), безводный  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (6,04 г, 28,46 ммоль, 3,00 экв.), XantPhos (43,9 мг, 75,9 мкмоль, 0,008 экв.),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (43,4 мг, 47,4 мкмоль, 0,005 экв.), MR84907 (5,0 г, 9,49 ммоль, 1,00 экв.) и безводный 2-МеТГФ (30 мл, 6,0 об.) загружали в реактор, оборудованный верхней мешалкой, в атмосфере азота. В реакционный коллектор добавляли роторно-статорный
- 20 гомогенизатор для размола фосфата калия. Включали верхнюю мешалку и устанавливали на скорость перемешивания 300 об/мин. Смесь продували азотом в течение 5 мин. Включали гомогенизатор и устанавливали на скорость 15 000 об/мин. Смесь нагревали до 75 °С. Через 5 ч гомогенизатор отключали и образцы реакционной смеси отбирали для анализа ВЭЖХ для контроля завершения реакции.
- 25 Когда уровень MR84907 составлял  $\leq 2,0\%$ , смесь охлаждали до 20 °С. Если уровень MR84907 составлял более 2,0% после 20 ч, добавляли дополнительный катализатор соразмерно с количеством остаточного MR84907. В реакционную смесь загружали воду (25 мл, 5 об.) при поддержании температуры ниже 25 °С и перемешивали

смесь до полного растворения всех твердых веществ. Двухфазный слой разделяли, собирая органический слой. Свежий MeTГФ (25 мл, 5 об.) добавляли к водному слою и перемешивали в течение 15 мин. Фазы разделяли и сохраняли органический слой. Два органических слоя объединяли и промывали 5% масс. водн. раствором NaCl (2 об). Двухфазную смесь разделяли и водный слой отбрасывали. Добавляли 14% масс. водн. HCl (5 экв.) к органическому слою при поддержании температуры 15–25 °С. Двухфазной смеси давали отстояться и фазы разделяли. Водный слой сохраняли и перемешивали при 20 °С до тех пор, пока анализ ВЭЖХ не показывал, что уровень MR84909 составлял  $\leq 1,0\%$ . В перемешанную смесь загружали MeTГФ (10 мл, 2 об). Фазам давали отстояться и затем их разделяли, собирая водный слой. К водному слою добавляли 50% масс. водн.  $K_2CO_3$  (7 экв.) при 15–25 °С до достижения значения pH 9–10. Твердый NaCl (5,0 г, 1,0 масс./масс.) добавляли к водной смеси и смесь перемешивали до растворения всех твердых веществ. Смесь экстрагировали с помощью MeTГФ (50 мл, 10 об). Фазы разделяли и сохраняли органический слой. Водную часть подвергали обратной экстракции с MeTГФ (25 мл, 5 об). Слои разделяли и органические фракции объединяли и концентрировали при  $\leq 40$  °С при пониженном давлении. MeTГФ (20 мл, 4 об) добавляли в концентраты, которые снова концентрировали при  $\leq 40$  °С при пониженном давлении. В концентраты добавляли MeTГФ (50 мл, 10 об.) и смесь нагревали до 45–55 °С. Раствор L-винной кислоты (1,42 г, 9,49 ммоль, 1 экв.) в изопропанол (20 мл, 4 об.) добавляли при 45–55 °С. Смесь перемешивали и выдерживали при этой температуре в течение 2 ч. Смесь медленно охлаждали до 20 °С со скоростью 3–5 °С/мин. Смесь выдерживали при 20 °С в течение 16 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали MeTГФ (10 мл, 2 об.) три раза в инертной атмосфере. Осадок сушили при  $\leq 40$  °С. Получали 5,39 г тартрата MR84910, имеющего чистоту 94,8% по данным ВЭЖХ.

[00163]На Фиг. 1А и 1В проиллюстрированы преимущества стадий (b') и (c') перед стадиями (b) и (c). На Фиг. 1А показаны размеры частиц фосфата при использовании стадий (b) и (c). На Фиг. 1В показаны размеры частиц фосфата при использовании стадий (b') и (c'). На Фиг. 1В показано уменьшение размера частиц фосфата. Размер частиц оказывается сниженным с приблизительно 200 мкм (Фиг. 1А) до приблизительно 20–50 мкм (Фиг. 1В) при размалывании или при измельчении фосфата магнитной мешалкой. Это повышает скорость реакции, как можно видеть на Фиг. 1А и Фиг. 1В. Факт. вых. выход MR84909 увеличивается с 24% до 82% в условиях, которые в прочих отношениях идентичны.

## ПРИМЕР 3

## Стадии (d) и (e)



- 5 [00164]Очищенную воду (467,7 кг) загружали в реактор объемом 3000 л со  
 стеклянной облицовкой при 20–30 °С и запускали перемешивание. L-тарترات  
 MR84910 (163,1 кг, 117,1 кг по свободному основанию MR84910 с коррекцией по  
 анализу ВЭЖХ, 231,6 моль, 1,0 экв.) добавляли в реактор при перемешивании при  
 температуре 20–30 °С. Затем смесь перемешивали до полного растворения  
 10 твердого вещества, что подтверждалось визуальной проверкой. Затем в смесь  
 добавляли 2-МеТГФ (1218,1 кг). Смесь доводили до pH 8–9 при температуре между  
 10–30 °С 30% раствором карбоната калия (319,6 кг), который получали из карбоната  
 калия (96,2 кг) и очищенной воды (223,4 кг). Затем смесь продолжали перемешивать  
 в течение еще 0,5 ч и pH раствора повторно проверяли для подтверждения (pH 8  
 15 фактически). Затем в смесь добавляли хлорид натрия (117,2 кг) и смесь  
 перемешивали в течение 20–30 мин при температуре между 10–30 °С. Слойм  
 давали отстояться перед разделением. Водную фазу отбрасывали, а верхнюю  
 органическую фазу промывали раствором хлорида натрия, который получали из  
 хлорида натрия (58,6 кг) и очищенной воды (233,9 кг). Смесь перемешивали в  
 20 течение 20–30 мин при температуре между 10–30 °С и затем слойм давали  
 отстояться перед разделением. Органическую фазу концентрировали при  
 $T_{рубашки} \leq 50$  °С при пониженном давлении ( $P \leq -0,08$  МПа) до остаточных 3–4 об.  
 (351–468 л) и затем в смесь добавляли 2-МеТГФ (305,2 кг). Смесь снова  
 концентрировали при  $T_{рубашки} \leq 50$  °С при пониженном давлении ( $P \leq -0,08$  МПа) до  
 25 остаточных 3–4 об. (351–468 л). Отбирали образцы на содержание влаги для  
 подтверждения значения ниже  $\leq 0,5\%$ . Анализ Карла Фишера показал уровень влаги  
 1,3%, и поэтому процесс сушки повторяли. В смесь добавляли дополнительную  
 порцию 2-МеТГФ (302,2 кг) и снова концентрировали при  $T_{рубашки} \leq 50$  °С при  
 пониженном давлении ( $P \leq -0,08$  МПа) до остаточных 3–4 об. (351–468 л). Отбирали  
 30 образцы смеси на содержание влаги для подтверждения значения ниже  $\leq 0,5\%$ , и в

ЗАМЕНЯЩИЙ ЛИСТ

этот раз анализ Карла Фишера показывал уровень влажности 0,2%. Смесь доводили до температуры между 10–30 °С (27,1 °С фактически) и смесь пропускали через систему фильтрации CUNO. 2-МеТГФ (497,4 кг) добавляли в отдельный реактор объемом 5000 л со стеклянной облицовкой с последующим добавлением безводного фосфата калия (196,8 кг, 926 моль, 4 экв.) при 10–30 °С. Смесь перемешивали в течение 20–30 мин после добавления и затем повторно пропускали в течение 2–3 ч через мельницу мокрого помола при 10–30 °С до тех пор, пока размер частиц D(90) не составляла менее 50 мкм (22 мкм фактически). Раствор MR84910 в реакторе объемом 3000 л переносили в реактор объемом 5000 л, пропуская через фильтр CUNO, и затем реактор объемом 3000 л промывали 2-МеТГФ (202,5 кг), перенесенным в реактор объемом 5000 л через фильтр CUNO. MR84914 (58,5 кг, 243 моль, 1,05 экв.) добавляли в смесь в реакторе объемом 5000 л при температуре между 10–30 °С и затем смесь дегазировали посредством барботирования азота из нижнего порта реактора до достижения уровня содержания кислорода ниже 0,1% (0,00% фактически). (*R*)-BINAP (5,8 кг, 9,3 моль, 4 мол.%) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,0 кг, 4,6 моль, 2 мол.%) добавляли в смесь при 10–30 °С при азотной защите и смесь снова дегазировали посредством барботирования азота из нижнего порта реактора до достижения уровня содержания кислорода ниже 0,1% (0,04% фактически). Реактор нагревали до температуры между 75–85 °С (78,5 °С фактически) и оставляли смесь для продолжения реакции (76,8–80,8 °С).

[00165]Через 20 ч отбирали образцы смеси для анализа чистоты методом ВЭЖХ каждые 3–6 ч до тех пор, пока относительный %площади MR84910 / (MR84910 + MR84915) не составляла менее 3,0% (2,2%площади, 29 ч и 44 мин). Затем смесь охлаждали до температуры между 20–30 °С (26,0 °С фактически). После охлаждения очищенную воду (585,4 кг) медленно добавляли в смесь при 20–30 °С. Добавление воды было высокоэкзотермическим в течение первых добавленных 10%, что соответствует растворению фосфата калия, и скорость добавления следует тщательно контролировать. Последующая часть не была сильно экзотермической. Смесь перемешивали в течение 20–30 мин при температуре между 20–30 °С и затем слоям давали отстояться перед разделением. Водную фракцию отбрасывали. Раствор хлорида натрия, который получали из хлорида натрия (87,8 кг) и очищенной воды (585,2 кг), добавляли в органическую фазу при 20–30 °С. Смесь перемешивали в течение 20–30 мин при температуре между 20–30 °С и затем слоям давали отстояться перед разделением. Водную фракцию отбрасывали. Раствор лимонной кислоты, который получали из моногидрата лимонной кислоты (1,1 кг), хлорида

натрия (52,7 кг) и очищенной воды (351,6 кг), добавляли в органическую фазу при температуре между 20–30 °С. Смесь перемешивали в течение 1–2 ч при этой температуре и затем слоям давали отстояться перед разделением.

[00166]Отбирали образцы органической фазы для анализа чистоты методом ВЭЖХ до тех пор, пока %площади MR84910 не упал ниже 0,5%площади (0,2%площади фактически). Органическую фазу концентрировали при  $T_{\text{рубашки}} \leq 60$  °С при пониженном давлении ( $P \leq -0,08$  МПа) до тех пор, пока в реакторе не оставалось 4–5 об. (468–585 л). 2-МеТГФ (302,7 кг) добавляли в оставшуюся смесь при  $T_{\text{рубашки}} \leq 60$  °С. Органическую фазу концентрировали при  $T_{\text{рубашки}} \leq 60$  °С при пониженном давлении ( $P \leq -0,08$  МПа) до тех пор, пока в реакторе не оставалось 4–5 об. (468–585 л). 2-Ме-ТГФ (100,9 кг) добавляли в смесь при  $T_{\text{рубашки}} \leq 60$  °С и затем отбирали образцы смеси для подтверждения содержания влаги ниже 0,5%. Анализ Карла Фишера показал содержание влаги 0,3%. К смеси добавляли ацетон (463,4 кг). Получали раствор моногидрата *p*-толуолсульфоновой кислоты (39,3 кг, 1,0 экв. относительно MR84915 по анализу) в 2-МеТГФ (100,6 кг) и 34,9 кг раствора добавляли в реактор объемом 5000 л при температуре между 20–30 °С в течение времени не менее 5 ч. В эту смесь добавили смесь, содержащую ацетон (38,5 кг) и затравочный кристалл (0,6 кг), при температуре между 15–35 °С. Суспензию выдерживали при температуре между 20–30 °С в течение 2–3 ч. Остальную часть раствора моногидрата *p*-толуолсульфоновой кислоты добавляли к смеси в реакторе объемом 5000 л в течение времени не менее 10 ч. Затем смесь нагревали до температуры между 50–60 °С (50,7 °С фактически). Смесь выдерживали при температуре и перемешивали в течение 1,5–2,5 ч перед охлаждением до температуры от -15 до 5 °С (-6,8 °С фактически). Суспензию перемешивали при этой температуре и через 8 ч отбирали образцы смеси каждые 1–3 ч для анализа % масс. M84915 в надосадочной жидкости до достижения уровня ниже 0,8% (0,8% фактически). Смесь фильтровали с помощью нутч-центрифуги с облицовкой из Nalag, и реактор промывали ацетоном дважды (140,2 кг и затем 139,4 кг с предварительным охлаждением до температуры от -15 до 5 °С), и затем переносили в центрифугу для промывания осадка на фильтре. Осадок на фильтре сушили в ротационном коническом осушителе при  $T_{\text{рубашки}} \leq 65$  °С,  $P \leq -0,06$  МПа до тех пор, пока сумма остатков 2-МеТГФ и ацетона не составляла ниже 2,0% по данным ГХ. После завершения сушки рубашку охлаждали до 20–30 °С. Тозилатную соль MR84915 получали в виде твердого вещества почти белого цвета (127,3 кг, 101,8 кг с коррекцией на % масс., 80,4% масс. по анализу, выход 66,0%).

ЗАМЕНЯЩИЙ ЛИСТ

[00167]Т. пл.: 150,6–150,7 °С.

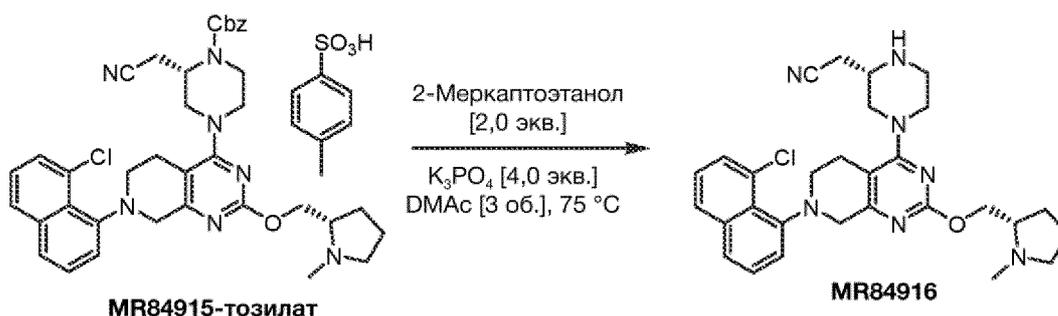
[00168]<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,77–1,97 (м, 2H), 1,98–2,10 (м, 1H), 2,17–2,26 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,82–3,17 (м, 9H), 3,37 (уш. с, 3H), 3,48–3,65 (м, 2H), 3,70–3,84 (м, 2H), 3,88–4,13 (м, 3H), 4,21 (дд, J = 17,31, 8,72 Гц, 1H), 4,39–4,49 (м, 1H),  
5 4,51–4,66 (м, 2H), 5,06–5,23 (м, 2H), 7,08–7,13 (м, 2H), 7,33–7,45 (м, 6H), 7,45–7,52 (м, 3H), 7,53–7,61 (м, 2H), 7,73–7,79 (м, 1H), 7,90–7,96 (м, 1H), 9,67 (с, 1H).

[00169]<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 18,1, 20,7, 21,8, 25,5, 26,2, 35,8, 46,8, 47,2, 48,2, 49,9, 56,4, 58,4, 58,7, 64,0, 66,8, 109,0, 118,5, 118,8, 124,8, 124,9, 125,4, 125,9, 126,8, 127,6, 127,9, 128,0, 128,4, 128,6, 128,8, 129,5, 136,4, 137,0, 137,6, 145,7, 148,0,  
10 154,2, 161,2, 164,3, 165,9.

[00170]МСВР (ИЭР) расчетное значение для C<sub>37</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 666,2959 [M+H]<sup>+</sup>,  
полученное: 666,3036.

### ПРИМЕР 5

#### 15 Стадия (f)



[00171]N,N-Диметилацетамид (289,6 кг) загружали в реактор объемом 3000 л со  
стеклянной облицовкой и запускали перемешивание. В смесь добавляли тозилатную  
соль MR84915 (123,1 кг, 99,0 кг с коррекцией на свободное основание, 146,8 моль,  
20 1,0 экв.). Стенку реактора промывали N,N-диметилацетамидом (58,0 кг). Под  
защитой азотом добавляли безводный фосфат калия (124,8 кг, 587 моль, 4 экв.).  
Смесь нагревали до 40–50 °С (41,2 °С фактически) и затем барботировали смесь  
азотом из нижнего порта реактора при температуре между 40–50 °С в течение 1–2 ч.  
После деазрации в смесь добавляли 2-меркаптоэтанол (23,4 кг, 294 моль, 2 экв.) при  
25 40–50 °С под защитой азотом. Смесь нагревали до температуры между 75–80 °С  
(75,1 °С фактически). Смесь оставляли для прохождения реакции при 70–80 °С.

[00172]Через 10 ч отбирали образцы смеси для анализа чистоты методом ВЭЖХ  
каждые 2–6 ч до тех пор, пока %площади MR84915 / (MR84915 + MR84916) не  
составляла менее 0,5%. Через 25 ч и 5 мин отношение достигало 0,3%. Затем смесь

охлаждали до 20–30 °С (27,5 °С фактически). Очищенную воду (307,6 кг) добавляли в смесь при температуре, равной или меньшей 45 °С, и затем температуру смеси доводили до 35–45 °С (37,1 °С фактически). Реакционную смесь выдерживали при этой температуре и перемешивали в течение 0,5–1 ч. Перемешивание  
5 останавливали и слоям давали отстояться перед разделением. Водную фазу отбрасывали и органическую фазу оставляли в реакторе. Температуру органической фазы устанавливали на температуру между 15–25 °С (25,0 °С фактически). В органическую фазу добавляли очищенную воду (86,1 кг) и затем добавляли затравочный кристалл (0,6 кг). Смесь выдерживали и перемешивали при  
10 температуре между 15–25 °С в течение 12–16 ч, после чего наблюдали выпадение в осадок большого количества твердых веществ. Отбирали образцы смеси для анализа надосадочной жидкости на % масс. только для информационных целей (эталонное значение FIO: 4,5%), и в надосадочной жидкости наблюдали значение 4,1%. Очищенную воду (221,4 кг) добавляли в реактор при 15–25 °С. Смесь  
15 перемешивали при температуре 15–25 °С в течение 12–16 ч и через 8 ч отбирали образцы смеси каждые 2–4 ч для анализа % масс. надосадочной жидкости до тех пор, пока уровень не составлял ниже 0,7% (наблюдалось 0,7%). Смесь фильтровали с помощью перемешивающего нутч-фильтра-осушителя. Очищенную воду (112,7 кг) и NA-диметилацетамид (70,5 кг) добавляли в реактор объемом 3000 л со стеклянной  
20 облицовкой и доводили температуру до 15–25 °С. Смесь переносили в перемешивающий нутч-фильтр-осушитель для промывки осадка на фильтре. Очищенную воду (370,0 кг) и ацетонитрил (28,1 кг) добавляли в реактор объемом 3000 л со стеклянной облицовкой, затем температуру доводили до 15–30 °С. Осадок на фильтре добавляли в смесь воды/ацетонитрила и смесь перемешивали в течение  
25 2–3 ч при температуре между 15–30 °С. Суспензию из реактора фильтровали в центрифуге. Очищенную воду (184,6 кг) добавляли в реактор объемом 3000 л со стеклянной облицовкой и затем переносили в центрифугу для промывания осадка на фильтре. Влажный осадок на фильтре высушивали в ротационном коническом осушителе при  $T_{\text{рубашки}} \leq 45$  °С до тех пор, пока содержание влаги не составляло  
30 ниже 15%, как оценивалось по анализу Карла Фишера. После завершения сушки температуру рубашки снижали до температуры между 20–30 °С. Получали MR84916 в виде коричневого твердого вещества (82,0 кг, 67,8 кг, с коррекцией на анализ % масс., 97,2% масс. по анализу от сухой основы, выход 85,7%).  
[00173]Т. пл.: 60,3–60,4 °С.

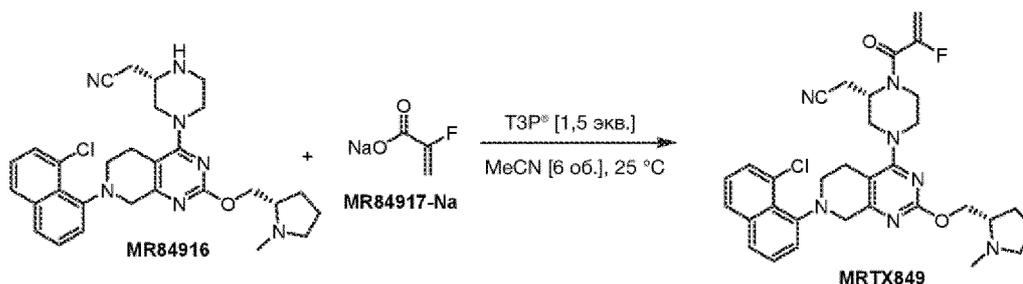
[00174]<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 1,52–1,73 (м, 3H), 1,84–1,96 (м, 1H), 2,13 (к, *J* = 8,67 Гц, 1H), 2,32 (д, *J* = 1,77 Гц, 3H), 2,44–2,49 (м, 1H), 2,61–2,83 (м, 5H), 2,85–2,98 (м, 3H), 3,07 (уш. с, 3H), 3,37 (уш. с, 2H), 3,42–3,51 (м, 1H), 3,72 (с, 1H), 3,85 (уш. д, *J* = 12,38 Гц, 1H) 4,01 (ддд, *J* = 10,48, 6,69, 3,28 Гц, 1H), 4,17 (уш. д, *J* = 17,43 Гц, 1H), 4,24 (дд, *J* = 10,74, 4,93 Гц, 1H) 7,31 (ддд, *J* = 7,58, 3,41, 0,88 Гц, 1H), 7,43 (т, *J* = 7,83 Гц, 1H), 7,52 (т, *J* = 7,71 Гц, 1H), 7,57 (дд, *J* = 7,58, 1,26 Гц, 1H), 7,72 (д, *J* = 8,08 Гц, 1H), 7,87–7,95 (м, 1H).

[00175]<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 21,2, 22,5, 25,6, 28,5, 41,2, 44,6, 47,6, 50,0, 51,0, 51,6, 56,9, 58,6, 63,4, 68,7, 108,2, 118,7, 118,8, 124,6, 124,9, 125,9, 126,8, 128,5, 128,8, 129,5, 137,0, 148,0, 162,1, 163,8, 165,6.

МСВР (ИЭР) расчетное значение для C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>7</sub>O: 532,2592 [M+H]<sup>+</sup>, полученное: 532,2706.

#### ПРИМЕР 6

#### 15 Стадия (g)



[00176]Ацетонитрил (1093,0 кг) добавляли в реактор объемом 3000 л со стеклянной облицовкой. Затем в реактор добавляли MR84916 (81,6 кг, 68,1 кг с коррекцией на % масс. по анализу ВЭЖХ, 128,0 моль, 1,0 экв.). Смесь концентрировали при температуре ниже ≤ 45 °С при пониженном давлении ( $P \leq -0,06$  МПа) до остаточных 3–4 об. (204–272 л). Затем в смесь добавляли ацетонитрил (268,0 кг) при температуре ниже 45 °С. Смесь концентрировали при температуре ниже 45 °С при пониженном давлении ( $P \leq -0,06$  МПа) до остаточных (204–272 л) 3–4 об. Отбирали образцы смеси для подтверждения содержания влаги ниже 0,3%, как оценивалось посредством анализа Карла Фишера (0,1% фактически). Смесь охлаждали до температуры между 10–25 °С (16,5 °С фактически). Ацетонитрил (163,9 кг) добавляли в отдельный реактор из хастеллоя объемом 3000 л. Отбирали образцы смеси для подтверждения содержания влаги ниже 0,3% (0,02% фактически). В реактор из хастеллоя добавляли 2-фтораакрилат натрия (25,0 кг, 218 моль, 1,7 экв.) под защитой азотом и при температуре между 10–20 °С. Убеждались, что 2-

фторакрилат натрия перед добавлением был в состоянии мелкодисперсного порошка. Стенку реактора промывали ацетонитрилом (13,7 кг). Добавляли 50% масс./масс. раствора пропилфосфонового ангидрида в этилацетате (124,7 кг, 192 моль, 1,5 экв.) в раствор 2-фторакрилата натрия в реакторе из хастеллоя при температуре между 10–20 °С под защитой азотом. Смесь перемешивали в течение не менее 2 ч при температуре между 10–20 °С. Смесь, содержащую MR84916, в реакторе со стеклянной облицовкой объемом 3000 л медленно добавляли в смесь, содержащую 2-фторакрилат, в реакторе объемом 3000 л из хастеллоя при температуре между 10–20 °С. Реактор объемом 3000 л со стеклянной облицовкой, содержащий MR84916, промывали ацетонитрилом (18,2 кг), который переносили в реактор из хастеллоя с акрилатом.

[00177]Реакцию продолжали при 10–20 °С (14,5–18,0 °С) и через 1 ч отбирали образцы смеси для анализа чистоты методом ВЭЖХ каждые 1–3 часа до тех пор, пока значение %площади MR84916 / (MR84916 + MRTX849) не составляло менее 0,4% (наблюдалось 0,3% через 5 ч и 1 мин). При температуре между 10–30 °С смесь доводили до pH 8–9 раствором карбоната калия (348,3 кг), который получали из карбоната калия (41,6 кг) и очищенной воды (307,2 кг). Смесь продолжали перемешивать в течение еще 0,5 ч и затем pH повторно проверяли для подтверждения (pH 8 фактически). Смесь доводили до температуры 25–35 °С, перемешивание останавливали и слоям давали отстояться перед разделением. Водную фазу отделяли и сохраняли. Фазу промывали раствором трехосновного фосфата калия, который получали из трехосновного фосфата калия (50,1 кг) и очищенной воды (204,4 кг) при температуре 25–35 °С. Смесь перемешивали в течение дополнительных 0,5–3 ч и давали отстояться перед разделением при температуре 25–35 °С. Водную фазу отделяли и сохраняли. Водные слои объединяли и экстрагировали с помощью 2-МеТГФ (175,9 кг). Смесь перемешивали в течение дополнительных 20–30 мин и слоям давали отстояться перед разделением при температуре между 25–35 °С. Органические фракции объединяли и затем объединенную смесь концентрировали при температуре  $\leq 45$  °С при пониженном давлении ( $P \leq -0,06$  МПа) до остаточных (136–204 л) 2–3 об. К смеси добавляли изопропанол (429,2 кг) при температуре  $\leq 45$  °С. Смесь концентрировали при температуре  $\leq 45$  °С при пониженном давлении ( $P \leq -0,06$  МПа) до остаточных 2–3 об. (136–204 л). К смеси добавляли изопропанол (320,1 кг) при температуре  $\leq 45$  °С. Смесь пропускали через систему фильтрации CUNO. Затем фильтр CUNO промывали изопропанолом (106,9 кг) и добавляли в реактор. Смесь

концентрировали при температуре  $\leq 45\text{ }^{\circ}\text{C}$  при пониженном давлении ( $P \leq 0,06\text{ МПа}$ ) до остаточных 4,5–5,5 об. (306–374 л). Отбирали образцы смеси для подтверждения того, что остаточные остатки ацетонитрила составляли менее 1,5% (0,05% фактически). Смесь доводили до температуры 33–38  $^{\circ}\text{C}$  (35,3  $^{\circ}\text{C}$  фактически).

5 Очищенную воду (170,0 кг) добавляли в смесь при 33–38  $^{\circ}\text{C}$ . В смесь добавляли затравочный кристалл формы 2 (0,2 кг) при температуре между 33–38  $^{\circ}\text{C}$ . Смесь выдерживали при этой температуре и перемешивали в течение 2–3 ч. Смесь медленно охлаждали до 15–20  $^{\circ}\text{C}$ . Смесь выдерживали при этой температуре и перемешивали в течение 6–10 час. В реактор добавляли очищенную воду (170,0 кг)

10 при температуре между 15–20  $^{\circ}\text{C}$ . Смесь медленно охлаждали до температуры от -3  $^{\circ}\text{C}$  до 7  $^{\circ}\text{C}$  (4,8  $^{\circ}\text{C}$  фактически). Массу перемешивали при температуре от -3 до 7  $^{\circ}\text{C}$  для кристаллизации и через 8 ч отбирали образцы смеси каждые 3–5 ч до тех пор, пока % масс. MRTX849 в маточном растворе не составлял менее 0,7% или разность между двумя последовательными образцами не составляла  $\leq 0,1\%$  масс.

15 (наблюдалось 0,7% масс.). Смесь фильтровали с помощью центрифуги из нержавеющей стали. Очищенную воду (102,6 кг) и изопропанол (16,4 кг) добавляли в реактор объемом 3000 л с облицовкой из хастеллоя и затем переносили в центрифугу из нержавеющей стали для промывания осадка на фильтре. Влажный осадок на фильтре продували азотом в течение 6–8 ч, сушили в ротационном

20 коническом осушителе при  $T \leq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$  до достижения содержания влаги не более 1%, как оценивалось посредством анализа Карла Фишера. После завершения сушки твердое вещество охлаждали до 20–30  $^{\circ}\text{C}$ . Изопропанол (368,4 кг) добавляли в реактор объемом 1000 л со стеклянной облицовкой и затем запускали мешалку. Твердые вещества из осадка на фильтре добавляли в реактор объемом 1000 л и

25 смесь нагревали до температуры между 55–60  $^{\circ}\text{C}$  (57,2  $^{\circ}\text{C}$  фактически). Смесь выдерживали при этой температуре и перемешивали до полного растворения твердого вещества, что подтверждалось визуальной проверкой. Затем смесь фильтровали в реактор из хастеллоя объемом 1000 л (предварительно нагретый до Трубашки = 55–60  $^{\circ}\text{C}$ ) через систему фильтрации, нагретую до 55–60  $^{\circ}\text{C}$ .

30 Смесь выдерживали при 55–60  $^{\circ}\text{C}$ . В реактор добавляли н-гептан (80,5 кг), сначала пропуская через фильтр для промывания. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч в реакторе. После полного растворения твердого вещества смесь охлаждали до температуры 43–47  $^{\circ}\text{C}$ . Получали затравочную суспензию посредством добавления изопропанола (5,5 кг) и н-гептана (1,3 кг) в четырехгорлую колбу объемом 20 л через

35 капсульный фильтр с последующим добавлением затравочных кристаллов формы 2

(MRTX849 формы 2, 0,8 кг), выдержанных при температуре между 20–25 °С. Смесь перемешивали до равномерного смешения и затем ее повторно пропускали через мельницу мокрого помола. Перед добавлением исходной суспензии в реактор, реактор проверяли для подтверждения полного растворения MRTX849 и того, что осаджение не произошло. После этого в реактор из хастеллоя объемом 1000 л добавляли затравочную суспензию формы 2 при температуре между 43–47 °С. Смесь перемешивали в течение 3–4 ч при 43–47 °С. Затем смесь охлаждали до температуры 28–32 °С и перемешивали в течение 4–5 ч при этой температуре (30,6 °С фактически). По истечении этого времени смесь охлаждали до 18–22 °С и перемешивали в течение 4–5 ч (20,9 °С фактически). Затем смесь охлаждали до -3–7 °С (3,5 °С фактически) при перемешивании. Через 12 ч отбирали образцы надосадочной жидкости смеси каждые 3–5 ч для проверки анализа % масс. MRTX849 в маточных растворах и для подтверждения того, когда уровень не превышал 1,2% или альтернативно когда разность между образцами не превышает 0,2%. Во время кристаллизации периодически барботировали азот через нижний порт реактора. При проверке маточных растворов % масс. MRTX849 составлял 1,0%. Смесь повторно пропускали через мельницу мокрого помола при -3–10 °С, и можно ожидать, что температура партии увеличивается на 2–3 °С во время этого процесса. Отбирали образцы твердого вещества на размер частиц до тех пор, пока значение D(90) составляло не более 100 мкм (22 мкм фактически). Смесь выдерживали при -3–7 °С в течение 0,5–1 ч. Затем смесь фильтровали с помощью нутч-фильтра из нержавеющей стали. Стенку реактора промывали смешанной системой растворителей из н-гептана (15,9 кг) и изопропанола (74,1 кг) через фильтр для жидкого материала. Затем мельницу мокрого помола промывали этими промывочными растворами, которые переносили в реактор и затем выгружали в фильтр для промывания осадка на фильтре. Вышеуказанную операцию повторяли еще раз смешанным растворителем из н-гептана (15,9 кг) и изопропанола (74,2 кг). Было отмечено достаточно медленное фильтрование вследствие малого размера частиц от влажного помола. Твердое вещество в фильтре продували азотом при  $T_{\text{рубашки}} = 20\text{--}30\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 8–10 ч и затем сушили при  $T_{\text{рубашки}} = 35\text{--}45\text{ }^{\circ}\text{C}$  до тех пор, пока остаток изопропанола составлял не более 6300 ч/млн (3488 ч/млн фактически) и остаток н-гептана составлял не более 3500 ч/млн (не обнаружен, НПО 432 ч/млн), как измерялось посредством ГХ. После завершения сушки твердое вещество охлаждали до температуры между 20–30 °С. Твердое вещество просеивали до тех пор, пока внешний вид продукта не был однородным и без слипания. В рабочей

зоне % отн. вл. должен быть не более 50%. Продукт (MRTX849) получали в виде твердого вещества почти белого цвета (51,1 кг, 50,0 кг, с коррекцией на анализ % масс., 100,4% масс. по анализу, выход 64,7%).

[00178]Т. пл.: 128,3–128,4 °С.

5 [00179]<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,56–1,77 (м, 3H), 1,96 (уш. дд, J = 11,87, 7,58 Гц, 1H), 2,20 (дд, J = 8,21, 2,40 Гц, 1H), 2,37 (д, J = 3,54 Гц, 3H), 2,72 (уш. д, J = 1,77 Гц, 1H), 2,91–3,03 (м, 2H), 3,04–3,23 (м, 4H), 3,28 (уш. дд, J = 13,77, 3,66 Гц, 1H), 3,33–3,63 (м, 4H), 3,73–3,86 (м, 1H), 3,89–3,98 (м, 1H), 3,99–4,15 (м, 3H), 4,17–4,36 (м, 2H), 5,22–5,41 (м, 1H), 5,42–5,50 (м, 1H), 7,34–7,44 (м, 1H), 7,46–7,53 (м, 1H), 7,58 (к, J = 7,58 Гц, 1H), 7,63 (дт, J = 7,45, 1,07 Гц, 1H), 7,75–7,83 (м, 1H), 7,93–8,00 (м, 1H).

10 [00180]<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 22,5, 25,0, 25,3, 25,5, 26,8, 28,5, 41,2, 47,5, 50,0, 57,0, 58,4, 58,7, 63,4, 68,9, 99,5, 108,6, 118,1, 118,8, 124,7, 124,9, 125,9, 126,9, 128,5, 128,9, 129,5, 137,0, 148,0, 155,5 (д, J = 266,39 Гц), 161,0 (д, J = 11,71 Гц), 162,0, 164,3, 165,9.

15 [00181]<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. -106,4.

[00182]МСВР (ИЭР): расчетное для C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>: 604,2603 [M+H]<sup>+</sup>, полученное: 604,2690.

### Пример 7

#### 20 Необязательное выделение MRTX849 в виде тартратной соли

[00183]В реактор, загруженный MRTX849 (875 г), добавляли 3,5 л этанола и перемешивали до полного растворения. В отдельном реакторе получали 1М L-винную кислоту в ТГФ посредством добавления 1,59 л ТГФ и 0,24 кг L-винной кислоты и нагревания до 35–40 °С. Вышеупомянутый полученный раствор винной

25 кислоты добавляли к этанольной реакционной смеси MRTX849 при 45–50 °С. Добавляли затравку свободного основания MRTX849 (60 мг) при 45–50 °С и наблюдали медленное образование осадка. Суспензию перемешивали при 45–50 °С в течение по меньшей мере 1 ч перед фильтрованием, промывали холодным этанолом и сушили в вакууме при 40 °С в течение 24 часов.

30 [00184]Следует понимать, что несмотря на то, что изобретение было описано при помощи конкретных вариантов реализации, оно может быть дополнительно модифицировано, и предполагается, что в настоящую заявку включены все варианты, применения или адаптации изобретения, соответствующие, в целом, основным принципам изобретения, и включает указанные изменения от настоящего

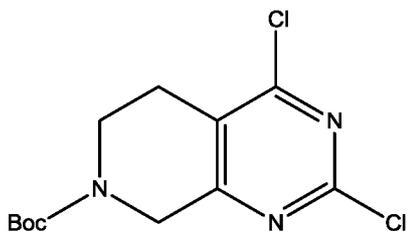
35 описания, которые могут быть внесены в рамках известной или общепринятой

практики в области техники, к которой относится изобретение, и могут применяться к ключевым отличительным признакам, представленным выше в настоящем документе, и в рамках объема прилагаемой формулы изобретения.

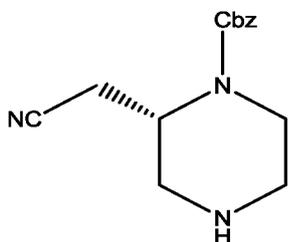
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ синтеза адаграсиба, включающий либо стадию (а), либо стадию (а'), причем стадия (а) включает:

5 а) взаимодействие соединения следующей структуры:

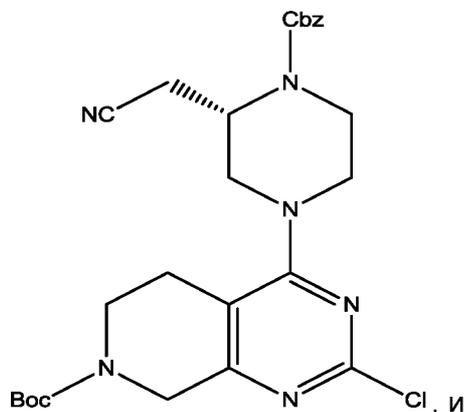


со свободным основанием или солью соединения следующей структуры:



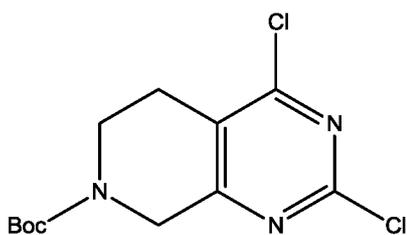
10

в присутствии полярного апротонного растворителя и органического или неорганического основания для получения конечного соединения стадии (а) со следующей структурой:

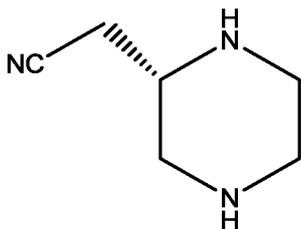


при этом стадия (а') включает

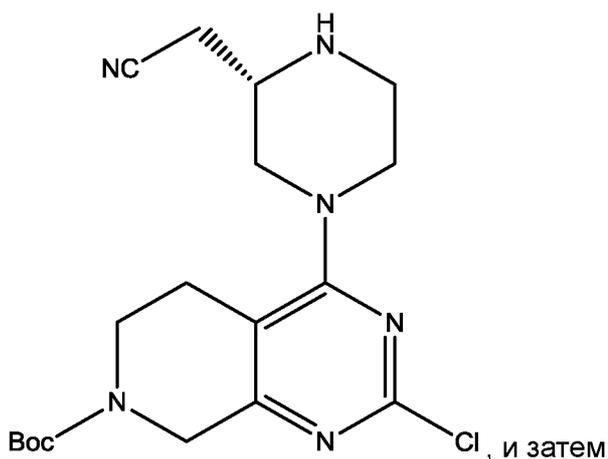
а') взаимодействие соединения следующей структуры:



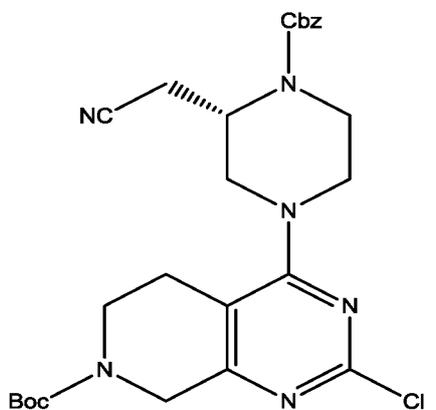
с соединением следующей структуры:



5 в присутствии полярного апротонного растворителя и основания для получения соединения следующей структуры:

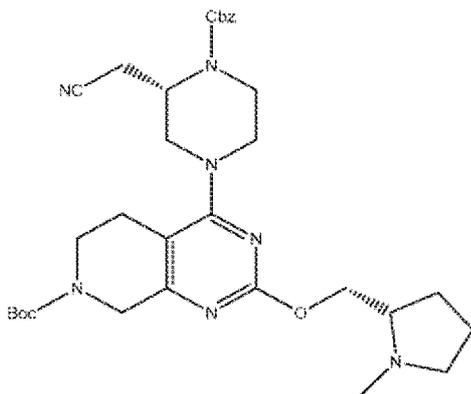


взаимодействие этого соединения с бензилхлорформиаом в присутствии карбоната натрия, метил-трет-бутилового эфира (МТВЕ) и воды для получения конечного соединения стадии (а') со следующей структурой:



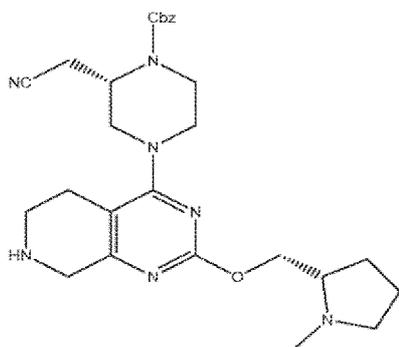
2. Способ по п. 1, дополнительно включающий стадию (b):

b) взаимодействие конечного соединения стадии (a) или стадии (a') с (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанолом в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (b) со следующей структурой:



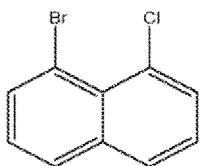
3. Способ по п. 2, дополнительно включающий стадию (c):

c) взаимодействие конечного соединения стадии (b) с кислотой для удаления защитной группы Boc из конечного соединения стадии (b) для получения соли или свободного основания конечного соединения стадии (c) со следующей структурой



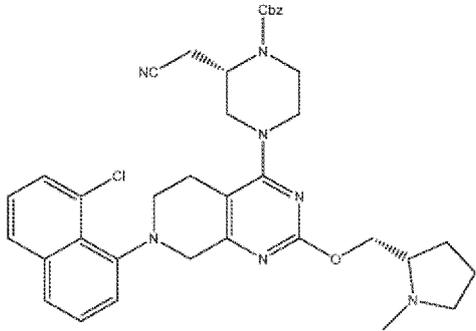
4. Способ по п. 3, дополнительно включающий стадию (d):

d) взаимодействие соли или свободного основания конечного продукта стадии



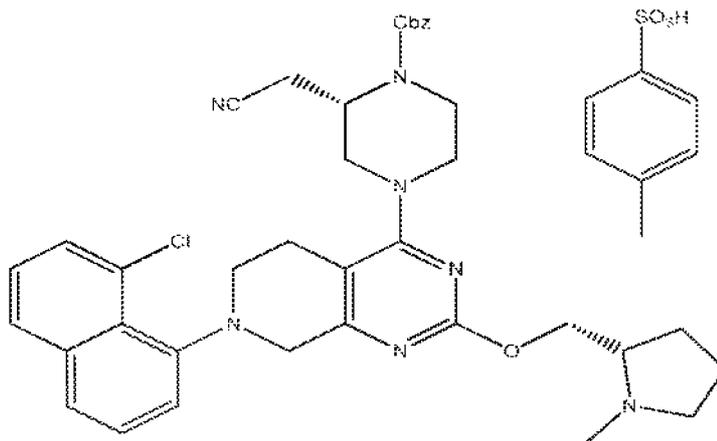
(c) с в присутствии катализатора на основе палладия,

основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (d) со следующей структурой:



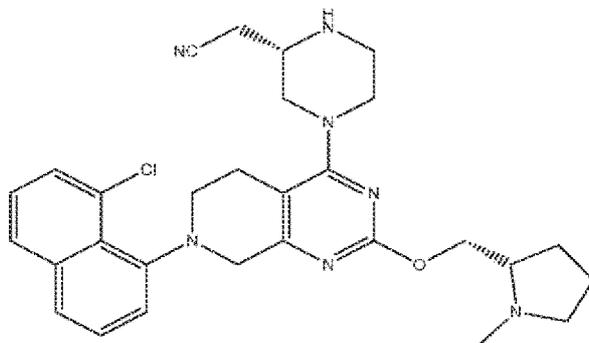
5. Способ по п. 4, дополнительно включающий стадию (e):

- 5 e) взаимодействие конечного соединения стадии (d) с *p*-толуолсульфоновой кислотой в присутствии первого растворителя и антирастворителя для получения конечного соединения стадии (e) со следующей структурой:



6. Способ по п. 5, дополнительно включающий стадию (f):

- 10 f) взаимодействие конечного соединения стадии (e) с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (f) со следующей структурой:

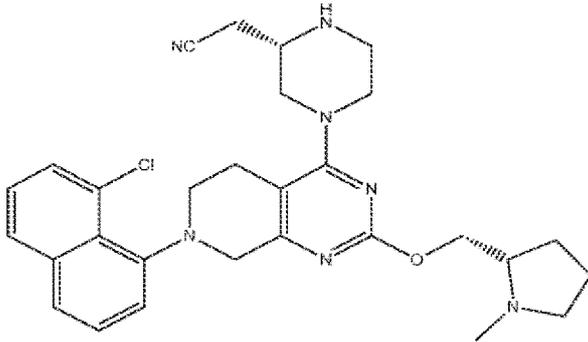


7. Способ по п. 6, дополнительно включающий стадию (g):

(g) взаимодействие конечного соединения стадии (f) с 2-фторакриловой кислотой или солями щелочей или металлов 2-фторакриловой кислоты со связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

5

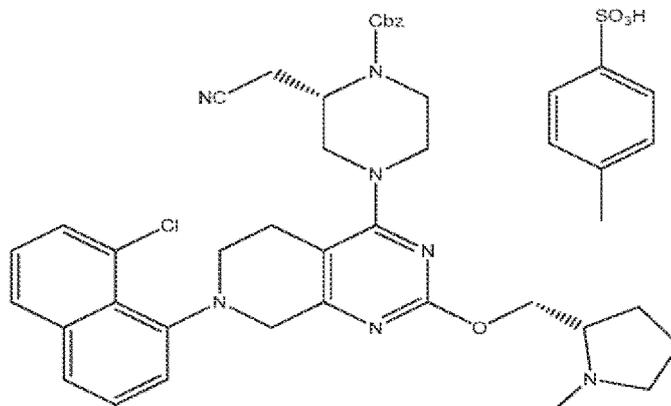
8. Способ синтеза адаграсиба, включающий стадию взаимодействия



с 2-фторакриловой кислотой или солями щелочей или металлов 2-фторакриловой кислоты со связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

10

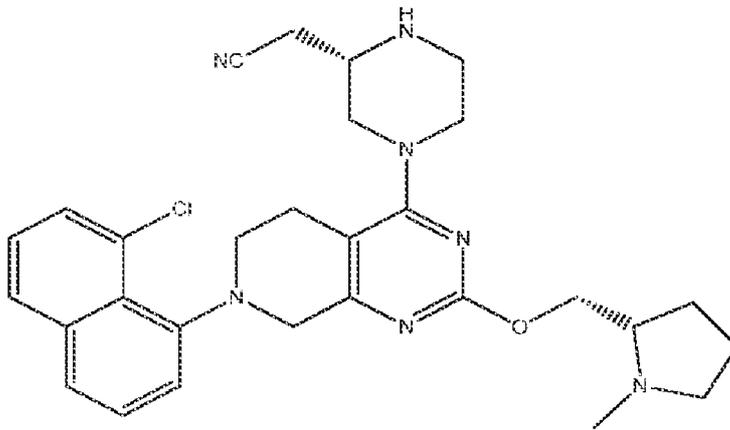
9. Способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:



взаимодействия

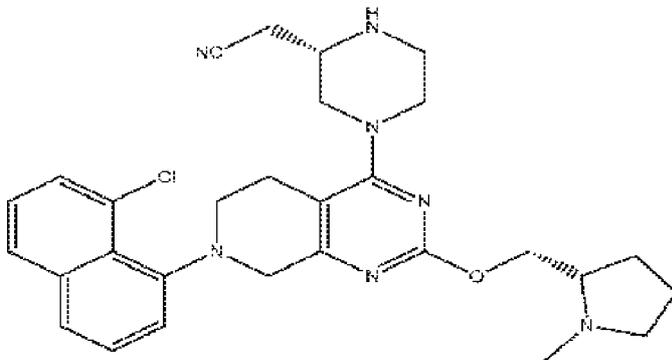
с тиолом или

тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения



; и

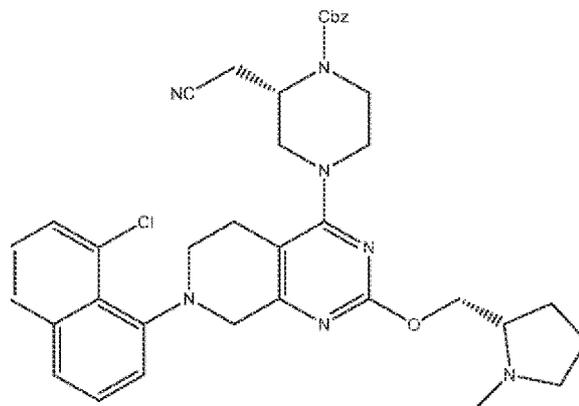
взаимодействия



с 2-фторакриловой кислотой или солями щелочей или металлов 2-фторакриловой кислоты со связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

5

10. Способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:

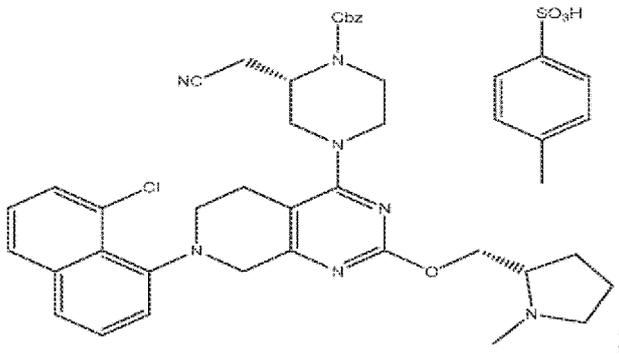


взаимодействия

с *p*-толуолсульфоновой

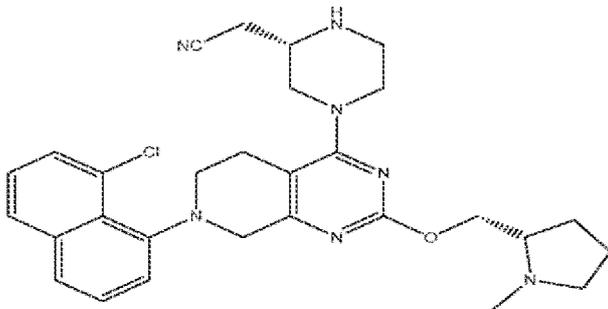
кислотой в присутствии первого растворителя и антирастворителя для получения

7



взаимодействия

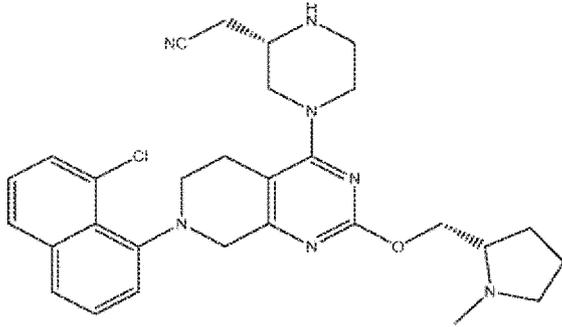
с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения



5

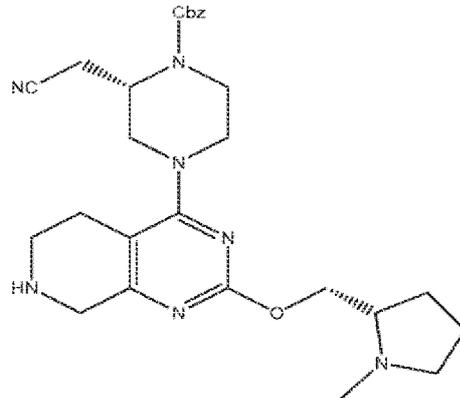
; и

взаимодействия



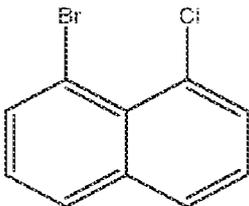
с 2-фторакриловой кислотой или солями щелочей или металлов 2-фторакриловой кислоты со связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

5 11. Способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:

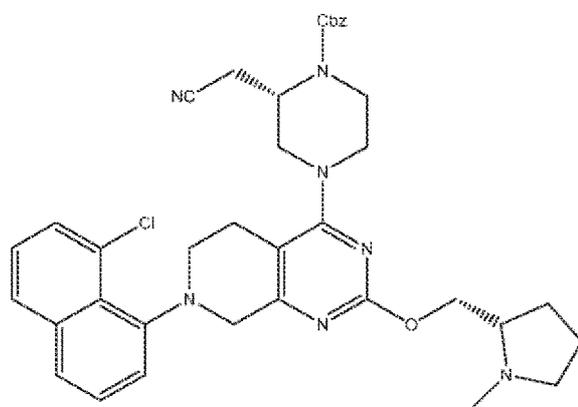
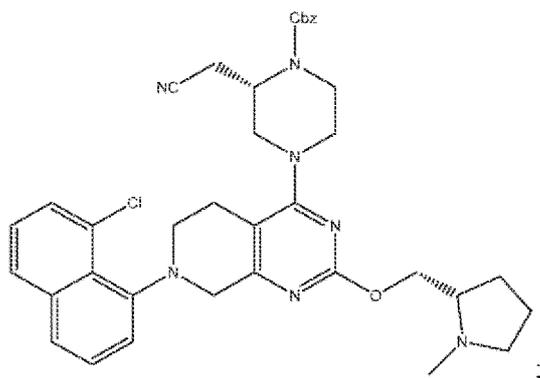


взаимодействия свободного основания

с



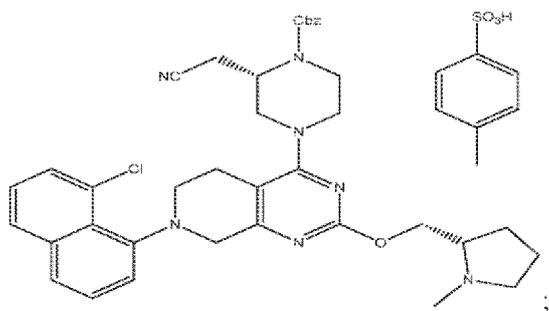
в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения

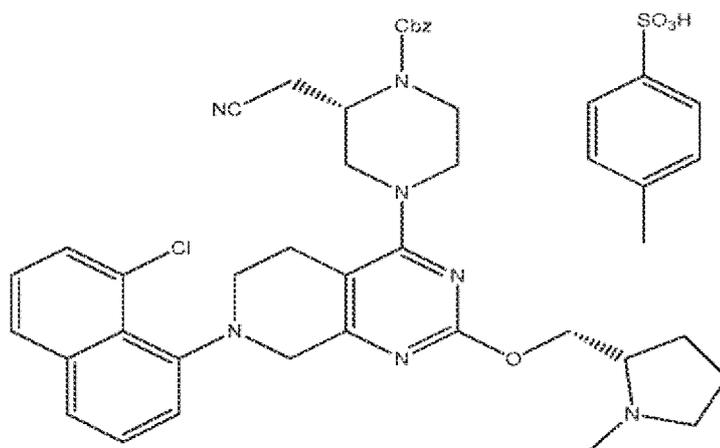


взаимодействия

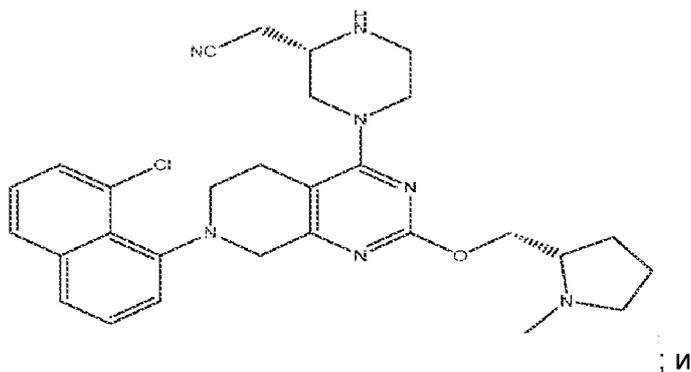
с *p*-толуолсульфоновой

кислотой в присутствии первого растворителя и антирастворителя для получения

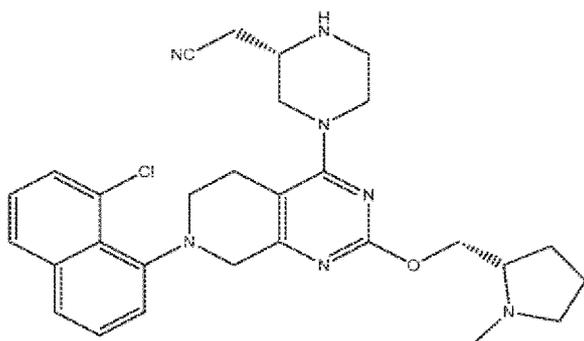




взаимодействия с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения



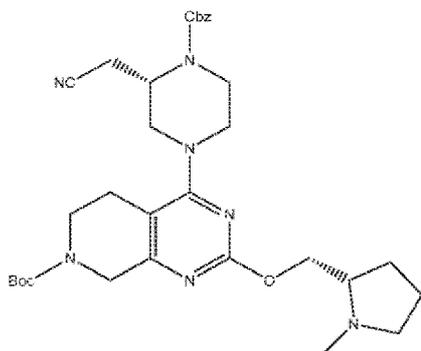
5 взаимодействия



с 2-фторакриловой кислотой или солями щелочей или металлов 2-фторакриловой кислоты со связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

10 12. Способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:

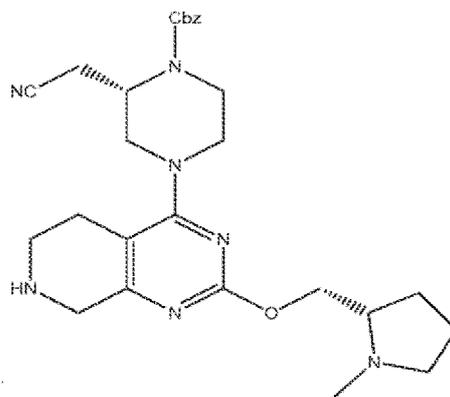
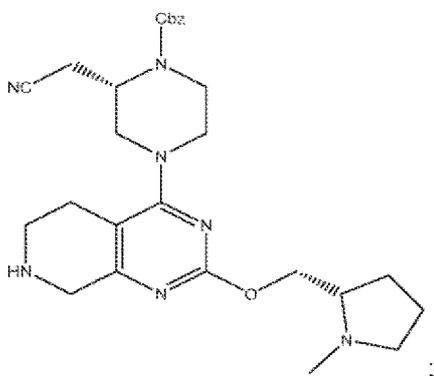
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ФОРМУЛЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ  
в ответ на Уведомление от 15.05.2024



взаимодействия

с кислотой для удаления защитной

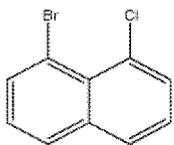
группы Boc для получения соли или свободного основания:



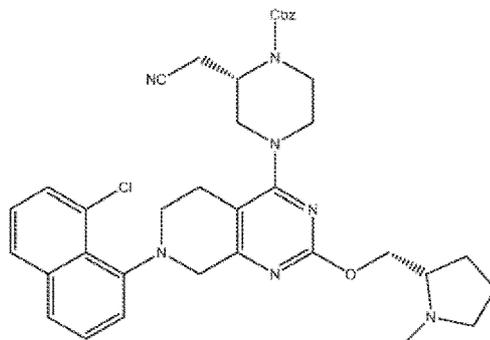
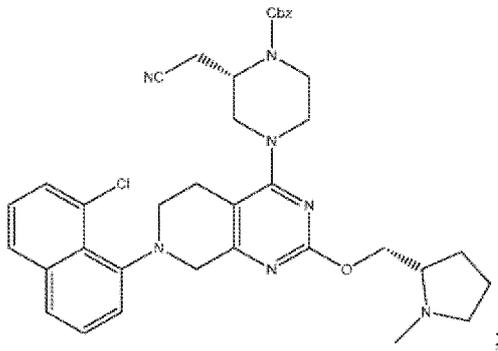
взаимодействия соли или свободного основания

с

5



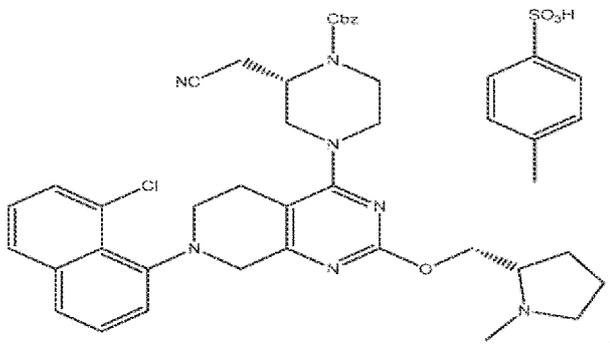
в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения

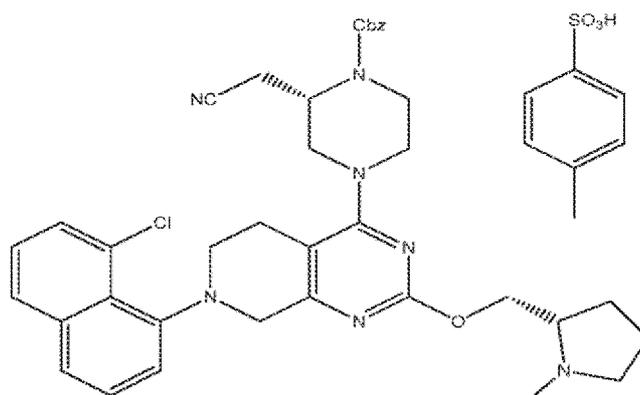


взаимодействия

с *p*-толуолсульфоновой

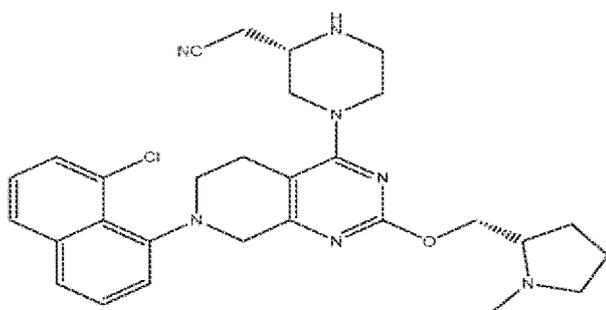
кислотой в присутствии первого растворителя и антирастворителя для получения





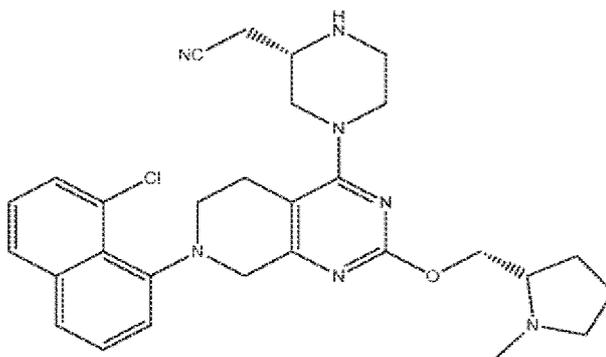
взаимодействия

с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения



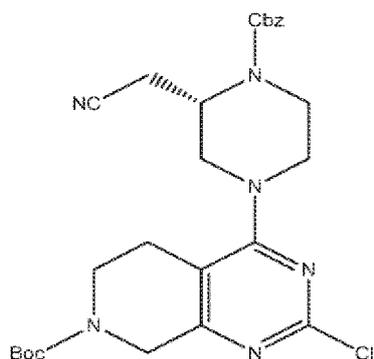
; и

5 взаимодействия



с 2-фторакриловой кислотой или солями щелочей или металлов 2-фторакриловой кислоты со связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

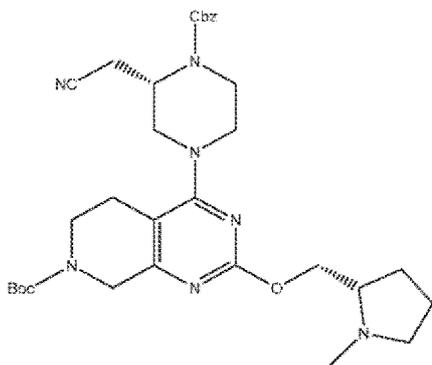
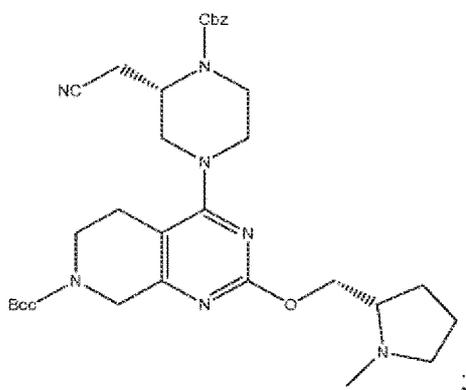
10 13. Способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:



взаимодействия

с (S)-(1-метилпирролидин-2-

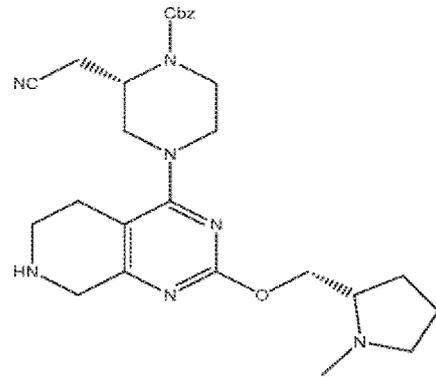
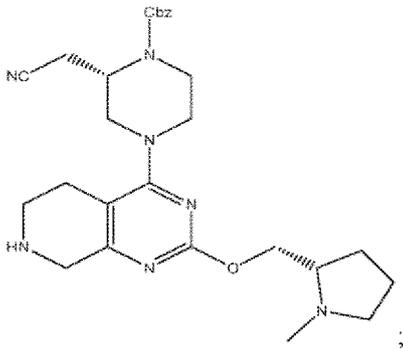
ил)метанолом в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения:



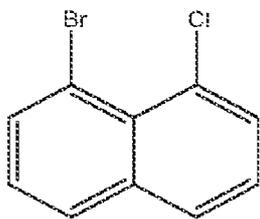
5 взаимодействия

с кислотой для удаления защитной

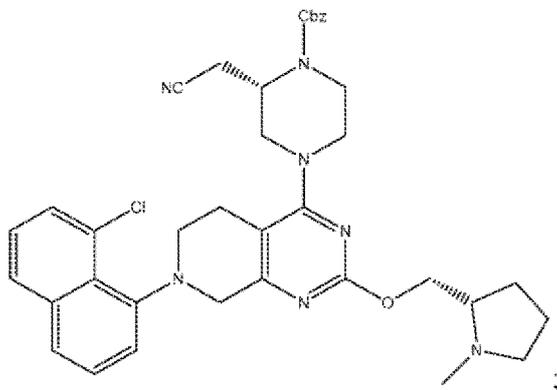
группы Boc для получения соли или свободного основания:



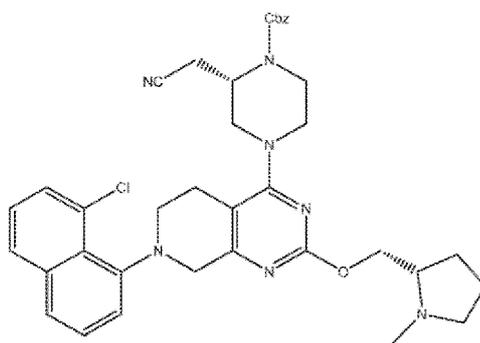
взаимодействия соли или свободного основания



в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения



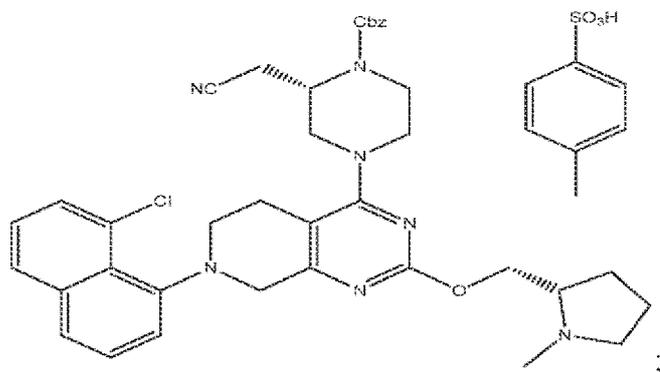
5



взаимодействия

с *p*-толуолсульфоновой

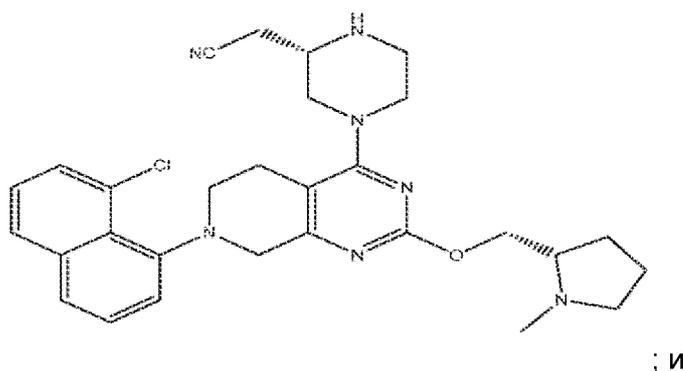
кислотой в присутствии первого растворителя и антирастворителя для получения



взаимодействия

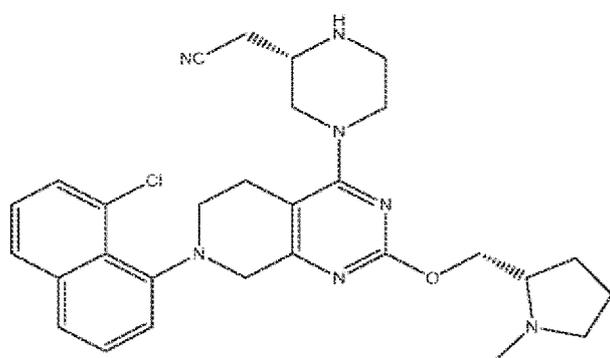
с тиолом или

5 тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения



; и

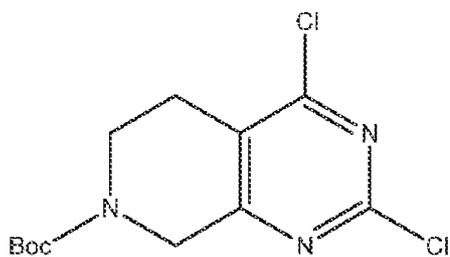
взаимодействия



с 2-фторакриловой кислотой или солями щелочей или металлов 2-фторакриловой кислоты со связывающим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания для получения адаграсиба.

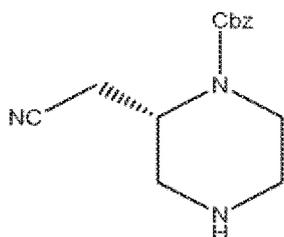
14. Способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:

а) взаимодействия соединения следующей структуры:

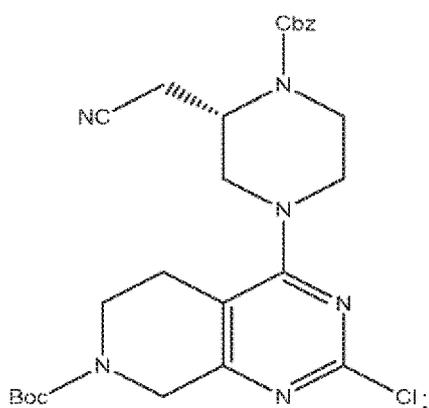


10

с солью соединения следующей структуры:

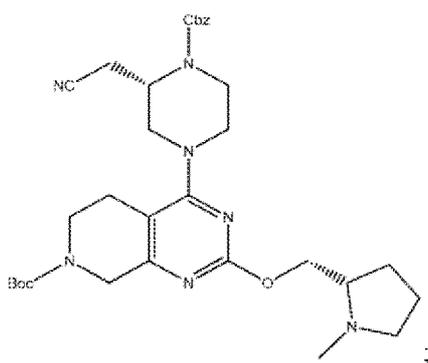


в присутствии полярного апротонного растворителя и органического или неорганического основания для получения конечного соединения стадии (а) со следующей структурой:



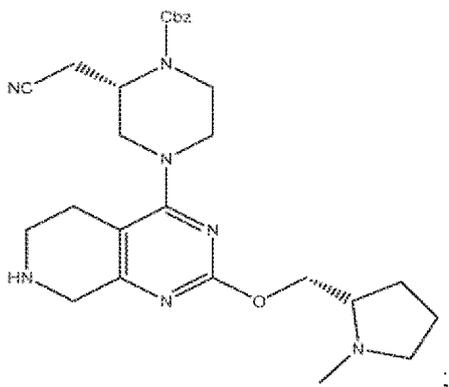
5

- b) взаимодействия конечного соединения стадии (а) с (*S*)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанолом в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (b) со следующей структурой:

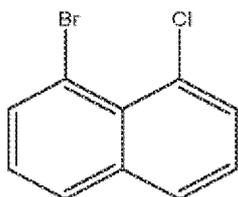


10

- c) взаимодействия конечного соединения стадии (b) с кислотой для удаления защитной группы Boc из конечного соединения стадии (b) для получения соли или свободного основания конечного соединения стадии (c) со следующей структурой:

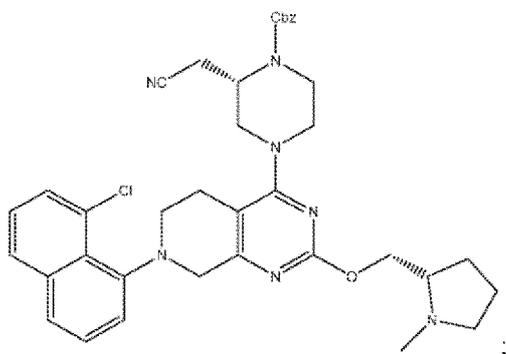


d) взаимодействия соли или свободного основания конечного продукта стадии

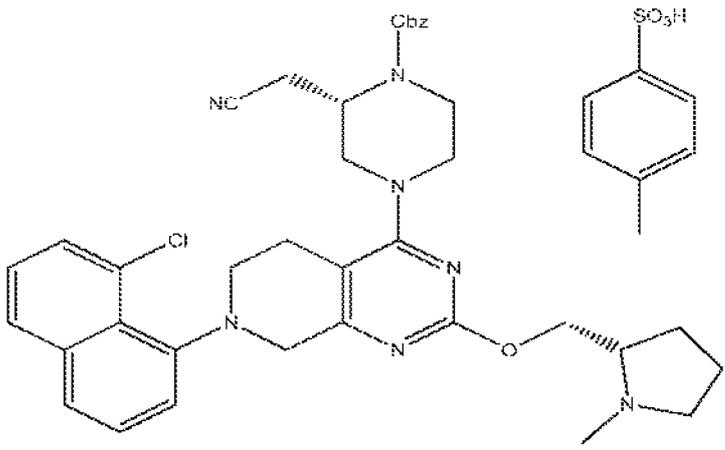


(с) в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (d) со следующей структурой:

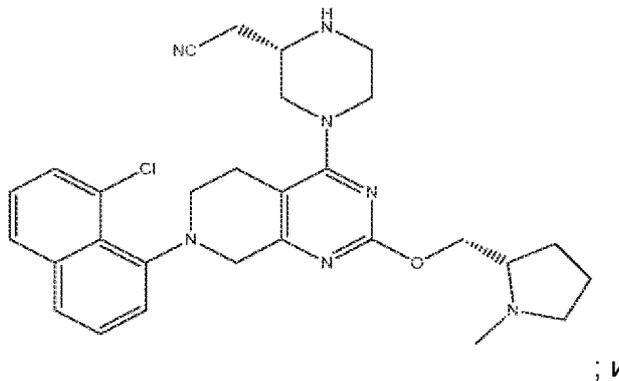
5



e) взаимодействия конечного соединения стадии (d) с *m*-толуолсульфоновой кислотой в присутствии первого растворителя и антирастворителя для получения конечного соединения стадии (e) со следующей структурой:



- f) взаимодействия конечного соединения стадии (e) с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (f) со следующей структурой:



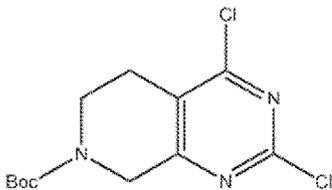
5

; и

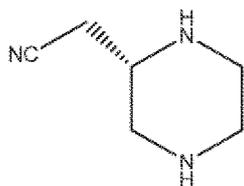
- g) взаимодействия конечного соединения стадии (f) с 2-фторакриловой кислотой (или соответствующими солями щелочей или металлов) со связующим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания с получением адаграсиба.

10 15. Способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:

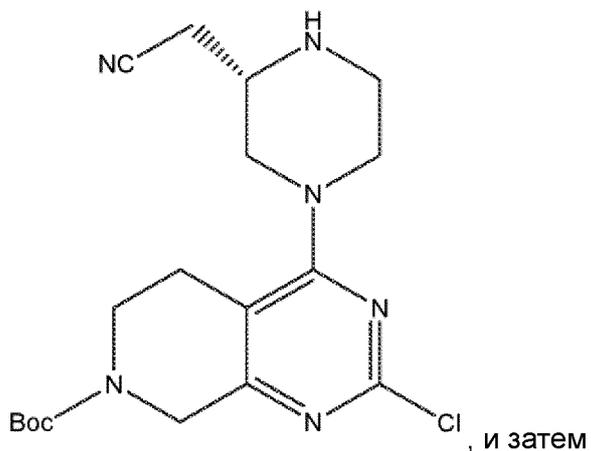
- а') взаимодействия соединения следующей структуры:



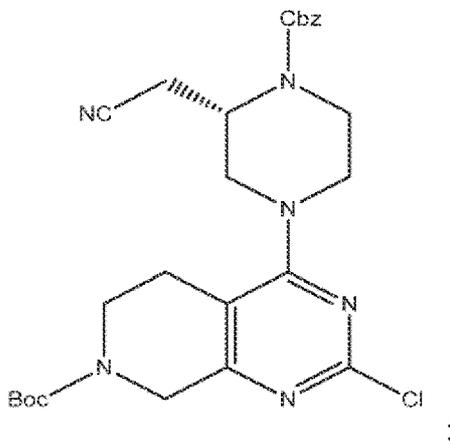
с соединением следующей структуры:



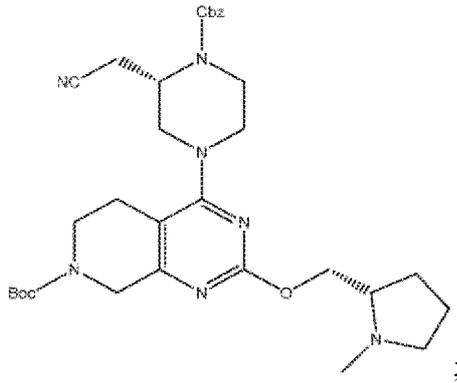
в присутствии полярного апротонного растворителя и основания для получения соединения следующей структуры:



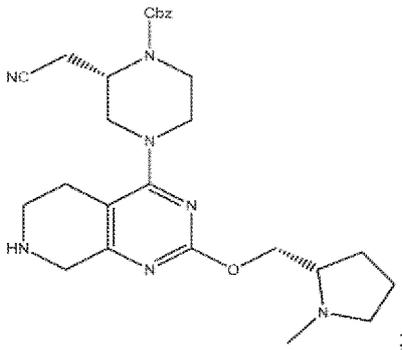
- 5 взаимодействия этого соединения с бензилхлорформиатом в присутствии карбоната натрия, метил-трет-бутилового эфира (МТБЕ) и воды для получения конечного соединения стадии (а') со следующей структурой:



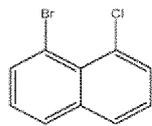
- 10 b) взаимодействия конечного соединения стадии (а') с (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанолом в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (b) со следующей структурой:



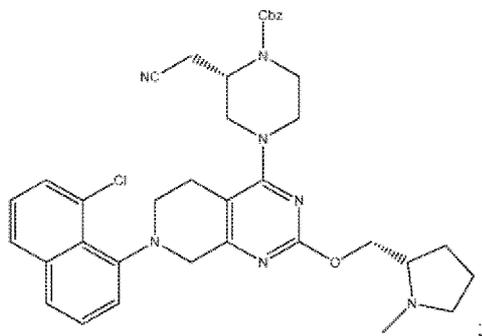
- 5 с) взаимодействия конечного соединения стадии (b) с кислотой для удаления защитной группы Boc из конечного соединения стадии (b) для получения соли или свободного основания конечного соединения стадии (c) со следующей структурой:



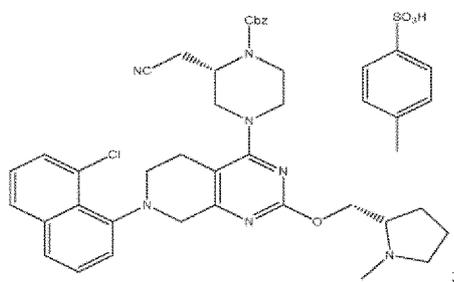
- d) взаимодействия соли или свободного основания конечного продукта стадии



- 10 (с) с в присутствии катализатора на основе палладия, основания, лиганда на основе фосфора и апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (d) со следующей структурой:

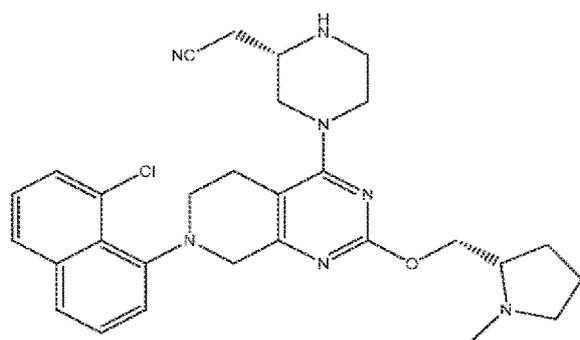


- е) взаимодействия конечного соединения стадии (d) с *p*-толуолсульфоновой кислотой в присутствии первого растворителя и антирастворителя для получения конечного соединения стадии (е) со следующей структурой:



5

- ф) взаимодействия конечного соединения стадии (е) с тиолом или тиолатом в присутствии основания и полярного апротонного растворителя для получения конечного соединения стадии (f) со следующей структурой:



; и

10

- г) взаимодействия конечного соединения стадии (f) с 2-фторакриловой кислотой (или соответствующими солями щелочей или металлов) со связующим агентом в присутствии растворителя и необязательно основания с получением адаграсиба.

16. Способ по п. 14 или п. 15, в котором на стадии (а) или стадии (а') полярный апротонный растворитель выбран из группы, состоящей из диметилацетамида (DMAc), диметилформамида (DMF), 1,4-диоксана, тетрагидрофурана (ТГФ), 2-метилтетрагидрофурана (2-МеТГФ), ацетонитрила (MeCN), диметилсульфоксида (DMSO) и *N*-метилпирролидона (NMP).
17. Способ по п. 14 или п. 15, в котором на стадии (а) или стадии (а') полярный апротонный растворитель представляет собой диметилацетамид (DMAc).
18. Способ по п. 14 или п. 15, в котором на стадии (а) или стадии (а') основание представляет собой органическое основание.
19. Способ по п. 18, в котором органическое основание выбрано из группы, состоящей из *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA), триэтиламина (Et<sub>3</sub>N), 1,4-диазабцикло[2.2.2]октана (DABCO) и 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU).
20. Способ по п. 18, в котором органическое основание представляет собой *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA).
21. Способ по п. 14 или п. 15, в котором на стадии (а) или стадии (а') основание представляет собой неорганическое основание.
22. Способ по п. 21, в котором неорганическое основание выбрано из группы, состоящей из карбоната, бикарбоната и фосфата.
23. Способ по п. 14 или п. 15, в котором на стадии (а) или стадии (а') соль представляет собой органическую соль.
24. Способ по п. 23, в котором органическая соль выбрана из группы, состоящей из фумарата, тартрата, малата и цитрата.
25. Способ по п. 23, в котором органическая соль представляет собой фумаратную соль.
26. Способ по п. 14 или п. 15, в котором на стадии (а) или стадии (а') соль представляет собой минеральную соль.
27. Способ по п. 26, в котором минеральная соль выбрана из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, сульфата и фосфата.
28. Способ по п. 14, в котором стадию (а) проводят при температуре от примерно -10 °С до примерно 80 °С.
29. Способ по п. 14, в котором на стадии (b) катализатор на основе палладия находится в состоянии окисления 0 или II.
30. Способ по п. 14, в котором на стадии (b) катализатор на основе палладия выбран из группы, состоящей из Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub> и Pd(OAc)<sub>2</sub>.

31. Способ по п. 14, в котором на стадии (b) катализатор на основе палладия предварительно активирован.
32. Способ по п. 14, в котором на стадии (b) основание представляет собой органическое основание.
- 5 33. Способ по п. 32, в котором органическое основание выбрано из группы, состоящей из *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA), триэтиламина (Et<sub>3</sub>N), 1,4-диазабцикло[2.2.2]октана (DABCO) и 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU).
34. Способ по п. 14, в котором на стадии (b) основание представляет собой неорганическое основание.
- 10 35. Способ по п. 34, в котором неорганическое основание выбрано из группы, состоящей из карбоната, бикарбоната и фосфата.
36. Способ по п. 14, в котором на стадии (b) лиганд на основе фосфора выбран из группы, состоящей из однокоординационного лиганда на основе фосфора и двухкоординационного лиганда на основе фосфора.
- 15 37. Способ по п. 36, в котором лиганд на основе фосфора представляет собой однокоординационный лиганд на основе фосфора.
38. Способ по п. 36, в котором лиганд на основе фосфора представляет собой двухкоординационный лиганд на основе фосфора.
39. Способ по п. 36, в котором лиганд на основе фосфора представляет собой
- 20 Xanthos.
40. Способ по п. 14, в котором на стадии (b) апротонный растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, 1,4-диоксана, тетрагидрофурана (ТГФ), 2-метилтетрагидрофурана (2-МеТГФ), ацетонитрила (MeCN), диметилсульфоксида (DMSO) и *N*-метилпирролидона (NMP).
- 25 41. Способ по п. 14, в котором стадию (b) проводят при температуре от примерно 20 °С до примерно 120 °С.
42. Способ по п. 14, в котором на стадии (c) кислота представляет собой минеральную кислоту.
43. Способ по п. 42, в котором минеральная кислота выбрана из группы,
- 30 состоящей из хлористоводородной кислоты, серной кислоты, азотной кислоты и фосфорной кислоты.
44. Способ по п. 14, в котором стадию (c) проводят при температуре от примерно 20 °С до примерно 120 °С.

45. Способ по п. 14, в котором на стадии (d) катализатор на основе палладия находится в состоянии окисления 0 или II.
46. Способ по п. 14, в котором на стадии (d) катализатор на основе палладия выбран из группы, состоящей из  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ .
- 5 47. Способ по п. 14, в котором на стадии (d) катализатор на основе палладия предварительно активирован.
48. Способ по п. 14, в котором на стадии (d) основание представляет собой органическое основание.
49. Способ по п. 46, в котором органическое основание выбрано из группы,  
10 состоящей из DIPEA,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DABCO и DBU.
50. Способ по п. 14, в котором на стадии (d) основание представляет собой неорганическое основание.
51. Способ по п. 50, в котором неорганическое основание выбрано из группы, состоящей из карбоната, бикарбоната и фосфата.
- 15 52. Способ по п. 14, в котором на стадии (d) лиганд на основе фосфора выбран из группы, состоящей из однокоординационного лиганда на основе фосфора и двухкоординационного лиганда на основе фосфора.
53. Способ по п. 52, в котором лиганд на основе фосфора представляет собой однокоординационный лиганд на основе фосфора.
- 20 54. Способ по п. 52, в котором лиганд на основе фосфора представляет собой двухкоординационный лиганд на основе фосфора.
55. Способ по п. 14, в котором на стадии (d) апротонный растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, 1,4-диоксана, ТГФ, 2-МеТГФ, MeCN, DMSO и NMP.
56. Способ по п. 14, в котором на стадии (e) первый растворитель выбран из  
25 группы, состоящей из кетона и ацетонитрила.
57. Способ по п. 56, в котором кетон выбран из группы, состоящей из ацетона, метилизобутилкетона (MIBK) и метилэтилкетона (МЕК).
58. Способ по п. 14, в котором на стадии (e) антирастворитель выбран из группы, состоящей из 2-МеТГФ и или изопропилацетата (IPAc).
- 30 59. Способ по п. 14, в котором на стадии (f) тиол или тиолат выбраны из группы, состоящей из 2-меркаптоэтанола, дитиотреитола (DTT), 2-(диметиламино)этантиола гидрохлорида и R-SY, причем R выбран из группы, состоящей из H, алкила и арила, и при этом Y выбран из группы, состоящей из H, солей щелочей и металлов.

60. Способ по п. 14, в котором на стадии (f) основание представляет собой органическое основание.
61. Способ по п. 60, в котором органическое основание выбрано из группы, состоящей из DIPEA, Et<sub>3</sub>N, DABCO и DBU.
- 5 62. Способ по п. 14, в котором на стадии (f) основание представляет собой неорганическое основание.
63. Способ по п. 62, в котором неорганическое основание выбрано из группы, состоящей из карбоната, бикарбоната и фосфата.
64. Способ по п. 14, в котором на стадии (f) полярный апротонный растворитель  
10 выбран из группы, состоящей из DMAc, DMF, 1,4-диоксана, ТГФ, 2-МеТГФ, MeCN, DMSO и NMP.
65. Способ по п. 14, в котором стадию (f) проводят при температуре от примерно 20 °С до примерно 120 °С.
66. Способ по п. 14, в котором на стадии (g) растворитель выбран из группы,  
15 состоящей из DMAc, DMF, 1,4-диоксана, ТГФ, 2-МеТГФ, MeCN, DMSO, дихлорметана (DCM), этилацетата (EtOAc), изопропилацетата (IPAc) и NMP.
67. Способ по п. 14, в котором на стадии (g) 2-фторакриловая кислота находится в нейтральной форме, форме свободной кислоты или ионной форме (в виде соли металла или щелочи).
- 20 68. Способ по п. 14, в котором на стадии (g) связывающий агент выбран из группы, состоящей из пропилфосфонового ангидрида (ТЗР®), карбонилдиимидозола (CDI), карбодиимида, фосфония и урония.
69. Способ по п. 68, в котором карбодиимид выбран из группы, состоящей из дициклогексилкарбодиимида (DCC), диизопропилкарбодиимида (DIC) и этил-(*N,N'*-  
25 диметиламино)пропилкарбодиимида гидрохлорида (EDC.HCl).
70. Способ по п. 68, в котором фосфоний выбран из группы, состоящей из (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (BOP) и (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyBOP).
71. Способ по п. 68, в котором уроний выбран из группы, состоящей из *O*-  
30 (бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфата (HBTU) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфата (HATU).
72. Способ по п. 14, в котором на стадии (g) основание представляет собой органическое основание.

73. Способ по п. 72, в котором органическое основание выбрано из группы, состоящей из DIPEA, Et<sub>3</sub>N, DABCO и DBU.

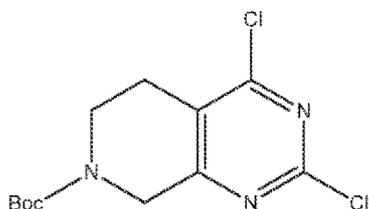
74. Способ по п. 14, в котором на стадии (g) основание представляет собой неорганическое основание.

5 75. Способ по п. 74, в котором неорганическое основание выбрано из группы, состоящей из карбоната, бикарбоната и фосфата.

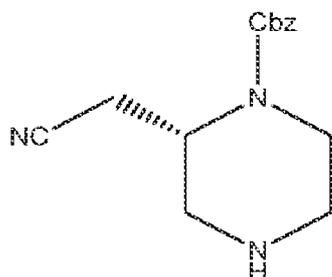
76. Способ по п. 14, в котором стадию (g) проводят при температуре от примерно -10 °С до примерно 50 °С.

77. Способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:

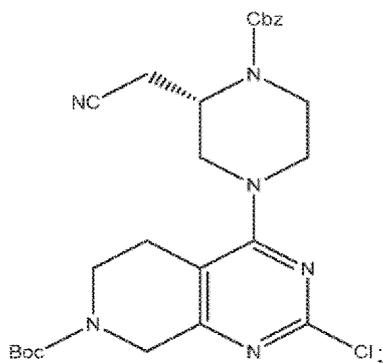
10 а) взаимодействия соединения следующей структуры:



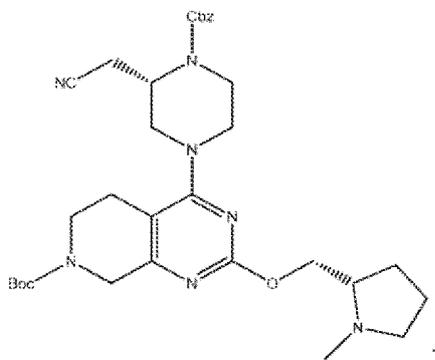
с фумаратной солью соединения следующей структуры:



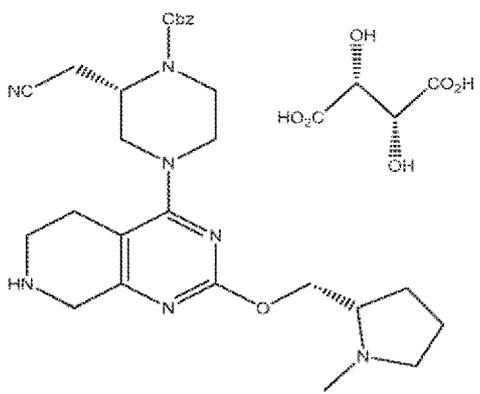
15 в присутствии DIPEA и DMAc для получения конечного соединения стадии (a) со следующей структурой:



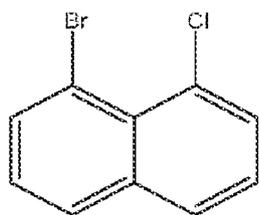
- b) взаимодействия конечного соединения стадии (a) с (*S*)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанолом в присутствии  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , (*R*)-BINAP,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  и 2-МеТГФ для получения конечного соединения стадии (b) со следующей структурой:



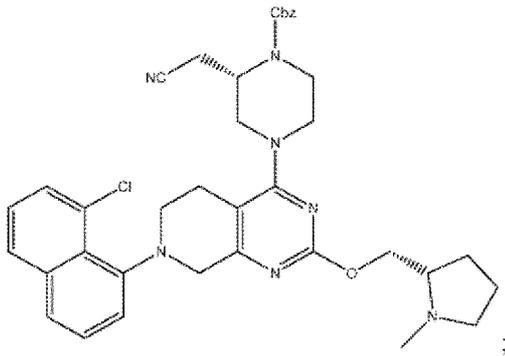
- 5 c) взаимодействия конечного соединения стадии (b) с хлористоводородной кислотой и L-винной кислотой для удаления защитной группы Boc из конечного соединения стадии (b) для получения L-тарtrate соли конечного соединения стадии (c) со следующей структурой:



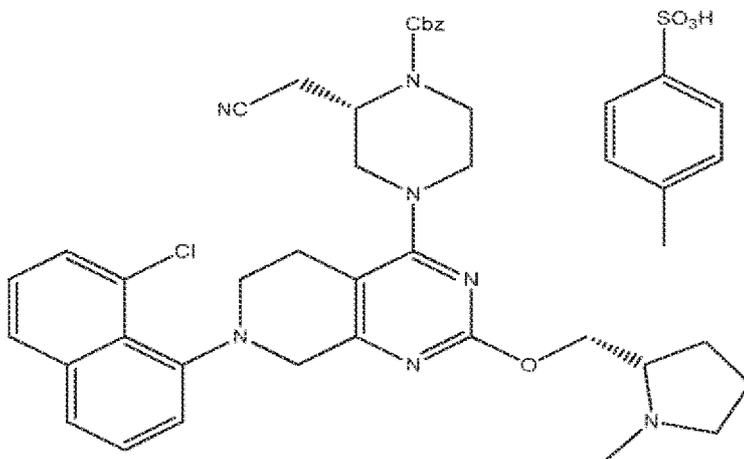
- 10 d) взаимодействия свободного основания конечного продукта стадии (c) с



- в присутствии  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , (*R*)-BINAP,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  и 2-МеТГФ для получения конечного соединения стадии (d) со следующей структурой:

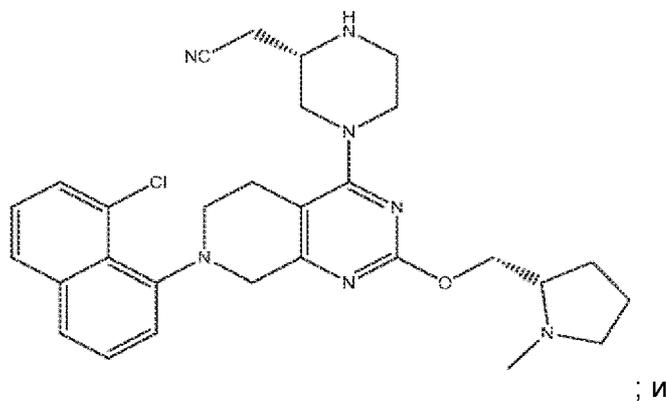


е) взаимодействия конечного соединения стадии (d) с *l*-толуолсульфоновой кислотой в присутствии ацетона и 2-МетГФ для получения конечного соединения стадии (е) со следующей структурой:



5

ф) взаимодействия конечного соединения стадии (е) с 2-меркаптоэтанолом в присутствии  $K_3PO_4$  и DMAc для получения конечного соединения стадии (f) со следующей структурой:

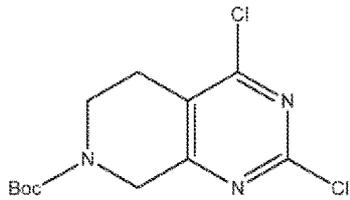


; и

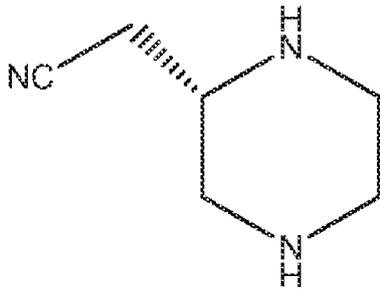
g) взаимодействия конечного соединения стадии (f) с натриевой солью 2-фторакриловой кислоты в присутствии MeCN и пропилфосфонового ангидрида для получения адаграсиба.

78. Способ синтеза адаграсиба, включающий стадии:

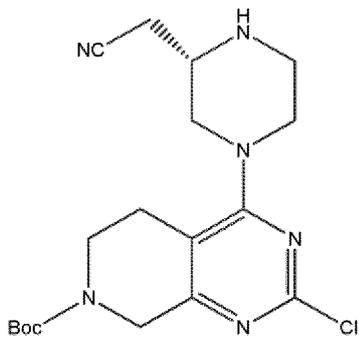
5 а') взаимодействия соединения следующей структуры:



с соединением следующей структуры:



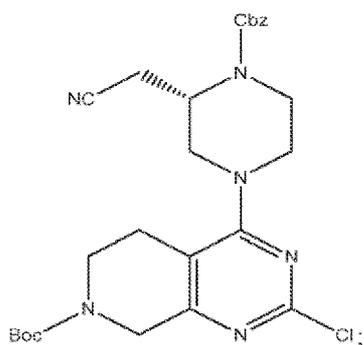
в присутствии DIPEA и DMAc для получения соединения следующей структуры:



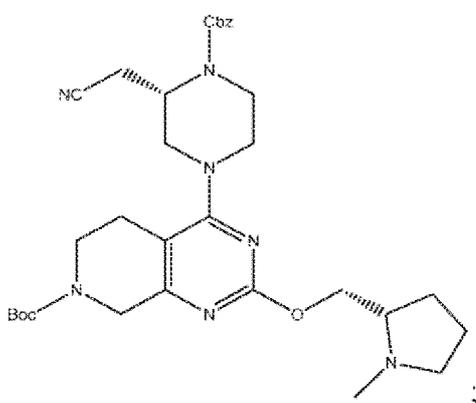
10

, и затем

взаимодействия этого соединения с бензилхлорформиатом в присутствии карбоната натрия, метил-трет-бутилового эфира (MTBE) и воды для получения конечного соединения стадии (а') со следующей структурой:

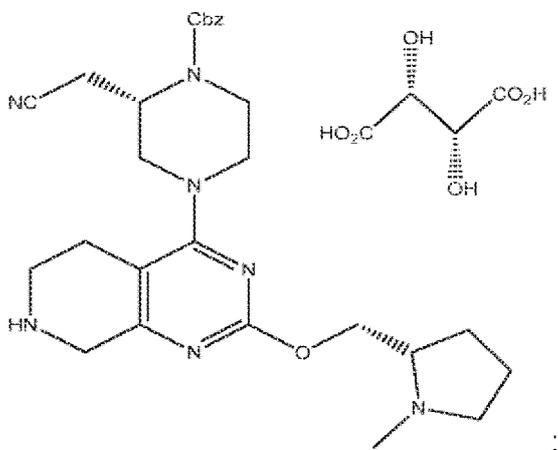


- b) взаимодействия конечного соединения стадии (a') с (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанолом в присутствии  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , Xantphos,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  и 2-МеТГФ для получения конечного соединения стадии (b) со следующей структурой:



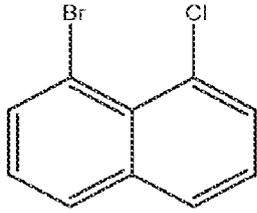
5

- c) взаимодействия конечного соединения стадии (b) с хлороводородной кислотой и L-винной кислотой для удаления защитной группы Boc из конечного соединения стадии (b) для получения L-тарtratной соли конечного соединения стадии (c) со следующей структурой:

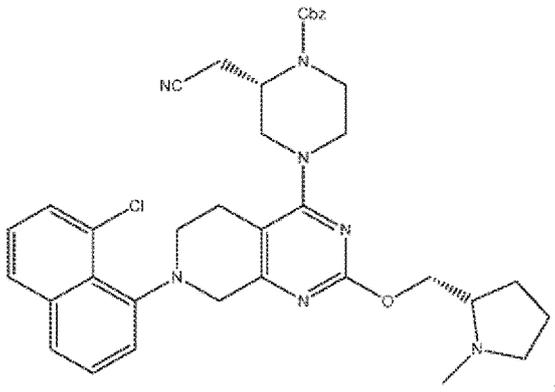


10

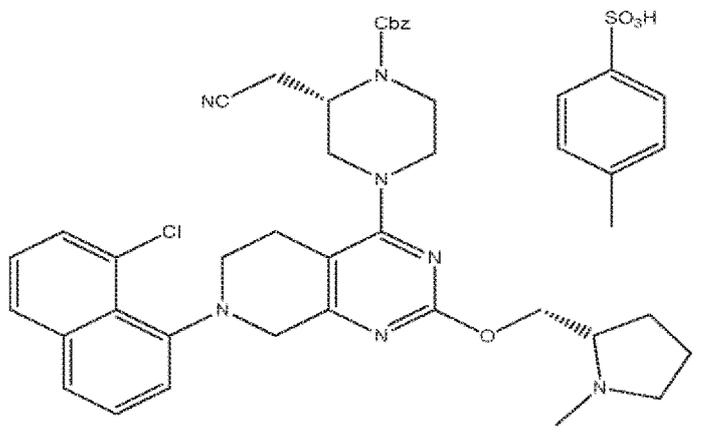
d) взаимодействия свободного основания конечного продукта стадии (c) с



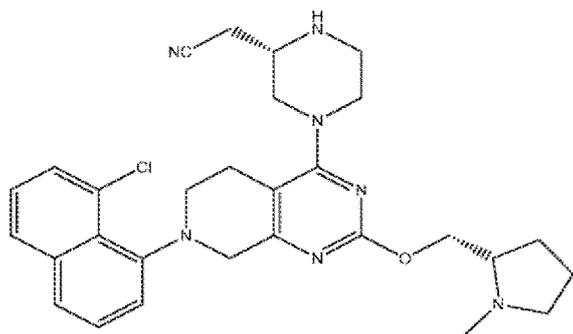
в присутствии  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , (R)-BINAP,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  и 2-МеТГФ для получения конечного соединения стадии (d) со следующей структурой:



5 e) взаимодействия конечного соединения стадии (d) с *p*-толуолсульфоновой кислотой в присутствии ацетона и 2-МеТГФ для получения конечного соединения стадии (e) со следующей структурой:



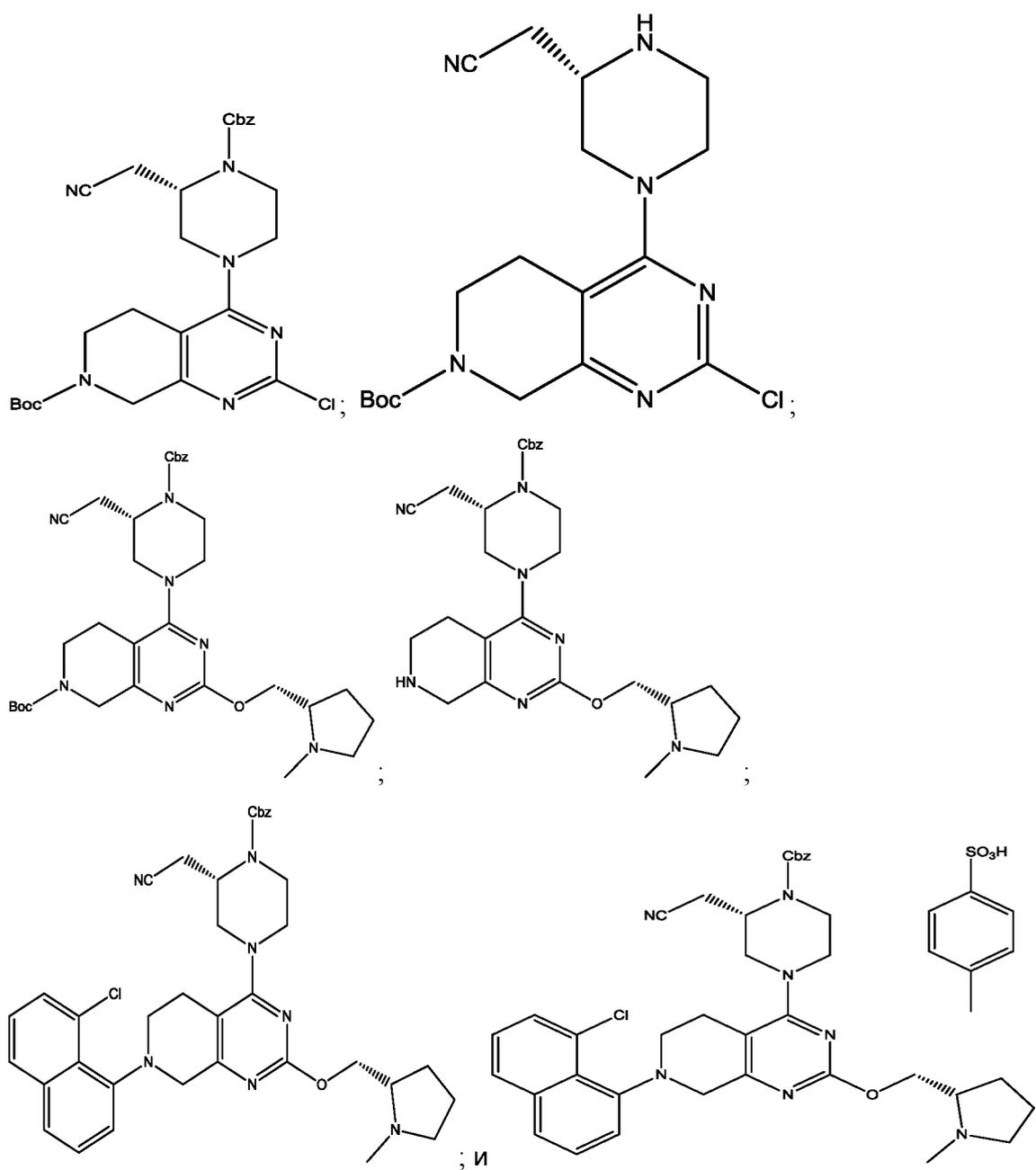
10 f) взаимодействия конечного соединения стадии (e) с 2-меркаптоэтанолом в присутствии  $\text{K}_3\text{PO}_4$  и DMAc для получения конечного соединения стадии (f) со следующей структурой:



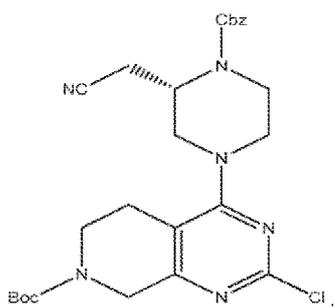
; и

g) взаимодействия конечного соединения стадии (f) с натриевой солью 2-фторакриловой кислоты в присутствии MeCN и пропилфосфонового ангидрида для получения адаграсиба.

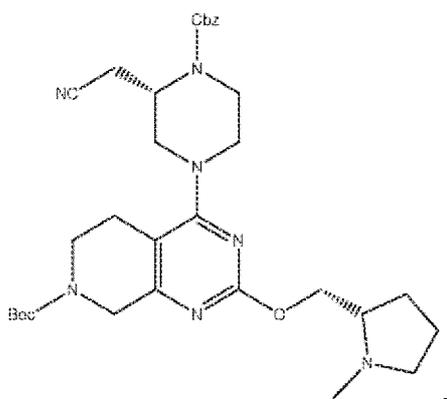
5 79. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



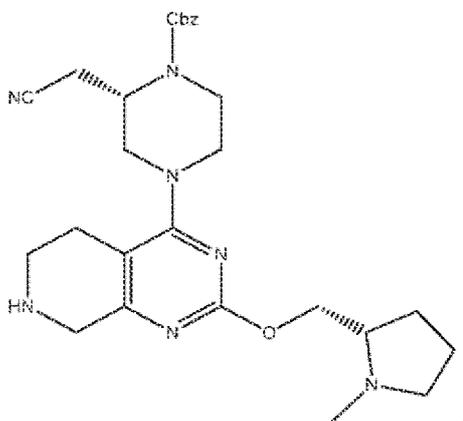
5 80. Соединение по п. 79, представляющее собой:



81. Соединение по п. 79, представляющее собой

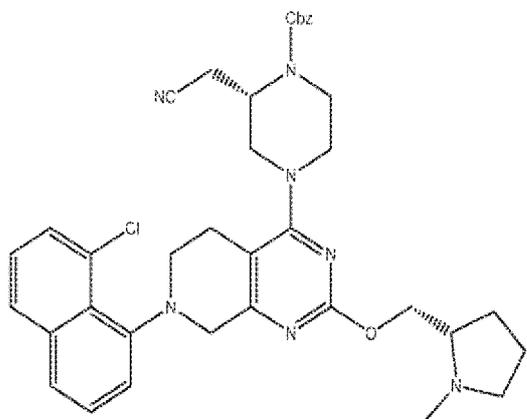


82. Соединение по п. 79, представляющее собой

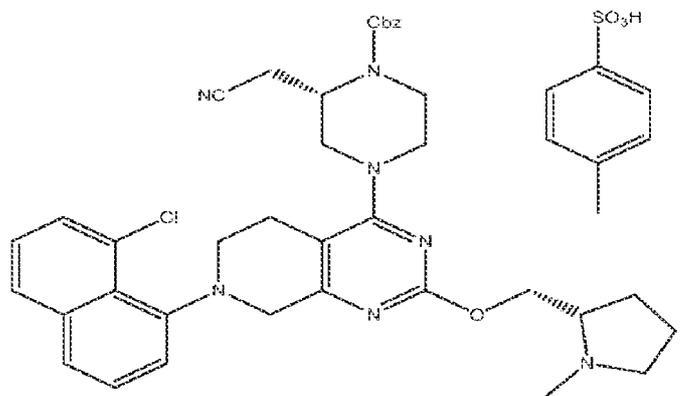


5

83. Соединение по п. 79, представляющее собой

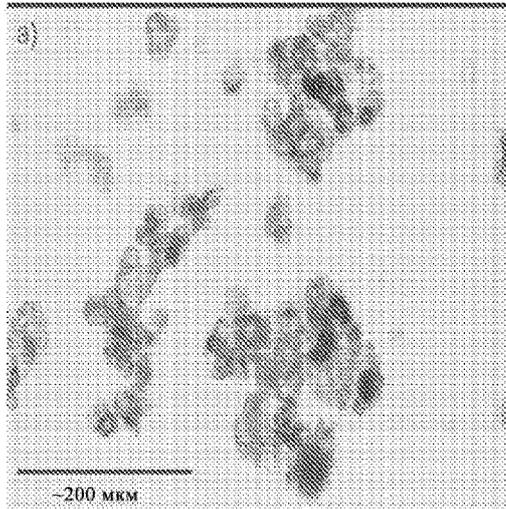


84. Соединение по п. 79, представляющее собой



ФИГ. 1А

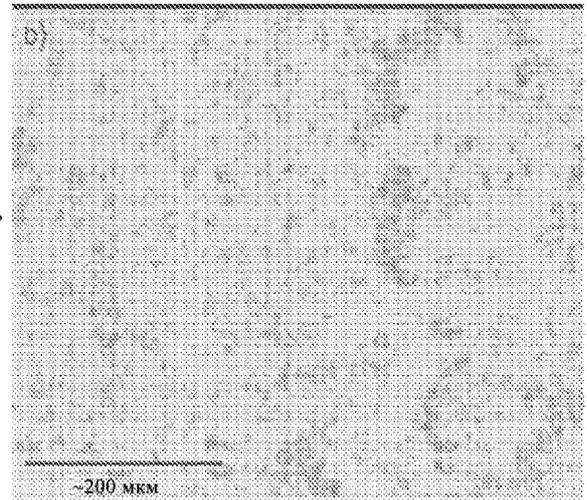
$K_3PO_4$ , использованный в получении:



5 ч реакции на шейкере: 63% (907), 24% (909)

ФИГ. 1В

$K_3PO_4$  (16 ч на магнитной мешалке:  
400 об./мин, 70 °С)



4 ч реакции на шейкере: 2% (907), 82% (909)