

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491916 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.09.19(51) Int. Cl. C07D 211/14 (2006.01)  
C07C 313/02 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2023.01.26

## (54) СИНТЕЗ ИНГИБИТОРА KIF18A

(31) 63/303,470

(32) 2022.01.26

(33) US

(86) PCT/US2023/011636

(87) WO 2023/146973 2023.08.03

(71) Заявитель:  
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

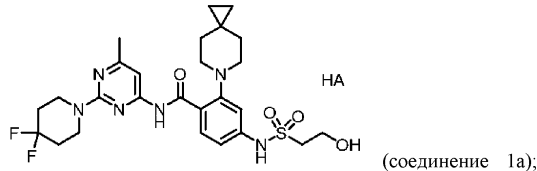
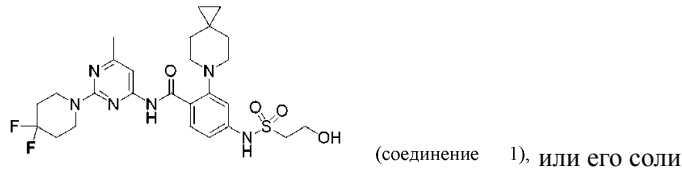
(72) Изобретатель:

Кейлл Себастьян, Грин Дэниэл  
Джерард, Корбетт Майкл Томас, Вэй  
Кэролин (US)

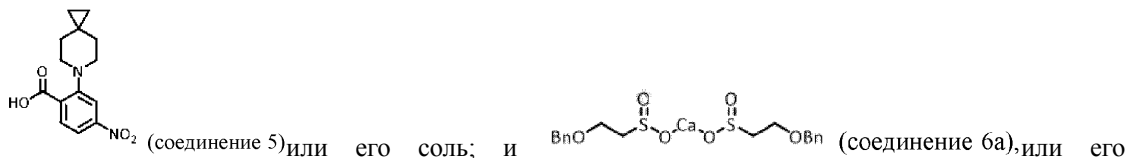
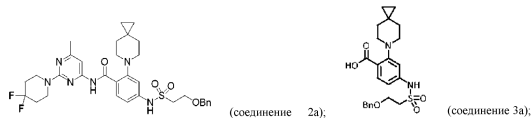
(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к улучшенному получению ингибитора KIF18A, имеющего следующую химическую структуру:



где HA имеет значения, определенные в настоящем документе; и его ключевые промежуточные соединения, т.е. соединение 2a, соединение 3a, соединение 5 или его соль и соединение 6a или его гидрат формул



гидрат, предпочтительно (соединения 6a-I). Настоящее изобретение дополнительно относится к твердой форме соединения 6a, предпочтительно к кристаллогидратной форме соединения 6a-I.

A1

202491916

202491916

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581764EA/022

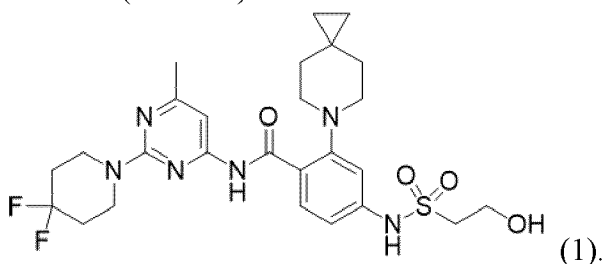
### СИНТЕЗ ИНГИБИТОРА KIF18A

#### ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Настоящее изобретение относится к улучшенному, эффективному, масштабируемому способу получения соединения-ингибитора KIF18A, а именно N-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (соединение 1), или его фармацевтически приемлемой соли, который осуществляют периодическим способом, непрерывным способом или их комбинацией. Настоящее изобретение также относится к получению ключевых промежуточных соединений, пригодных для получения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Настоящее изобретение дополнительно относится к твердой форме соединения ба, предпочтительно к кристаллогидратной форме соединения ба (соединения ба-I).

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Соединение в форме свободного основания 2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-N-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил]-4-[(2-гидроксиэтансульфонил)амино]бензамид (соединение 1) или его фармацевтически приемлемая соль применимы в качестве ингибитора двигательного белка, члена семейства кинезинов 18A (KIF18A):



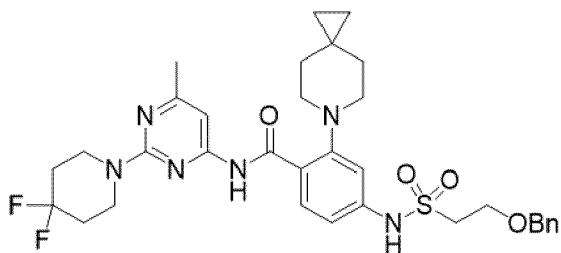
[0003] Кинезины - это молекулярные моторы, которые играют важную роль в делении клеток, внутриклеточном транспорте везикул и органелл. Митотический кинезин играет роль в нескольких аспектах сборки веретена, сегрегации хромосом, разделения центросом и динамики. Кинезины человека подразделяются на 14 подсемейств на основе гомологии последовательностей в так называемом «моторном домене»; АТФазная активность этого домена обеспечивает однонаправленное движение по микротрубочкам (МТ). Немоторный домен этих белков отвечает за прикрепление груза; «груз» может включать любую из множества различных мембранных органелл, систем сигнальной трансдукции и хромосом. Кинезины используют энергию гидролиза АТФ для перемещения груза по поляризованным микротрубочкам. Таким образом, кинезины часто называют моторами, направленными на «плюс-конец» или «минус-конец».

[0004] Ген KIF18A принадлежит к подсемейству кинезина-8 и является мотором, направленным на плюс-конец. Считается, что KIF18A влияет на динамику плюс-конца микротрубочек кинетохор, контролируя правильное положение хромосом и натяжение

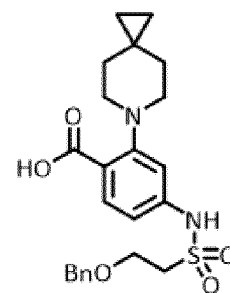
веретена. Истощение человеческого KIF18A приводит к удлинению веретена, усилению колебаний хромосом в метафазе и активации контрольной точки сборки митотического веретена в клетках рака шейки матки HeLa. KIF18A представляется жизнеспособной мишенью для лечения рака. KIF18A сверхэкспрессируется при различных типах рака, включая, помимо прочего, рак толстой кишки, молочной железы, легких, поджелудочной железы, простаты, мочевого пузыря, головы, шеи, шейки матки и яичников. Кроме того, генетическая делеция, нокдаун или ингибирование KIF18A влияет на аппарат митотического веретена в линиях раковых клеток. В частности, было обнаружено, что ингибирование KIF18A вызывает остановку митотических клеток, известную уязвимость, которая может способствовать гибели клеток в митозе посредством апоптоза, митотической катастрофы или летальности или смерти, вызванной мультиполярностью, после митотического проскальзывания в интерфазе.

[0005] Соединение 1, а также примерный способ его получения описаны в патенте США № 11/236069, выданном 1 февраля 2022 г., который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Стабильная соль, гидрат, сольват или сокристалл соединения 1 вместе с твердой формой соединения 1 (включая кристаллическое безводное соединение 1 или аморфное соединение 1), стабильная соль, гидрат, сольват или сокристалл соединения 1, в частности, для коммерческого фармацевтического производства соединения 1, описаны в предварительной заявке на патент США № US 63/224208, поданной 21 июля 2021 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

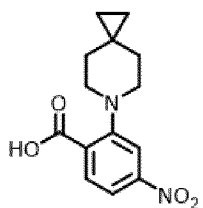
[0006] Патент США № 11/236069 раскрывает способ получения соединения 1, который основан на введении ключевых промежуточных соединений на предпоследней стадии. Было обнаружено, что раскрытый способ включал ключевое промежуточное соединение, которое имело нежелательные физические свойства (гигроскопичность) и имело непредсказуемую стратегию контроля примесей, требующую многократной перекристаллизации ключевых промежуточных соединений. Чтобы преодолеть коммерческие риски, выявленные при использовании раскрытого способа, авторы настоящего изобретения разработали настоящий новый улучшенный способ получения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно его соли HCl, который улучшит стратегию контроля примесей, улучшит сходимость, масштабируемость, и использовать ключевые промежуточные соединения с улучшенной стабильностью. Ключевыми промежуточными соединениями настоящего изобретения, которые можно использовать в синтезе соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, являются соединение 2a, соединение 3a, соединение 5 или его соль и соединение 6a формул:



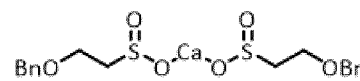
(соединение 2а);



(соединение 3а);



(соединение 5) или его соль;



(соединение 6а), предпочтительно гидрат соединения 6а:



(соединение 6а-I).

[0007] Названы новые ключевые промежуточные соединения:

[0008] (1) 4-((2-(бензилокси)этил)сульфонамидо)-N-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид (соединение 2а);

[0009] (2) 4-((2-(бензилокси)этил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойная кислота (соединение 3а);

[0010] (3) 4-нитро-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойная кислота (соединение 5);

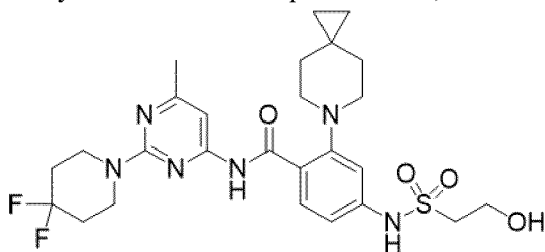
[0011] (4) 2-(бензилокси)этан-1-сульфинат кальция (соединение 6а); и

[0012] (5) гидрат 4/3 2-(бензилокси)этан-1-сульфината кальция (соединение 6а-I).

[0013] Настоящее изобретение дополнительно относится к твердой форме соединения 6а, предпочтительно к кристаллогидратной форме соединения 6а (соединения 6а-I).

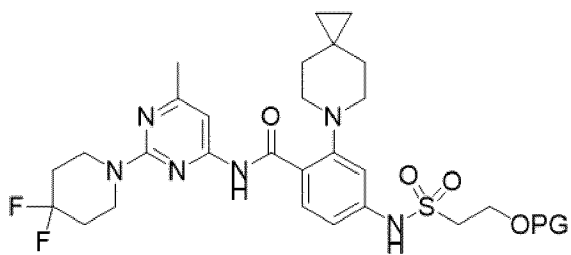
#### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0014] В аспекте 1 настоящего изобретения изобретение предусматривает новый способ получения ингибитора KIF18A, имеющего следующую химическую структуру:



(соединение 1); включающий введение в

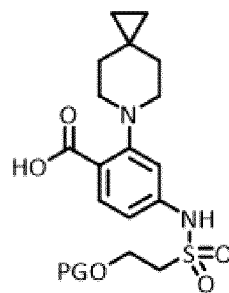
реакцию соединения 2, имеющего структуру:



(соединение 2); где PG представляет

собой защитную группу для гидроксила, выбранную из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-алкил-O-C<sub>1-6</sub>-алкила, тетрагидропиранила, аллила или бензила; предпочтительно метил-O-метила, тетрагидропиранила или бензила; более предпочтительно бензила; с подходящим агентом для снятия защиты в подходящем растворителе с образованием указанного соединения 1.

[0015] В аспекте 2 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 1, дополнительно включающий получение указанного соединения 2, включающий:

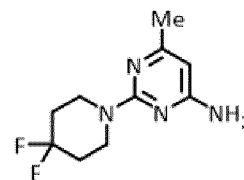


введение в реакцию соединения 3, имеющего формулу:

(соединение 3)

или его соли; где PG представляет собой защитную группу для гидроксила, выбранную из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-алкил-O-C<sub>1-6</sub>-алкила, тетрагидропиранила, аллила или бензила; предпочтительно метил-O-метила, тетрагидропиранила или бензила; более

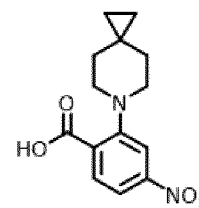
предпочтительно бензила; с соединением 4, имеющим формулу



(соединение 4), или его солью; в присутствии амидного связующего реагента и основания в органическом растворителе с образованием указанного соединения 2.

[0016] В аспекте 3 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 2, дополнительно включающий получение указанного соединения 3 или его соли,

включающий: введение в реакцию соединения 5, имеющего формулу:



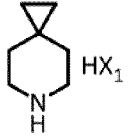
(соединение 5) или его соли; с соединением 6, имеющим формулу

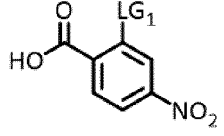


(соединение 6); где PG представляет собой защитную группу для гидроксила, выбранную

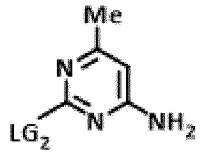
из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-алкил-О-C<sub>1-6</sub>-алкила, тетрагидропиранила, аллила или бензила; предпочтительно метил-О-метила, тетрагидропиранила или бензила; более предпочтительно бензила; М представляет собой металл, включая щелочной, щелочноземельный металл или переходный металл, предпочтительно металлический натрий, кальций или цинк, более предпочтительно кальций; и n представляет собой целое число, выбранное из 1 или 2, предпочтительно 2; или его гидратом; и основание необязательно в присутствии катализатора в органическом растворителе при повышенной температуре с образованием указанного соединения 3 или его соли.

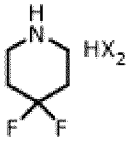
[0017] В аспекте 4 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 3, дополнительно включающий получение указанного соединения 5 или его соли,

включающий: введение в реакцию соединения 7, имеющего формулу:  ; (соединение 7); где X<sub>1</sub> представляет собой галогенид, предпочтительно хлорид или бромид,

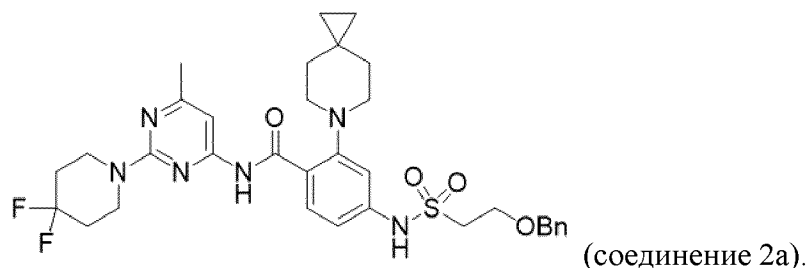
более предпочтительно хлорид; с соединением 8, имеющим формулу:  ; (соединение 8); где LG<sub>1</sub> представляет собой уходящую группу, предпочтительно галоген, более предпочтительно хлор или фтор, наиболее предпочтительно фтор; в присутствии основания в органическом растворителе при повышенной температуре с образованием указанного соединения 5 или его соли.

[0018] В аспекте 5 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 2, дополнительно включающий получение указанного соединения 4, включающий:

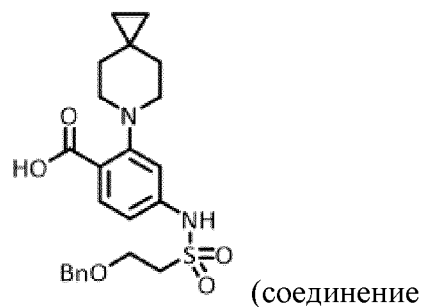
введение в реакцию соединения 9, имеющего формулу:  (соединение 9); где LG<sub>2</sub> представляет собой уходящую группу, предпочтительно галоген, более предпочтительно хлор или фтор, наиболее предпочтительно хлор; с соединением 10,

имеющим формулу  (соединение 10); где X<sub>2</sub> представляет собой галогенид, предпочтительно хлорид или бромид, более предпочтительно хлорид; в присутствии основания при повышенной температуре в органическом растворителе с образованием указанного соединения 4.

[0019] В аспекте 6 изобретения изобретение предусматривает соединение, которое представляет собой соединение 2; где PG представляет собой бензил, имеющий структуру

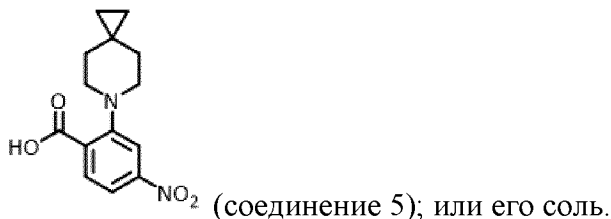


[0020] В аспекте 7 изобретения изобретение предусматривает соединение, которое представляет собой соединение 3; где



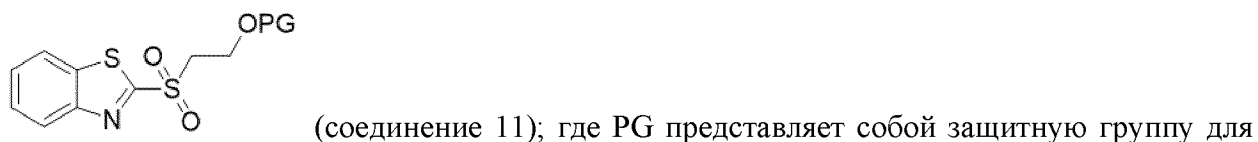
PG представляет собой бензил, имеющий структуру:

[0021] В аспекте 8 изобретения изобретение предусматривает соединение, которое

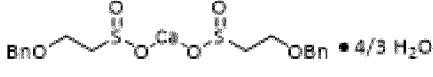


[0022] В аспекте 9 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 3, дополнительно включающий получение указанного соединения 6, имеющего

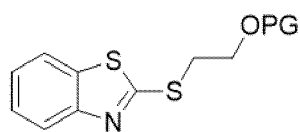
следующую химическую структуру:  $(\text{PGO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{O})_n\text{M}$ ; где PG представляет собой защитную группу для гидроксила, выбранную из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкил-O-C<sub>1-6</sub>алкила, тетрагидропиранила, аллила или бензила; предпочтительно метил-O-метила, тетрагидропиранила или бензила; более предпочтительно бензила; M представляет собой металл, включая щелочной, щелочноземельный металл или переходный металл, предпочтительно металлический натрий, кальций или цинк, более предпочтительно кальций; и n представляет собой целое число, выбранное из 1 или 2, предпочтительно 2; или его гидрата; включающий введение в реакцию соединения 11, имеющего структуру



гидроксила, выбранную из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-алкил-О-C<sub>1-6</sub>-алкила, тетрагидропиранила, аллила или бензила; предпочтительно метил-О-метила, тетрагидропиранила или бензила; более предпочтительно бензила; с основанием в полярном растворителе при умеренно повышенной температуре с образованием указанного соединения 6; или предпочтительно

его гидратом, наиболее предпочтительно  (соединением 6a-I).

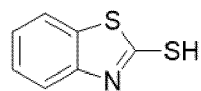
[0023] В аспекте 10 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 9, дополнительно включающий получение указанного соединения 11 путем введения в реакцию соединения 12, имеющего следующую химическую структуру:



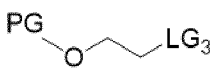
(соединение 12); где PG представляет собой защитную группу для

гидроксила, выбранную из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-алкил-О-C<sub>1-6</sub>-алкила, тетрагидропиранила, аллила или бензила; предпочтительно метил-О-метила, тетрагидропиранила или бензила; более предпочтительно бензила; с окислителем; в присутствии катализатора в растворителе и при слегка повышенной температуре с образованием указанного соединения 11.

[0024] В аспекте 11 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 10, дополнительно включающий получение указанного соединения 12 путем введения в реакцию соединения 13, имеющего следующую химическую структуру:



(соединение 13); с соединением 14, имеющим следующую химическую

структуру:  (соединение 14); где PG представляет собой защитную группу

для гидроксила, выбранную из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-алкил-О-C<sub>1-6</sub>-алкила, тетрагидропиранила, аллила или бензила; предпочтительно метил-О-метила, тетрагидропиранила или бензила; более предпочтительно бензила; LG<sub>3</sub> представляет собой уходящую группу; предпочтительно LG<sub>3</sub> представляет собой галоген, более предпочтительно фтор, хлор или бром, более предпочтительно бром; в присутствии основания в растворителе и при умеренно повышенной температуре с образованием указанного соединения 12.

[0025] В аспекте 12 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 1, где PG представляет собой бензил, а указанный подходящий агент для снятия защиты представляет собой катализатор палладий-на-углероде.

[0026] В аспекте 13 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 1, в котором указанный растворитель представляет собой полярный растворитель.

[0027] В аспекте 14 изобретения изобретение предусматривает способ согласно



аспекту 13, в котором указанный растворитель представляет собой смесь ацетона и воды.

[0028] В аспекте 15 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 2, где указанный амидный связующий реагент выбран из соли хлорформамидиния, хлорида 2-хлор-1,3-диметилимидазолия (DMC), гексафторфосфата 1-(хлор-1-пирролидинилметил)пирролидиния (PyCIU), 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина (CDMT) или N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолина (EEDQ).

[0029] В аспекте 16 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 2, где указанное основание выбрано из N-метилморфолина (NMM), N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), триэтиламина (TEA), 2,4,6-триметилпиридина (коллидина) или 2,6-лутидина.

[0030] В аспекте 17 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 2, где указанная соль хлороформамидиния представляет собой гексафторфосфат хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния (TCFH), а указанное основание представляет собой 2,4,6-триметилпиридин (коллидин).

[0031] В аспекте 18 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 2, где указанный способ проводят при температуре от 25°C до 50°C, предпочтительно от 40°C до 50°C, более предпочтительно 50°C.

[0032] В аспекте 19 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 2, где указанный растворитель представляет собой органический растворитель, выбранный из 2-метилТГФ, ацетонитрила, изопропилацетата, дихлорметана, ТГФ, DMF, NMP, метилхлорида или их смеси; предпочтительно 2-метилТГФ и ацетонитрила.

[0033] В аспекте 20 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 3, в котором указанный способ осуществляют без катализатора или в присутствии металлического катализатора, выбранного из железного, золотого или палладиевого катализатора.

[0034] В аспекте 21 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 20, где указанный способ осуществляют в присутствии металлического катализатора, где указанный катализатор представляет собой гексагидрат хлорида железа(III).

[0035] В аспекте 22 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 3, где указанное основание представляет собой бисульфит натрия.

[0036] В аспекте 23 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 3, в котором указанная повышенная температура находится на уровне температуры кипения растворителя или от 60°C до 100°C; предпочтительно от 70°C до 90°C; более предпочтительно 70°C.

[0037] В аспекте 24 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 3, где указанный растворитель представляет собой NMP.

[0038] В аспекте 25 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 4, где указанное основание представляет собой гидроксид или амин, предпочтительно гидроксид.

[0039] В аспекте 26 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 25, где указанное основание представляет собой гидроксид калия или диизопропилэтиламин; предпочтительно гидроксид калия.

[0040] В аспекте 27 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 4, где указанный растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель, выбранный из NMP, DMAС, DMF или ДМСО; предпочтительно NMP.

[0041] В аспекте 28 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 4, в котором указанная повышенная температура находится на уровне температуры кипения растворителя или от 80°C до 140°C; предпочтительно от 100°C до 140°C; более предпочтительно 120°C.

[0042] В аспекте 29 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 4, в котором указанное соединение 5 кристаллизуют путем добавления кислоты.

[0043] В аспекте 30 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 29, где указанная кислота представляет собой фосфорную кислоту.

[0044] В аспекте 31 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 5, где указанное основание представляет собой амин или гидроксид, предпочтительно амин.

[0045] В аспекте 32 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 31, где указанное основание представляет собой триэтиламин.

[0046] В аспекте 33 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 5, в котором указанная повышенная температура находится на уровне температуры кипения растворителя или от 60°C до 100°C; предпочтительно от 60°C до 85°C; более предпочтительно 80°C.

[0047] В аспекте 34 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 5, в котором указанный растворитель представляет собой смесь ацетонитрила и воды.

[0048] В аспекте 35 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 9, где указанное основание представляет собой гидроксид, предпочтительно гидроксид кальция, гидроксид натрия; более предпочтительно гидроксид кальция.

[0049] В аспекте 36 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 9, где указанный растворитель представляет собой смесь C<sub>1-6</sub>алкилового спирта и воды, предпочтительно метанола и воды.

[0050] В аспекте 37 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 9, в котором указанное соединение 6 кристаллизуют в смеси метанол/этанол/вода с

образованием гидрата соединения 6а-I, имеющего формулу  • 4/3 H<sub>2</sub>O (соединение 6а-I).

[0051] В аспекте 38 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 9, в котором указанная температура составляет от 25°C до 50°C; от 40°C до 50°C;

предпочтительно 50°C.

[0052] В аспекте 39 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 10, где указанный окислитель представляет собой пероксид или пероксикарбоновую кислоту; предпочтительно перекись водорода или метапероксикарбоновую кислоту (mCPBA); более предпочтительно перекись водорода.

[0053] В аспекте 40 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 10, в котором указанный катализатор представляет собой вольфрамат натрия.

[0054] В аспекте 41 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 10, в котором указанная температура составляет от 25°C до 40°C; предпочтительно от 30°C до 35°C; более предпочтительно 30°C.

[0055] В аспекте 42 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 10, в котором указанный растворитель представляет собой смесь ацетонитрила и воды.

[0056] В аспекте 43 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 10, где указанное соединение 12 кристаллизуют в ацетоне или смеси ацетона и воды.

[0057] В аспекте 44 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 10, в котором указанное соединение 12 не выделено, а указанным растворителем является ацетонитрил.

[0058] В аспекте 45 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 11, в котором указанное

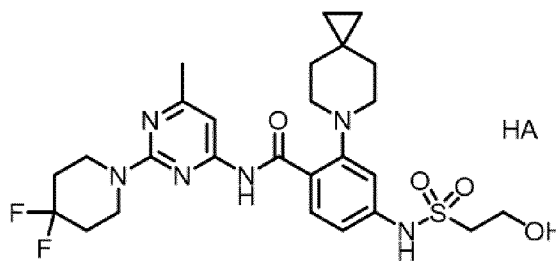
[0059] основание представляет собой бикарбонат, карбонат, гидроксид или фосфат; предпочтительно карбонат калия, карбонат натрия, гидроксид натрия или гидроксид калия; более предпочтительно карбонат калия.

[0060] В аспекте 46 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 11, где указанное основание представляет собой карбонат кальция.

[0061] В аспекте 47 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 11, где указанный растворитель представляет собой спирт, предпочтительно метанол.

[0062] В аспекте 48 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 11, в котором указанная температура соответствует температуре кипения растворителя или от 70°C до 100°C; предпочтительно от 75°C до 90°C; более предпочтительно 82°C.

[0063] В аспекте 49 изобретения изобретение предусматривает способ по любому из аспектов 1-5 или 9-48, дополнительно включающий введение в реакцию указанного соединения 1 с кислотой НА в растворителе с образованием фармацевтически приемлемой



соли соединения 1, имеющего формулу (соединение 1a).

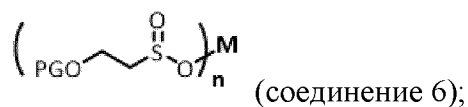
[0064] В аспекте 50 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 49, где указанная кислота НХ представляет собой HCl, метансульфовую кислоту или пара-толуолсульфовую кислоту.

[0065] В аспекте 51 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 49, где указанная кислота НХ представляет собой HCl в ДМСО.

[0066] В аспекте 52 изобретения изобретение предусматривает способ согласно аспекту 49, где указанным растворителем является вода.

[0067] В аспекте 53 изобретения изобретение предусматривает способ по любому из аспектов 1-5 или 9-52, где указанный PG представляет собой бензил.

[0068] В аспекте 54 изобретения изобретение предусматривает соединение 6, имеющее химическую структуру:



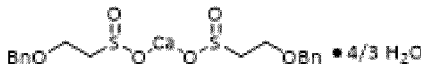
где PG представляет собой защитную группу для гидроксила, выбранную из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкил-О-C<sub>1-6</sub>алкила, тетрагидропиранила, аллила или бензила; предпочтительно метил-О-метила, тетрагидропиранила или бензила; более предпочтительно бензила; М представляет собой металл, включая одновалентный металл, двухвалентный металл или трехвалентный металл; предпочтительно М представляет собой одновалентный металл или двухвалентный металл; более предпочтительно М представляет собой Na, Ca или Zn; наиболее предпочтительно М представляет собой Ca; и n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 или 3; предпочтительно n равно 1 или 2; более предпочтительно n равно 2; или его твердую форму.

[0069] В аспекте 55 изобретения изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 54, где PG представляет собой бензил, М представляет собой кальций и n равно 2

(соединение 6a), имеющее структуру  $\text{BnO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}-\text{Ca}-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OBn}$  (Соединение 6a); или его твердую форму.

[0070] В аспекте 56 изобретения изобретение предусматривает твердую форму указанного соединения 6a согласно аспекту 55, которая является кристаллической или аморфной.

[0071] В аспекте 57 изобретения изобретение предусматривает твердую форму указанного соединения 6a согласно аспекту 55, которая представляет собой гидрат

соединения ба, имеющий формулу  (соединение ба-I); при этом указанное соединение содержит 4/3 молекул воды, которое является кристаллическим.

[0072] В аспекте 58 изобретения изобретение предусматривает твердую форму указанного соединения ба согласно аспекту 55, которая представляет собой кристаллическую форму 1 указанного гидрата соединения ба (соединение ба-I), дополнительно характеризующуюся пиками дифрактограммы при  $4,2, 8,2$  и  $12,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием Cu-K $\alpha$ -излучения.

[0073] В аспекте 59 изобретения изобретение предусматривает твердую форму указанного соединения ба согласно аспекту 58, которая представляет собой кристаллическую форму 1 указанного соединения ба-I аспекта 58, дополнительно характеризующуюся пиками дифрактограммы при  $13,6, 14,2, 18,3, 19,5, 20,6, 20,9$  и  $22,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием Cu-K $\alpha$ -излучения.

[0074] В аспекте 60 изобретения изобретение предусматривает твердую форму указанного соединения ба согласно аспекту 59, которая представляет собой кристаллическое соединение ба-I согласно аспекту 59, дополнительно характеризующееся пиками дифрактограммы при  $16,2, 16,7, 19,2, 21,4, 23,9, 24,4, 24,7, 25,5, 27,6, 28,1, 30,3, 33,3$  и  $36,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием Cu-K $\alpha$ -излучения.

[0075] В аспекте 61 изобретения изобретение предусматривает твердую форму указанного соединения ба согласно аспекту 60, которая представляет собой кристаллическое соединение ба-I, имеющее дифрактограмму, по существу такую, как показано на фиг. 1.

[0076] В аспекте 62 изобретения изобретение предусматривает твердую форму указанного соединения ба согласно аспекту 58, которая представляет собой кристаллическое соединение ба-I, имеющее первый эндотермический переход при температуре от  $124,96^\circ\text{C}$  до  $130,96^\circ\text{C}$ ; и второй эндотермический переход при температуре от  $256,11^\circ\text{C}$  до  $262,11^\circ\text{C}$ ; как измерено методом дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу, как показано на фиг. 2.

[0077] В аспекте 63 изобретения изобретение предусматривает твердую форму указанного соединения ба согласно аспекту 58, которая представляет собой кристаллическое соединение ба-I, где первый эндотермический переход происходит при  $127,96^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ ; а второй эндотермический переход происходит при  $259,11^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ .

[0078] В аспекте 64 изобретения изобретение предусматривает твердую форму указанного соединения ба согласно аспекту 58, которая представляет собой кристаллическое соединение ба-I, имеющее термогравиметрический анализ (ТГА), по существу, как показано на фиг. 3.

[0079] В аспекте 65 изобретения изобретение предусматривает твердую форму указанного соединения ба согласно аспекту 58, кристаллическая форма которой является стабильной и имеет низкую гигроскопичность. В одном варианте осуществления стабильность твердой формы можно определить по отсутствию изменений в

кристаллических формах и по практически идентичным пикам XRPD, показанным на пиках XRPD кристаллического образца до DVS и после DVS. В другом варианте осуществления низкая гигроскопичность кристаллического образца может быть продемонстрирована путем измерения массы образца в начале и в конце эксперимента DVS, при этом рассчитанное изменение массы составляет от 0,10% до 0,20%; предпочтительно 0,15%.

[0080] В аспекте 66 изобретения изобретение предусматривает твердую форму указанного соединения 6a согласно аспекту 58, которая представляет собой кристаллическое соединение 6a-I, имеющее монокристаллическую структуру, по существу, как показано на фиг. 4.

[0081] Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют общепринятое значение, понятное любому рядовому специалисту в данной области, к которой относится настоящее изобретение. В данном документе описаны способы и материалы для применения в данном изобретении; также могут быть использованы другие подходящие способы и материалы, известные в данной области техники. Указанные материалы, способы и примеры носят исключительно иллюстративный характер и не предназначены быть ограничивающими. Все публикации, патентные заявки, патенты, последовательности, записи в базе данных и другие ссылки, упомянутые в кратком описании изобретения и последующих разделах настоящего документа, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. В случае противоречий преимущественную силу имеет настоящее описание, включая определения. Другие признаки и преимущества изобретения станут очевидными из следующего дополнительного описания, примеров и формулы изобретения, изложенной ниже.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[0082] На фиг. 1 изображена порошковая дифрактограмма («XRPD»): (1) напряжения кристаллического соединения 6a-I до и после влажности, измеренного методом динамической сорбции паров (DVS); и (2) сымитированная дифрактограмма монокристаллической структуры соединения 6a-I.

[0083] На фиг. 2 изображена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллического соединения 6a-I.

[0084] На фиг. 3 изображен термогравиметрический анализ (ТГА) кристаллического соединения 6a-I.

[0085] На фиг. 4 изображена монокристаллическая структура кристаллического соединения 6a-I.

#### **ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

[0086] Следующие определения должны дополнительно помочь в понимании терминов, используемых в данном документе, и объема описанного в данном документе изобретения.

[0087] Термин «C<sub>x-y</sub>алкил» относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкильные группы с прямой цепью и алкильные группы с разветвленной цепью, которые содержат от x до y атомов углерода в

цепи.

[0088] Термин «галогеналкил» относится к алкильным группам, в которых по меньшей мере один атом водорода заменен галогеном (например, фтором, хлором, бромом, йодом), например,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ , трифторметилом и 2,2,2-трифторэтилом.

[0089] Подразумевается, что термин «содержащий» является открытым и включает указанный компонент(-ы), но не исключает другие элементы.

[0090] Термин «эквиваленты» предназначен для обозначения молярных эквивалентов, как его обычно понимают специалисты в данной области техники.

[0091] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к относительно нетоксичным солям присоединения неорганических и органических кислот соединения 5 по изобретению. Природа соли не имеет решающего значения при условии, что она является фармацевтически - приемлемой. Эти соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединения(-ий), или путем отдельной реакции очищенного(-ых) соединения(-ий) в форме свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения образованной таким образом соли. Пригодные фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты соединения по могут быть получены из неорганической кислоты или из органической кислоты. Примеры таких неорганических кислот включают, без ограничения, хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, азотную, угольную, серную и фосфорную кислоты. Примеры органических кислот включают, без ограничения, алифатические, циклоалифатические, ароматические, арилалифатические, гетероциклические, карбоновые и сульфоновые классы органических кислот, примерами которых являются муравьиная, уксусная, адипиновая, масляная, пропионовая, янтарная, гликолевая, глюконовая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, глюкуроновая, малеиновая, фумаровая, пировиноградная, аспарагиновая, глутаминовая, бензойная, антраниловая, мезиловая, 4-гидроксibenзойная, фенилуксусная, миндальная, эмбоновая (памовая), метансульфоновая, этансульфоновая, этандисульфоновая, бензолсульфоновая, пантотеновая, 2-гидроксиэтансульфоновая, толуолсульфоновая, сульфановая, циклогексиламиносульфоновая, камфорная, камфорсульфоновая, диглюконовая, циклопентанпропионовая, додецилсульфоновая, глюкогептановая, глицерофосфоновая, гептановая, гексановая, 2-гидроксиэтансульфоновая, никотиновая, 2-нафталинсульфоновая, щавелевая, пальмовая, пектиновая, персерная, 2-фенилпропионовая, пикриновая, пивалин-пропионовая, янтарная, винная, тиоциановая, мезиловая, ундекановая, стеариновая, альгеновая,  $\beta$ -гидроксимасляная, салициловая, галактаровая и галактуроновая кислоты (см., например, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19.).

[0092] Используемый в данном документе термин «защитная группа для гидроксила» означает защитную группу, подходящую для предотвращения нежелательных реакций по гидроксильной группе. Иллюстративные защитные группы для гидроксила включают, но не ограничиваются ими, силильные группы, включая три( $\text{C}_1$ -

алкил)силильные группы, такие как триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), трет-бутилдиметилсилил (TBS) и тому подобное; сложные эфиры (ацильные группы), включая C<sub>1-6</sub>алканоильные группы, такие как формил, ацетил и тому подобное; арилметильные группы, такие как бензил (Bn), п-метоксибензил (PMB), 9-флуоренилметил (Fm), дифенилметил (бензгидрил, DPM) и тому подобное. Многочисленные защитные группы, а также их введение и удаление описаны в книге T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York.

[0093] Используемый в данном документе термин «металл» относится к «одновалентному металлу», «двухвалентному металлу» или «трехвалентному металлу».

[0094] Используемый в данном документе термин «одновалентный металл» относится к металлу, который является частью ионной связи, где указанный металл образует ион, имеющий заряд +1. Примерами одновалентных металлов являются металлы (не включая водород) группы 1 периодической таблицы IUPAC. Предпочтительными одновалентными металлами являются Na, K и Li.

[0095] Используемый в данном документе термин «двухвалентный металл» относится к металлу, который является частью ионной связи, где указанный металл образует ион, имеющий заряд +2. Примерами двухвалентных металлов являются металлы группы 2 периодической таблицы IUPAC. Предпочтительными двухвалентными металлами являются Mg, Zn или Ca.

[0096] Используемый в данном документе термин «трехвалентный металл» относится к металлу, который является частью ионной связи, где указанный металл образует ион, имеющий заряд +3. Примерами трехвалентных металлов являются Al и Fe.

[0097] Используемый в данном документе термин «растворитель» включает «водный растворитель» или «органический растворитель».

[0098] Используемый в данном документе термин «водный растворитель» означает растворитель, содержащий воду.

[0099] Используемый в данном документе термин «органический растворитель» относится к органической молекуле, способной растворять другое вещество (т.е. растворенное вещество). Органические растворители могут быть жидкими при комнатной температуре. Примеры органических растворителей, которые можно использовать для настоящего изобретения, включают, помимо прочего: углеводородные растворители (например, н-пентан, н-гексан, н-гептан, н-октан, циклогексан, метилциклогексан, декагидронафталин и т.д.), которые также включают ароматические углеводородные растворители (например, бензол, толуол, о-ксилол, м-ксилол и п-ксилол), галогенированные углеводородные растворители (например, четыреххлористый углерод, 1,2-дихлорэтан, дихлорметан, хлороформ и т.д.), эфирные растворители (например, этилформиат, метилацетат, этилацетат, изопропилацетат, бутилацетат, изобутилацетат, этилмалонат и т. д.), кетоновые растворители (например, ацетон, метилэтилкетон или 2-бутанон, метилизобутилкетон, циклогексанон, циклопентанон, 3-пентанон и т.д.), эфирные растворители (например, диэтиловый эфир, дипропиловый эфир, дифениловый эфир,



изопропиловый эфир, трет-бутилметиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метилфениловый эфир или анизол и т.д.), аминные растворители (например, пропиламин, диэтиламин, триэтиламин, анилин, пиридин), спиртовые растворители (например, метанол, этанол, изопропанол, 1-пропанол, 2-метил-1-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол, 1-пентанол, 3-метил-1-бутанол, трет-бутанол, 1-октанол, бензиловый спирт, фенол, трифторэтанол, глицерин, этиленгликоль, пропиленгликоль, м-крезол и др.), кислотные растворители (например, уксусная кислота, гексановая кислота и т. д.), нитробензол, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, N-метил-2-пирролидон, ацетонитрил, пропионитрил, бутиронитрил, силиконовые растворители (например, силиконовые масла, полисилоксаны, циклосилоконы). В некоторых вариантах осуществления органический растворитель может быть образован комбинацией двух или более органических растворителей.

[00100] Используемый в данном документе термин «полярный растворитель» означает растворитель, имеющий диэлектрическую проницаемость по меньшей мере 3, причем указанная диэлектрическая проницаемость представляет собой отношение электрической емкости конденсатора, заполненного растворителем, к электрической емкости вакуумированного конденсатора при от 20°C до 25°C. Значения диэлектрической проницаемости растворителей приведены в Учебнике практической органической химии Фогеля, 5-е издание, Приложение 5. Примерами полярных растворителей являются дихлорметан, тетрагидрофуран, сложноэфирные растворители (например, этилформиат, метилацетат, этилацетат, этилмалонат и т. д.), кетоновые растворители (например, ацетон, метилэтилкетон или 2-бутанон, циклогексанон, циклопентанон, 3-пентанон и т. д.), аминные растворители (например, пропиламин, диэтиламин, триэтиламин, анилин, пиридин), спиртовые растворители (например, метанол, этанол, изопропанол, 1-пропанол, 1-бутанол, 1-октанол, бензиловый спирт, фенол, трифторэтанол, глицерин, этиленгликоль, пропиленгликоль, м-крезол и т. д.), кислотные растворители (например, уксусная кислота, гексановая кислота и т.д.), нитробензол, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, N-метил-2-пирролидон, ацетонитрил, пропионитрил, бутиронитрил и силиконовые растворители (например, силиконовые масла, полисилоксаны, циклосилоконы).

[00101] Используемый в данном документе термин «спирт» относится к производному углеводорода, в котором один или несколько атомов водорода заменены группой -ОН, известной как гидроксильная группа. Подходящие спирты для настоящего изобретения включают линейные, циклические или разветвленные C<sub>1-6</sub>алкиловые спирты и любые их смеси. Сюда также входят коммерчески доступные спирты. Примерами спиртов являются метанол, этанол, изопропанол, 1-пропанол, 1-бутанол, 1-пентанол, 3-метил-1-бутанол, трет-бутанол, 1-октанол, бензиловый спирт и фенол.

[00102] Используемый в данном документе термин «бензил» относится к группе-заместителю, имеющей структуру C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-.

[00103] Используемый в данном документе термин «кипение с обратным

холодильником» относится к температуре, при которой кипит реакционная смесь, в зависимости от растворителя, используемого в реакции. Например, когда в качестве растворителя используется вода, температура кипения достигает 100°C.

[00104] Используемый в данном документе термин «окислитель» относится к веществу, которое может окислять другие вещества в качестве акцептора электронов. Обычные окислители включают кислород ( $O_2$ ); озон ( $O_3$ ); перекись водорода ( $H_2O_2$ ), включая другие неорганические пероксиды или систему "перекись водорода - ион двухвалентного железа"; органические пероксиды, такие как пероксикарбоновая кислота, имеющая формулу  $RCO_3H$ , где R представляет собой алкильную или арильную группу, включая надуксусную кислоту или мета-хлорпероксибензойную кислоту (mCPBA); фтор ( $F_2$ ), хлор ( $Cl_2$ ) или другие галогены; азотная кислота ( $HNO_3$ ) или нитратные соединения; серная кислота ( $H_2SO_4$ ); пероксидисерная кислота ( $H_2S_2O_8$ ); пероксимonosерная кислота ( $H_2SO_5$ ); гипохлорит, хлорит, хлорат, перхлорат или другие аналогичные галогеновые соединения, включая бытовой отбеливатель ( $NaClO$ ); соединения шестивалентного хрома, такие как хромовые кислоты, дихромовые кислоты, триоксид хрома, хлорхромат пиридиния (PCC) или хроматные/дихроматные соединения; перманганатные соединения, такие как перманганат калия ( $KMnO_4$ ); перборат натрия; закись азота ( $N_2O$ ), диоксид азота/тетроксид азота ( $NO_2/N_2O_4$ ); калийная селитра ( $KNO_3$ ); висмутат натрия ( $NaBiO_3$ ); соединения церия (IV), такие как нитрат церия-аммония или сульфат церия; диоксид свинца ( $PbO_2$ ); или дихромат натрия ( $Na_2Cr_2O_7$ ).

[00105] Используемый в данном документе термин «замещенный» относится к фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или нескольких неводородных атомах молекулы. Специалисты в данной области поймут, что «замещение» или «замещенный» включает неявное условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещаемого атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое не подвергается самопроизвольному преобразованию, такому как перегруппировка, циклизация, элиминирование и т.д. Предполагается, что используемый в данном документе термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут быть одним или более и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. В целях этого изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в данном документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Заместители могут включать, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, аминок, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфонамид,

сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники будет понятно, что фрагменты, замещенные в углеводородной цепи, сами могут быть замещенными, если это необходимо и если разрешено валентностью.

[00106] В настоящем документе термин «непрерывный процесс» или «непрерывный» относится к производственному процессу, в котором используется один или несколько потоков реагентов или продуктов, которые непрерывно перетекают от одной единичной операции к другой, при этом все операции происходят одновременно, пока система находится в устойчивом состоянии.

[00107] Термин «периодический процесс» или «партия» относится к производственному процессу, в котором данная единичная операция должна быть завершена до начала следующей единичной операции. Обычно продукт предыдущей операции установки выделяют или очищают перед его использованием в качестве исходного материала в следующей операции установки.

### **ОБЩИЙ СИНТЕЗ И ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[00108] Следующие сокращения, используемые в описании, включая общие схемы и примеры, означают следующее:

[00109] DIPEA N, N-диизопропилэтиламин

[00110] DMF диметилформамид

[00111] ДМСО диметилсульфоксид

[00112] экв. эквивалент (молярный)

[00113] EtOAc этилацетат

[00114] г грамм(-ы)

[00115] GC газовая хроматография

[00116] ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография

[00117] IPAc изопропилацетат

[00118] MeCN ацетонитрил

[00119] MeOH метанол

[00120] 2-MeTHF 2-метилтетрагидрофуран

[00121] мл миллилитр(-ы)

[00122] mрк, мг/кг миллиграмм на килограмм

[00123] NaCl хлорид натрия

[00124] NaOH гидроксид натрия

[00125] к. т. комнатная температура

[00126] ТГФ тетрагидрофуран

[00127] **Материалы и методы**

[00128] Коммерчески доступные реагенты используют без дополнительной очистки, если не указано иное.

[00129] **Дифрактометр PANalytical X'Pert PRO - геометрия отражения**

[00130] Если не указано иное, дифрактограммы были собраны с помощью

дифрактометра PANalytical X'Pert PRO.

[00131] Монокристаллическую структуру определяли с помощью дифрактометра XtaLAB Synergy, Dualflex, HyPix.

[00132] Дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) проводили с использованием дифференциального сканирующего калориметра Mettler-Toledo DSC3+. Регулировка тау-лага осуществляется с помощью индия, олова и цинка. Температуру и энтальпию регулируют октаном, фенилсалицилатом, индием, оловом и цинком. Затем корректировку проверяют с помощью октана, фенилсалицилата, индия, олова и цинка. Образец помещали в герметично закрывающуюся алюминиевую чашку ДСК и точно записывали вес. Крышку чашки протыкали инструментом и затем вставляли в ячейку ДСК для анализа. Взвешенную алюминиевую чашку, выполненную в виде чашки для образца, помещали на контрольной стороне ячейки.

[00133] В качестве альтернативы анализ дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) также проводился на калориметре TA Instruments Q и Discovery Series со скоростью 10°C/мин. от 25°C до 250°C и до 350°C в алюминиевой чашке в атмосфере сухого азота при концентрации 50 мл/мин.

[00134] Термогравиметрический анализ (ТГА) проводили на анализаторах TA Instruments Q и Discovery Series со скоростью 10°C/мин. при температуре окружающей среды от 250°C до 350°C в платиновой чашке в атмосфере сухого азота со скоростью 25 мл/мин.

[00135] Данные по сорбции влаги собирали с помощью DVS Endeavour. Использовали размер образца около 30 мг. Температура была 25°C. Относительную влажность (RH) поддерживали на уровне 80% в течение 24 часов. Массу регистрировали в начале и в конце эксперимента.

[00136] Спектры ЯМР протонов раствора были получены Spectral Data Services of Champaign (SSCI), IL, при 25°C с помощью спектрометра Varian UNITYINOVA-400. Если не указано иное, образцы растворяли в ДМСО-*d*<sub>6</sub>. В некоторых случаях спектры ЯМР раствора также были сняты в SSCI на спектрометре Agilent DD2-400 с использованием дейтерированного ДМСО или метанола.

### **Общие примеры изобретения**

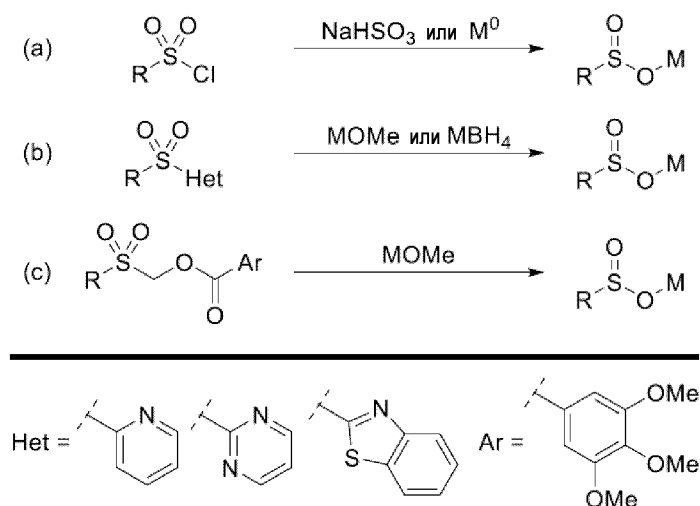
[00137] Авторы настоящего изобретения разработали настоящий новый улучшенный способ получения соединения 1 и его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно его HCl-соли (соединение 1a), из пяти ключевых исходных материалов/промежуточных соединений: соединение 6, соединение 7, соединение 8, соединение 9 и соединение 10. Настоящий новый путь синтеза соединения 1 и фармацевтически приемлемой соли соединения 1 использует стратегию амидного связывания на поздней стадии. Настоящий способ использует природную реакционную способность 2-фтор-4-нитробензойной кислоты (соединение 8 или его соль) посредством последовательного образования связей C-N и S-N для получения гидроксизащищенного, предпочтительно защищенного бензиловым эфиром, соединения 2, с которого снимается

защита с образованием соединения 1 в форме свободного основания. Последующая реакция соединения 1 с кислотой НА с образованием соли обеспечивает фармацевтически приемлемую соль соединения 1.



[00138] Схема А. Стадии 1-3. Получение соединения 6 и его твердой формы.

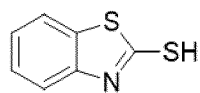
[00139] На схеме А показаны стадии 1-3 получения соединения 6 по настоящему изобретению. Соединение 6 представляет собой новое соединение соли сульфата кальция (сульфиновой кислоты), а схема А описывает новый надежный путь получения солей сульфата кальция. Литературные способы получения сульфатных солей, например: (a) Liang et. al., «Recent Advances in the Synthesis and Direct Application of Sulfate Salts», *Eur. J. Org. Chem.* 2020, 4664 -4676; (b) Gianatassio et. al., «Simple Sulfate Synthesis Enables C-H Trifluoromethyl-cyclopropanation», *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 9851 -9855; (c) Day et. al., «Benzothiazole Sulfate: A Sulfinic Acid Transfer Reagent under Oxidation-Free Conditions», *Org. Lett.* 2017, 19, 3819–3822; (d) Cochran et. al., «Development of a Commercial Process To Prepare AMG 232 Using a Green Ozonolysis–Pinnick Tandem Transformation», *J. Org. Chem.* 2019, 84, 4763–4779; и (e) O’Hara et. al., «Preparation and purification of zinc sulfate reagents for drug discovery», doi:10.1038/nprot.2013.059; известны тем, что обеспечивают легкий доступ к солям натрия; однако наиболее распространенный путь использует (a) восстановление сульфонилхлоридов, обычно с помощью сульфита натрия или бисульфонилхлоридов натрия, как описано на схеме В ниже, что представляет проблемы при использовании:



[00140] Схема В. Современные литературные способы получения сульфинатных солей  $RSO_2M$ ; где R представляет собой органическую функциональную группу; каждый Het и Ar имеют значения, определенные выше; и M представляет собой металл.

[00141] Используя эти литературные способы, продукт сульфината натрия может быть очень гигроскопичным или иметь неидеальные физические свойства. Представленные в данном документе способы позволяют получить соли сульфинатов металлов, такие как соли сульфинатов цинка, натрия и кальция, имеющие улучшенные физические свойства и стабильность.

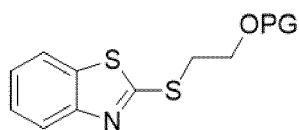
[00142] На схеме А, стадия 1, соединение 13, имеющее формулу  $LG_4-SH$ , где  $LG_4$  представляет собой органическую уходящую группу, предпочтительно незамещенный бензотиазолил, вводят в реакцию с соединением 14, имеющим формулу  $PG-O-CH_2CH_2-LG_3$ , в присутствии основания в растворителе с образованием соединения 12, имеющего формулу  $LG_4-O-CH_2CH_2-OPG$ . Предпочтительно указанное соединение 13 имеет формулу



. Предпочтительно, чтобы указанное соединение 14 имело формулу



; где PG представляет собой защитную группу для гидроксила, выбранную из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкил-О- $C_{1-6}$ алкила, тетрагидропиранила, аллила или бензила; предпочтительно метил-О-метила, тетрагидропиранила или бензила; более предпочтительно бензила.  $LG_3$  представляет собой уходящую группу; предпочтительно  $LG_3$  представляет собой галоген, более предпочтительно фтор, хлор или бром, более предпочтительно бром. Предпочтительно указанное соединение 12 имеет формулу

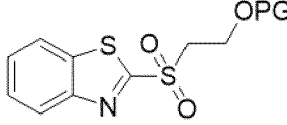


; где PG представляет собой защитную группу для гидроксила, выбранную из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкил-О- $C_{1-6}$ алкила, тетрагидропиранила, аллила или

бензила; предпочтительно метил-О-метила, тетрагидропиранила или бензила; более предпочтительно бензила. Предпочтительно указанное основание представляет собой бикарбонат, карбонат, гидроксид или фосфат; предпочтительно карбонат калия, карбонат натрия, гидроксид натрия или гидроксид калия; более предпочтительно карбонат калия или карбонат кальция; более предпочтительно карбонат калия. Предпочтительно указанный растворитель представляет собой спирт, более предпочтительно метанол. Предпочтительно указанную реакцию проводят при температуре кипения растворителя или от 70°C до 100°C; предпочтительно от 75°C до 90°C; более предпочтительно 82°C.

[00143] В альтернативном, предпочтительном варианте осуществления стадию 1 выполняют в присутствии основания карбоната калия для получения стабильного потока указанного соединения 12 в ацетонитриле.

[00144] На схеме А, стадия 2, соединение 12, как определено выше, вводят в реакцию с окислителем; в присутствии катализатора в растворителе и при слегка повышенной температуре с образованием соединения 11. Предпочтительно указанное соединение 11

имеет формулу  (соединение 11); где PG представляет собой защитную группу для гидроксила, выбранную из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкил-О-C<sub>1-6</sub>алкила, тетрагидропиранила, аллила или бензила; предпочтительно метил-О-метила, тетрагидропиранила или бензила; более предпочтительно бензила. Примерами указанного окислителя являются пероксид или пероксикарбоновая кислота; предпочтительно перекись водорода или метапероксикарбоновая кислота; более предпочтительно перекись водорода. Примером указанного катализатора является вольфрамат натрия. Предпочтительно указанную реакцию проводят при температуре от 25°C до 40°C; предпочтительно от 30°C до 35°C; более предпочтительно 30°C. Предпочтительно указанный растворитель представляет собой смесь ацетонитрила и воды.

[00145] В одном варианте осуществления стадии 2 указанное соединение 12 кристаллизуют в виде кристаллического твердого вещества в ацетоне или смеси ацетона и воды.

[00146] В альтернативном варианте осуществления стадии 2 указанное соединение 12 не было выделено на стадии 1, и указанным растворителем является ацетонитрил. Последующее окисление указанного соединения 12 осуществляли с использованием вольфрамата натрия в качестве катализатора и пероксида водорода в качестве стехиометрического окислителя.

[00147] Стадия 2 представляла собой периодический процесс реакции и столкнулась с проблемой безопасности при использовании H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, которая требовала надлежащего контроля безопасности. Чтобы преодолеть проблему безопасности, авторы настоящего

изобретения разработали непрерывный процесс при масштабировании. Во время первоначальной разработки непрерывного процесса существовало две основные проблемы: одна заключалась в плохой растворимости соединения 12, а другая - в низкой скорости превращения реакции окисления соединения 12. Чтобы решить проблему растворимости, авторы настоящего изобретения дополнительно проверяли объединенный объем растворителей в непрерывном процессе и успешно использовали непрерывный процесс для увеличения производства, что повысило эффективность и безопасность производства на стадии 2.  $\text{H}_2\text{O}_2$  доводили до 30% мас./мас., 3,0 экв., диапазон pH поддерживали на уровне 3-4, добавление  $\text{H}_2\text{O}_2$  оптимизировали до 3-4 частей, в качестве растворителя для гашения использовали 33% раствор  $\text{NaHSO}_3$ .

[00148] На схеме А, стадия 3, соединение 11, как определено выше, вводится в реакцию с основанием в полярном растворителе при умеренно повышенной температуре с

образованием указанного 
$$\left( \text{PGO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})-\text{O} \right)_n^{\text{M}}$$
 (соединения 6); где PG представляет собой

бензил, M представляет собой кальций и n равно 2. Предпочтительно соединение 6 имеет

структуру 
$$\text{BnO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})-\text{O}-\text{Ca}-\text{O}-\text{S}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OBn}$$
 (соединение 6а), более предпочтительно соединение

6а имеет структуру 
$$\text{BnO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})-\text{O}-\text{Ca}-\text{O}-\text{S}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OBn} \cdot \frac{4}{3} \text{H}_2\text{O}$$
 (соединения 6а-I). Примерами

указанного основания являются гидроксид, предпочтительно гидроксид кальция, гидроксид натрия; более предпочтительно гидроксид кальция. Примерами указанного растворителя являются смесь  $\text{C}_{1-6}$ -алкилового спирта и воды, предпочтительно метанола и воды; или метанол. В одном варианте осуществления продукт соединения 6 кристаллизуют, предпочтительно соединение 6 кристаллизуют в смеси метанол/этанол/вода с образованием соединения 6а-I. Предпочтительно указанную реакцию проводят при температуре от  $25^\circ\text{C}$  до  $50^\circ\text{C}$ ; от  $40^\circ\text{C}$  до  $50^\circ\text{C}$ ; предпочтительно  $50^\circ\text{C}$ . Наиболее предпочтительно отщепление уходящей бензотиазольной группы осуществляли с использованием гидроксида кальция в водном метаноле с образованием сульфινата кальция, соединения 6, которое выделяли кристаллизацией с ацетоном в виде кристаллогидрата. Было обнаружено, что вода имеет решающее значение из-за ее способности ускорять массоперенос гидроксида кальция и присутствия в решетке кристаллической структуры указанного соединения 6а. Кристаллизованный продукт соединения 6а представляет собой кристаллогидратное соединение, которое содержит около 1 молекулы воды, более конкретно и предпочтительно  $4/3$  молекулы воды или около 1,33 молекулы воды (соединения 6а-I).



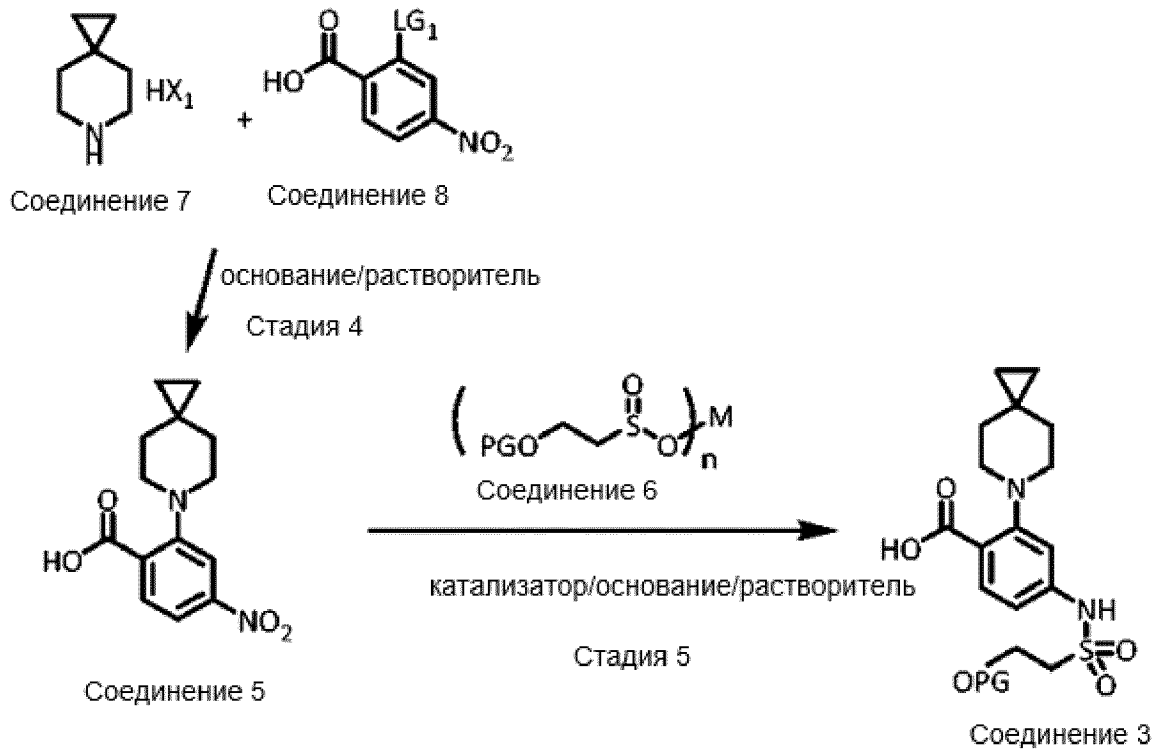


Схема В. Стадии 4-5. Получение соединения 3.

[00149] На схеме В показаны стадии с 4 по 5 настоящего изобретения. На схеме В, стадия 4, способ по изобретению использует реакцию ароматического замещения, опосредованную основаниями, соединения 7 и соединения 8 для получения ключевого промежуточного соединения 5. Синтез соединения 5 представляет собой реакцию ароматического замещения ( $S_NAr$ ), которую предпочтительно осуществляют путем обработки соединением 8; где  $LG_1$  представляет собой уходящую группу, предпочтительно галоген, более предпочтительно хлор или фтор, наиболее предпочтительно фтор; и соединением 7, где  $X_1$  представляет собой галогенид, предпочтительно хлорид или бромид, более предпочтительно хлорид, в NMP с KOH в повышенных условиях реакции. Реакция  $S_NAr$  протекает с высокой степенью превращения, при этом желаемый продукт выделяют непосредственно после доведения pH водным раствором фосфорной кислоты и осаждения водой с получением продукта соединения 5 в виде кристаллического твердого вещества.

[00150] На схеме В, стадия 5, последующее сочетание нитроарен/сульфинат соединения 5 и соединения 6; или его гидрата (соединения 6а-I); приводит к образованию соединения 3 в качестве ключевого промежуточного соединения. Синтез соединения 3 предпочтительно осуществляют катализируемым железом сочетанием соединения 5 и соединения 6 или его гидрата (соединения 6а-I) в NMP с бисульфитом натрия в качестве стехиометрического восстановителя. Реакция сочетания нитроарена/сульфината протекает с высокой степенью превращения и надлежащей хемоселективностью в отношении желаемого сульфонамидного продукта. Продукт предпочтительно выделяют после водной обработки для удаления неорганических примесей. Продукт предпочтительно заменяют растворителем на ТГФ и кристаллизуют из кристаллического антирастворителя МТВЕ с

получением продукта соединения 3 в виде кристаллического твердого вещества.

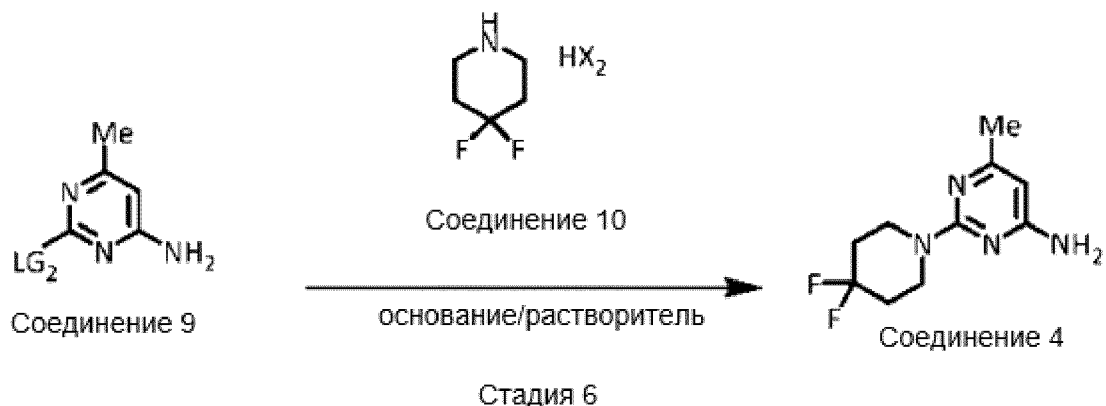


Схема С. Стадия 6. Получение соединения 4.

[00151] На схеме С показана стадия 6 по настоящему изобретению. На этой стадии 6 соединение 4 синтезируется посредством кислотно-опосредованной реакции ароматического замещения соединения 9 и соединения 10. Синтез соединения 4 усовершенствован по сравнению с ранее раскрытым синтезом соединения 4 в патенте США № 11/236069. В улучшенном способе продукт соединения 4 предпочтительно образуется в результате кислотно-катализируемой SNAg-реакции соединения 9 и соединения 10, где X<sub>2</sub> представляет собой хлорид, в смеси растворителей *трет*-бутиловый спирт:толуол при повышенных реакционных условиях. Реакция SNAg протекает с высокой степенью превращения, и желаемый продукт выделяют после расщепления соли водным раствором NaOH и кристаллизации из системы растворителей толуол/*n*-гептан с получением продукта в виде кристаллического твердого вещества.

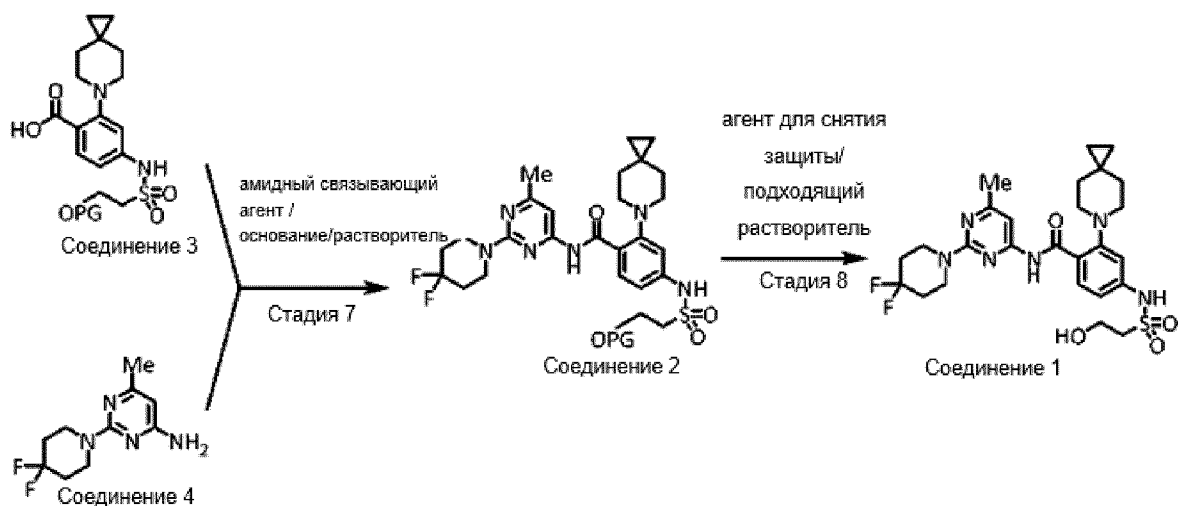


Схема D. Стадии 7-8. Получение соединения 1.

[00152] На схеме D показаны стадии 7-8 настоящего изобретения для получения соединения 1 в форме свободного основания. На стадии 7 связывание фрагментов поздней стадии соединения 3 и соединения 4 в условиях амидного сочетания приводит к образованию предпоследнего промежуточного соединения 2 в виде кристаллического

промежуточного соединения. Синтез соединения 2 предпочтительно осуществляют путем амидного сочетания соединения 3 и соединения 4, опосредованного хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфатом (ТСФН), в 2-метилТГФ, ацетонитриле, изопропилацетате, дихлорметане, ТГФ, NMP или их смеси; предпочтительно 2-метилТГФ и ацетонитриле в присутствии основания, предпочтительно 2,4,6-триметилпиридина (коллидина), в повышенных условиях реакции. Амидное сочетание протекало с высокой хемоселективностью с 2,4,6-коллидином в качестве основания с получением желаемого продукта амидного соединения 2 с высоким химическим выходом после водной обработки и кристаллизации из смеси 2-МеТНФ/изопропиламин с получением продукта в виде кристаллического твердого вещества.

[00153] На стадии 8 катализируемое Pd гидрирование соединения 2 с целью удаления защитной группы бензилового эфира приводит к образованию соединения 1 в виде кристаллического соединения в форме свободного основания. В предпочтительном варианте осуществления синтез соединения осуществляют путем гидрирования соединения 2 в присутствии Pd/C в качестве гетерогенного катализатора в смеси уксусная кислота/вода. Гидрирование протекало с высокой конверсией, и выделение продукта осуществлялось после фильтрации катализатора и добавления 1-пропанола в качестве антирастворителя с получением продукта Соединения 1 в виде кристаллического твердого вещества.

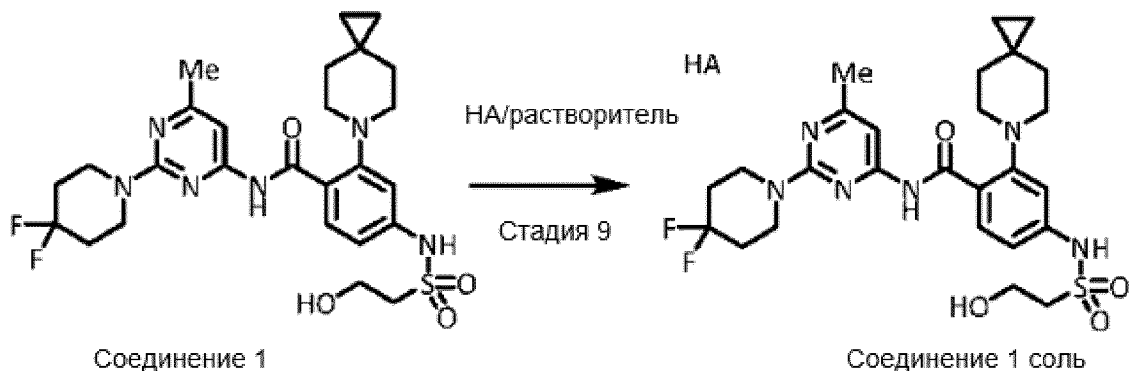


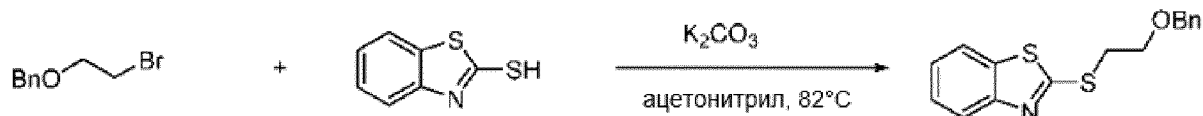
Схема Е. Стадия 9. Получение фармацевтически приемлемой соли соединения 1.

[00154] На схеме Е показана стадия 9 настоящего изобретения. На этой стадии 9 образование соли осуществляется посредством обработки кристаллического соединения 1 в форме свободного основания с помощью HCl с получением HCl-соли соединения 1 (соединение 1a) с необязательным измельчением, которое может быть выполнено для уменьшения распределения частиц по размерам (PSD). В предпочтительном варианте осуществления синтез соединения 1a осуществляют путем обработки раствора соединения 1 в ДМСО водным раствором HCl. Продукт осаждали добавлением водного антирастворителя, получая продукт в виде кристаллического твердого вещества. Для уменьшения размера частиц может быть проведено измельчение. Другие предпочтительные соли соединения 1 включают мезилатную соль или тозилатную соль.

Иллюстративные примеры изобретения

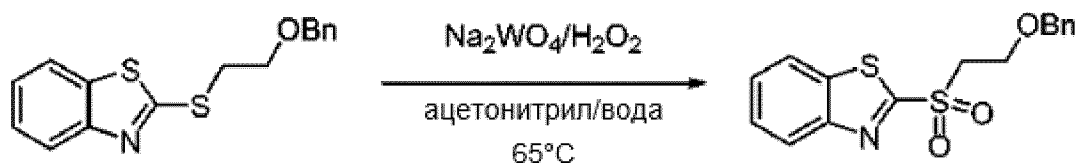
[00155] Следующие синтезы представляют собой иллюстративные примеры изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

[00156] Пример 1. Получение 2-((2-(бензилокси)этил)тио)бензо[d]тиазола



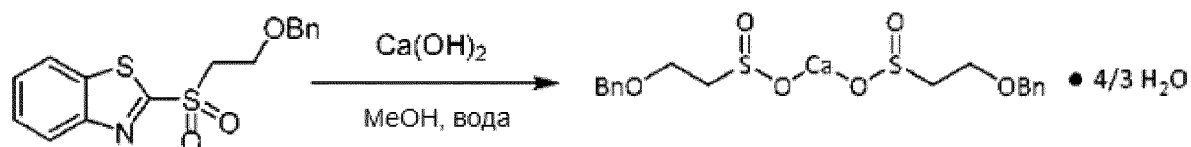
[00157] В флакон, снабженный магнитной мешалкой, добавляли меркаптобензотиазол (2,8 кг, 1,00 экв.), карбонат калия (3,5 кг, 1,5 экв.) и безводный ацетонитрил (22 л). К перемешиваемому раствору по каплям добавляли ((2-бромэтокси)метил)бензол (3,9 л, 1,00 экв.). Раствор перемешивали при 82°C в течение 18 часов. Смесь фильтровали на воронке со стеклянным фриттом средней пористости для удаления твердых веществ и фильтрат концентрировали с получением продукта 2-((2-(бензилокси)этил)тио)бензо[d]тиазола в виде масла оранжевого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00158] Пример 2. Получение 2-((2-(бензилокси)этил)сульфонил)бензо[d]тиазола



[00159] Три раствора в отдельных реакторах с поршневым потоком объединяли в смесителе и циркулировали в одном реакторе с поршневым потоком со временем пребывания 15 минут при 50°C. Три раствора получали следующим образом: (i) 2-((2-(бензилокси)этил)тио)бензо[d]тиазол (5,0 кг, 1,0 экв.) в ацетонитриле (27,5 л), (ii) Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub> (245 г, 0,05 экв.), вода (2,5 л), фосфорная кислота (85%, 125 г, 0,025 экв.) и (iii) водный раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1,8 кг 35% раствора по массе, 4,5 экв.). Раствор пропускали через реактор с непрерывным перемешиванием в течение 10 минут при 60°C, а затем через другой реактор идеального вытеснения в течение 15 минут при 65°C. Смесь охлаждали до 20°C и добавляли 55 л воды. Добавляли водный раствор NaHSO<sub>3</sub> (10 л 33% раствора по массе, 1,9 экв.), поддерживая температуру 20°C. Смесь фильтровали и осадок дважды промывали 15 л воды. Осадок промывали 15 л гептана и сушили при 40°C в вакууме с получением продукта 2-((2-(бензилокси)этил)сульфонил)бензо[d]тиазола.

[00160] Пример 3. Получение 2-(бензилокси)этан-1-сульфината кальция и его кристаллогидратной соли.



[00161] К смеси 2-((2-(бензилокси)этил)сульфонил)бензо[d]тиазола (4,4 кг, 1,0 экв.) и  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  (98 г, 0,1 экв.) в метаноле (26 л) при 50°C добавляли  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  (431 г, 0,44 экв.) 4 порциями в течение 8 часов. Смесь охлаждали до 40°C и фильтровали. Осадок промывали 18 л метанола. Фильтрат концентрировали примерно до 9 л раствора и нагревали до 55°C. Добавляли воду (2,2 л), а затем этанол (16,5 л) при 55°C. Смесь охлаждали до 5°C в течение 4 часов и перемешивали при этой температуре в течение 10 часов. Взвесь фильтровали и осадок промывали 22 л этанола. К осадку добавили 4,4 л метанола и смесь нагрели до 55°C. Добавляли воду (1,1 л), а затем этанол (16,5 л) при 55°C. Смесь охлаждали до 5°C в течение 4 часов и перемешивали при этой температуре в течение 10 часов. Взвесь фильтровали и осадок промывали 44 л этанола. Осадок сушили при 40°C в вакууме, что приводило к выделению 2-(бензилокси)этан-1-сульфината кальция в виде кристаллогидрата, более конкретно гидратного соединения  $4/3$ , имеющего формулу



с выходом 72%.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7,43 (m, 10H), 4,58 (s, 4H), 3,84 (t, 6,2 Гц, 4H), 2,62 (t, 6,2 Гц, 4H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  138,3, 129,8, 129,5, 129,4, 74,0, 65,8, 62,3. МСВР-ИЭР (m/z):  $[\text{M}]^-$  расч. для  $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3\text{S}]^-$ , 199,0434; обнаружено: 199,0429.

[00162] Порошковая рентгеновская дифракция: дифрактограмма кристаллического соединения ба-I показана на фиг. 1. Образцы сканировали при температуре окружающей среды в непрерывном режиме от 5 до 45 градусов или от 2 до 45 градусов ( $2\theta$ ) с размером шага 0,0334 градуса при 45 кВ и 40 мА с использованием  $\text{CuK}\alpha$ -излучения (1,54 Å). Траектория падающего луча была оборудована щелью Соллера диаметром 0,02 радиана, маской диаметром 15 мм, фиксированной противорассеивающей щелью с углом наклона 4 градуса и программируемой расходящейся щелью. Дифрагированный луч был оснащен щелью Соллера 0,02 радиана, программируемой противорассеивающей щелью и никелевым фильтром 0,02 мм. Образцы получали на держателе образцов с низким фоном и помещали на вращающуюся платформу со временем вращения 2 секунды.

[00163] Характеристики стабильности и гигроскопичности кристаллического соединения ба-I, как показано в эксперименте XRPD до и после DVS. Кристаллическое соединение ба-I подвергалось воздействию относительной влажности 80% при 25°C в течение 24 часов с использованием прибора DVS Endeavour. Массу регистрировали в начале и в конце воздействия. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что начальная масса составляла 32,3989 мг, тогда как конечная масса составляла 32,4479, что рассчитано как изменение массы 0,15%. Изменение массы показало, что кристаллическое соединение ба-I абсорбировало 0,15% воды по массе. Это показывает, что кристаллическое соединение ба-I имеет низкую гигроскопичность. Не было обнаружено никаких изменений кристаллической формы после воздействия относительной влажности 80% при 25°C в

течение 24 часов , о чем свидетельствуют практически идентичные пики XRPD кристаллических образцов до DVS и после DVS (см. таблицы 1 и 2).

[00164] Таблица 1. Дифференциальная дифрактограмма кристаллического соединения ба-I, полученная перед экспериментом DVS.

№	пол. [°2Th.]	FWHM [°2Th.]	Высота [имп]	Отн. инт. [%]
1	4,1653	0,1299	39075,02	100
2	8,2116	0,1624	4207,16	10,77
3	12,34	0,2273	4923,88	12,6
4	13,6332	0,1299	535,07	1,37
5	14,2557	0,1624	316,12	0,81
6	16,2346	0,1624	491,17	1,26
7	16,7384	0,1299	755,66	1,93
8	17,3456	0,0974	308,55	0,79
9	17,6805	0,0974	387,59	0,99
10	18,3073	0,1948	3991,79	10,22
11	19,1854	0,1299	2184,57	5,59
12	19,4693	0,1299	2785,87	7,13
13	20,3308	0,1624	2100,84	5,38
14	20,5611	0,0974	2608,4	6,68
15	20,8654	0,1624	3726,21	9,54
16	21,3653	0,1624	1681,86	4,3
17	22,9044	0,1624	2957,51	7,57
18	23,9235	0,1624	2482,97	6,35
19	24,3679	0,0974	1537,92	3,94
20	24,6964	0,1624	1725,59	4,42
21	25,0744	0,0974	1504,37	3,85
22	25,5153	0,1299	1884,08	4,82
23	26,313	0,2598	412,31	1,06
24	27,6446	0,2273	1078,85	2,76
25	28,1375	0,1624	1009,84	2,58
26	29,7416	0,1948	424,37	1,09
27	30,3171	0,1624	1398,98	3,58
28	31,4054	0,1948	699,03	1,79
29	31,9372	0,2598	512,25	1,31

30	33,3317	0,2598	2387,17	6,11
31	34,0836	0,2598	622,63	1,59
32	35,3455	0,1299	627,14	1,6
33	36,607	0,2273	1673,59	4,28
34	40,0737	0,5196	250,95	0,64
35	41,166	0,1948	237,1	0,61
36	43,0567	0,4546	413,46	1,06
37	44,0271	0,396	158,02	0,4

[00165] Таблица 2. Дифференциальная дифрактограмма кристаллического соединения ба-I, полученная после эксперимента DVS.

№	пол. [ $^{\circ}2\text{Th.}$ ]	Высота [имп]	Отн. инт. [%]
1	4,1441	53251,93	100
2	8,1832	6260,19	11,76
3	12,1669	6996,7	13,14
4	12,3196	6790,37	12,75
5	13,6248	505,22	0,95
6	14,233	337,21	0,63
7	16,2008	747,17	1,4
8	16,7253	781,98	1,47
9	17,3306	380,13	0,71
10	18,2905	3746,49	7,04
11	19,1744	2165	4,07
12	19,4439	2754,62	5,17
13	20,3266	2439,46	4,58
14	20,5549	2667,5	5,01
15	20,8519	3455,68	6,49
16	21,3579	1820,7	3,42
17	22,0042	852,91	1,6
18	22,434	907,63	1,7
19	22,902	3012,66	5,66
20	23,9131	2758,48	5,18
21	24,3522	2127,17	3,99
22	24,7059	2278,69	4,28
23	25,4868	2153,79	4,04

24	26,2955	701,52	1,32
25	27,6141	1507,92	2,83
26	28,1498	1353,89	2,54
27	29,297	898,71	1,69
28	30,2733	1927,7	3,62
29	31,3433	1144,97	2,15
30	31,9218	1071,39	2,01
31	33,3261	3075,86	5,78
32	34,0915	1335,79	2,51
33	35,3497	1253,02	2,35
34	36,6064	2479,01	4,66
35	38,0256	793,66	1,49
36	38,9685	772,68	1,45
37	40,1748	893,34	1,68
38	41,1346	829,97	1,56
39	42,9912	1058,13	1,99
40	43,884	784,72	1,47

[00166] Характеристики пиков XPRD. Кристаллическое соединение ба-I было дополнительно охарактеризовано с помощью порошковой рентгенограммы (XPRD) и было обнаружено, что оно представляет собой стабильную полиморфную форму, имеющую пики при 4,2, 8,2 и  $12,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием  $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения. Кристаллическое соединение ба-I необязательно может быть дополнительно охарактеризовано порошковой дифрактограммой, имеющей дополнительные пики при 13,6, 14,2, 18,3, 19,5, 20,6, 20,9 и  $22,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием  $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения. Кристаллическое соединение ба-I необязательно может быть дополнительно охарактеризовано порошковой дифрактограммой, имеющей дополнительные пики при 16,2, 16,7, 19,2, 21,4, 23,9, 24,4, 24,7, 25,5, 27,6, 28,1, 30,3, 33,3 и  $36,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием  $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение ба-I имеет порошковую рентгенограмму, по существу такую, как показано на фиг. 1, где под «по существу» подразумевается, что зарегистрированные пики могут варьироваться на  $\pm 0,2^\circ$ . Специалисты в данной области техники знают, что в области XRPD, хотя относительная высота пиков в спектрах зависит от ряда факторов, таких как подготовка образца и геометрия прибора, положения пиков относительно нечувствительны к деталям эксперимента.

[00167] Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) были получены для кристаллического соединения ба-I. Кривая ДСК указывает на эндотермический переход при  $127,96^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ . Таким образом, в некоторых вариантах



осуществления кристаллическое соединение ба-I можно охарактеризовать с помощью термограммы ДСК, имеющей эндотермический переход с началом от 124,96°C до 130,96°C. Например, в некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение ба-I охарактеризовано методом ДСК, как показано на фиг. 2.

[00168] Термогравиметрический анализ (ТГА). Кристаллическое соединение ба-I также можно охарактеризовать с помощью ТГА. Таким образом, кристаллическое соединение ба-I может характеризоваться потерей массы в диапазоне от около 4,5% до около 4,7% с начальной температурой от 124,96°C до 130,96°C. Например, кристаллическое соединение ба-I может характеризоваться потерей массы примерно 4,62% вплоть до примерно 127,96°C. В некоторых вариантах осуществления термогравиметрический анализ кристаллического соединения ба-I практически такой, как показано на фиг. 3, где под «по существу» подразумевается, что сообщаемые характеристики ТГА могут варьироваться на  $\pm 3^\circ\text{C}$ .

[00169] Динамическая сорбция паров (DVS). Кристаллическое соединение ба-I можно охарактеризовать профилем сорбции влаги DVS. Характеристика пиков XPRD до и после DVS показала, что кристаллическое соединение ба-I имеет стабильную кристаллическую полиморфную форму и имеет низкую гигроскопичность, при этом потеря массы, соответствующая потере воды, составила всего 0,15%.

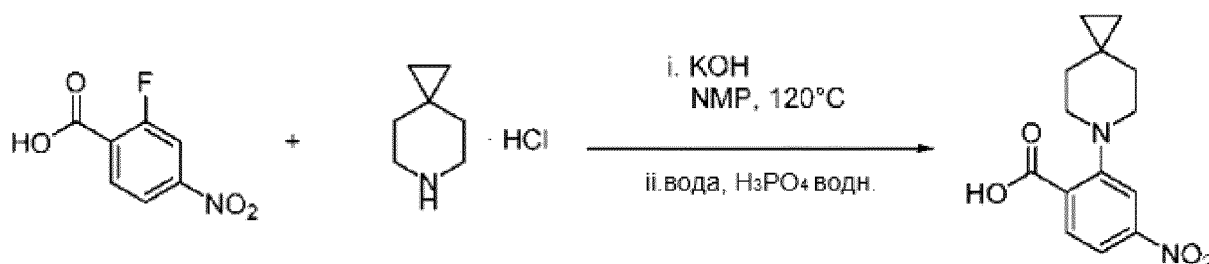
[00170] Эксперимент с монокристаллом. Использовали одиночные бесцветные игольчатые кристаллы соединения ба-I. Подходящий кристалл размерами 0,23×0,09×0,01 мм<sup>3</sup> был выбран и закреплен на майларовой петле с паратоновым маслом на дифрактометре XtaLAB Synergy, Dualflex, HyPix. Во время сбора данных кристалл поддерживался при постоянной температуре=100,00(10) К. Структура решена с помощью программы решения ShelXT 2018/2 (Sheldrick, 2018) двойными методами и с использованием Olex2 1.5-alpha (Dolomanov et al., 2009) в качестве графического интерфейса. Модель была уточнена с помощью ShelXL 2018/3 (Sheldrick, 2015) с использованием полной матричной минимизации методом наименьших квадратов на  $F^2$ . В таблице 3 представлена сводка кристаллографических данных кристаллического соединения ба-I, как показано на фиг. 4.

[00171] Таблица 3. Сводные рентгеноструктурные данные кристаллического соединения ба-I:

Условия кристаллизации	Медленная диффузия из метанола и воды
Морфология кристалла	Игла (бесцветный)
Размеры кристалла (мм <sup>3</sup> )	0,233×0,085×0,015
Химическая формула	C <sub>27</sub> H <sub>37</sub> Ca <sub>1,5</sub> O <sub>11</sub> S <sub>3</sub>
Форма	Кристаллическая форма 1
T (сбор данных)	100,00 (10) К
Кристаллическая система/пространственная группа	P -1 (2)

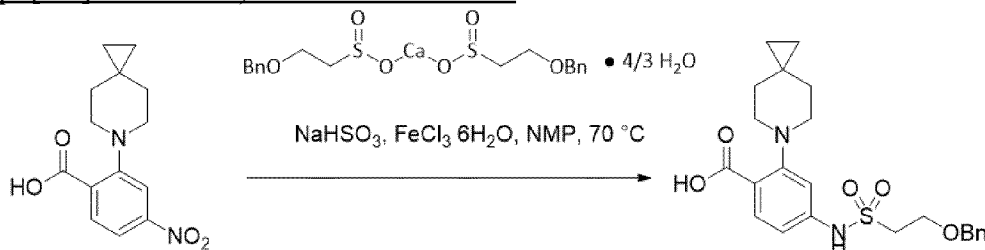
Постоянные решетки (Å, °)	a=5,7266 (2) Å	α=103,423° (3)
	b=12,9146(5) Å	β=93,752° (3)
	c=22,4499(8) Å	γ=97,300° (3)
Объем элементарной ячейки (Å <sup>3</sup> )	1594,10 (10)	
Z (Z')	2 (1)	
Рассчитанная плотность (мг/м <sup>3</sup> )	1,446	
R1 (все данные)	0,0728 (0,0830)	

[00172] Пример 4. Получение 4-нитро-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойной кислоты



[00173] В сосуд емкостью 2 л добавляли 2-фтор-4-нитробензойную кислоту (150 г, 1,0 экв.), гидрохлорид 6-азаспиро[2.5]октана (131,6 г, 1,10 экв.) и NMP (900 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Добавляли KOH (112,3 г, 2,10 эквивалента) и смесь нагревали до 120°C. Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов и охлаждали до 90°C. Водный раствор H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,6 экв. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> в 750 мл воды) при 90°C в течение 2 часов. После добавления суспензию перемешивали при 90°C в течение 1 часа, охлаждали до 20°C в течение 5 часов и перемешивали при 20°C в течение 5 часов. Продукт выделяли фильтрованием, промывали смесью NMP/вода в соотношении 1/1 (500 мл), а затем водой (500 мл). Осадок сушили в вакууме с получением 4-нитро-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойной кислоты в виде кристаллического твердого вещества с выходом 90%. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 15,46 (bs, 1H), 8,15 (bs, 1H), 7,98 (bd, 8,6 Гц, 1H), 7,94 (bd, 8,9 Гц, 1H), 3,17 (m, 4H), 1,53 (m, 4H), 0,39 (s, 4H); <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 166,8, 151,6, 149,8, 131,8, 130,5, 117,7, 115,6, 52,1, 34,4, 16,6, 11,2; МСВР-ИЭР (m/z): [M+H]<sup>+</sup> расч. для [C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>, 277,1183; обнаружено, 277,1183.

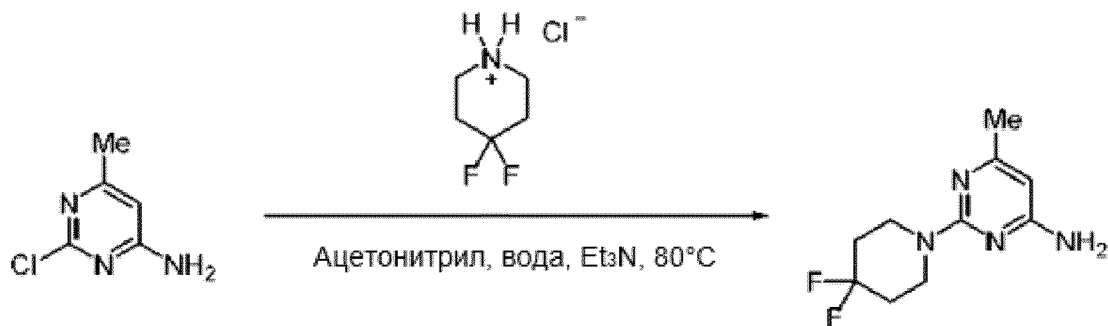
[00174] Пример 5. Получение 4-((2-(Бензилокси)этил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойной кислоты



[00175] 4-Нитро-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойную кислоту (150 г, 1,0 экв.), 2-(бензилокси)этан-1-сульфинат кальция (143 г, 0,6 экв.), NaHSO<sub>3</sub> (226 г, 4,0 экв.), FeCl<sub>3</sub>•6H<sub>2</sub>O

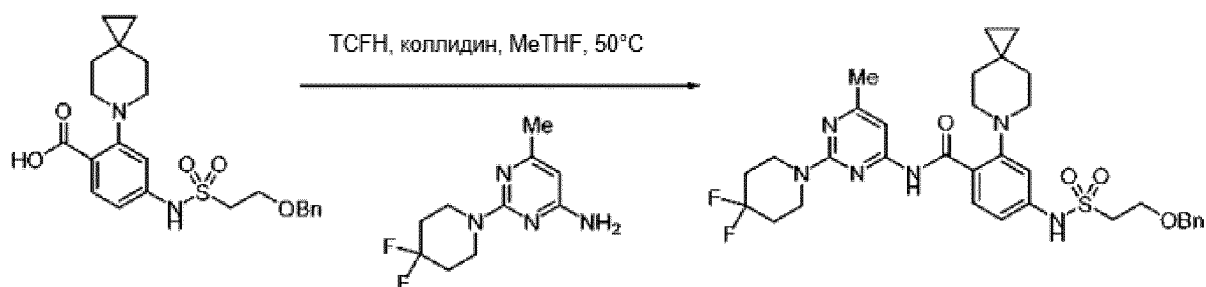
(14,5 г, 0,1 экв.) в реакционный сосуд добавляли. Добавляли NMP (750 мл). Смесь нагревали до 70°C в течение 1 часа и перемешивали при этой температуре в течение 8 часов. Партию охлаждали до 50°C и разбавляли ТГФ (2,25 л). Добавляли водный раствор EGTA (20%), доведенный до pH 7 с помощью 10 М NaOH (1,05 л) и 20% водного раствора хлорида натрия (450 мл). Смесь нагревали до 50°C, а затем доводили pH до 7-8 с помощью 10 М NaOH. Смесь перемешивали в течение 30 минут и слоям давали возможность разделиться. Нижний водный слой сливали. Добавляли 20% водного раствора хлорида натрия (1,5 л) и содержимое нагревали до 50°C. pH доводили до 5 с помощью 6 М HCl. Смесь перемешивали в течение 20 минут, слоям давали возможность разделиться и нижний водный слой сливали. Добавляли 20% по массе водного раствора хлорида натрия (1,5 л) и содержимое нагревали до 50°C. Смесь перемешивали в течение 20 минут, слоям давали возможность разделиться и нижний водный слой сливали. Добавляли 20% по массе водного раствора хлорида натрия (1,5 л) и содержимое нагревали до 50°C. Смесь перемешивали в течение 20 минут, слоям давали возможность разделиться и нижний водный слой сливали. Органический слой дважды перегоняли под вакуумом от 3 л до 750 мл, добавляя свежий ТГФ. Органический слой разбавляли до 3 л с помощью ТГФ и фильтровали контрольно. Органический слой концентрировали до 750 мл. Смесь нагревали до 50°C, обеспечивая полное растворение. Смесь охлаждали до 40°C в течение 1 часа. При 40°C затравку 4-((2-(бензилокси)этил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойной кислоты, полученная из предыдущей партии, (2,5 мас.%) добавляли и суспензию перемешивали в течение 1 часа. Толуол (5 л/кг) добавляли при 40°C в течение 5 часов. Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 часа. Толуол (5 л/кг) добавляли при 50°C в течение 3 часов. Суспензию охлаждали до 20°C в течение 12 часов и перемешивали в течение 1 часа. Твердый продукт фильтровали. Осадок промывали предварительно смешанным ТГФ/толуолом (1:2) (900 мл), а затем толуолом (900 мл). Осадок сушили в вакууме в потоке азота при 40°C и выделяли продукт 4-((2-(бензилокси)этил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойную кислоту в виде кристаллического твердого вещества с выходом 79%. Без кристаллической затравки выход был примерно на 1% меньше. Точка плавления: 150,5-164,7 °C; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,38 (br, 1H), 7,24-7,37 (m, 4H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 2,94 (t, 4H), 1,55 (br, 4H), 0,41 (s, 4H); <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 166,7, 152,8, 138,2, 132,9, 128,6, 127,9, 119,4, 116,5, 111,8, 72,4, 64,2, 53,7, 52,0, 34,9, 16,9, 11,7; МСВР-ИЭР (m/z): [M+H]<sup>+</sup> расщ. для [C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S+H]<sup>+</sup>, 445,1792; обнаружено: 445,1782.

[00176] Пример 6. Получение 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-амин



[00177] 2-Хлор-6-метилпиримидин-4-амин (коммерчески доступен, 150 г, 1,0 экв.), хлорид 4,4-дифторпиперидин-1-ия (коммерчески доступен, 189 г, 1,15 экв.), ацетонитрил (360 мл), воду (240 мл) и триэтиламин (148 г, 1,4 экв.) в сосуд добавляли. Смесь перемешивали в течение 10 минут, нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 часов. Смесь охлаждали до 5°C и добавляли затравку 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-амина, полученную из предыдущей партии (24 мкл). Смесь перемешивали в течение 15 минут и добавляли водный раствор КОН (1,1 М, 150 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа и добавляли водный раствор КОН (1,1 М, 1,62 л) в течение 10 часов. Смесь перемешивали в течение 1 часа и фильтровали. Осадок промывали предварительно перемешанной смесью ацетонитрила (60 мл) и воды (540 мл). Осадок сушили в вакууме при 60°C и 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-амин выделяли в виде кристаллического твердого вещества с выходом 89%. Без кристаллической затравки выход был примерно на 1% меньше. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 6,30 (bs, 2H), 5,64 (d, 0,7 Гц, 1H), 3,79 (t, 5,8 Гц, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,90 (tt, 14,2,5,8 Гц, 4H); <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 164,4, 164,4, 160,8, 123,4 (t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=-240,8 Гц), 93,7, 40,1 (t, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub>=5,1 Гц), 33,2 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>=22,1 Гц), 23,7; <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ -94,7; МСВР-ИЭР (m/z): [M+H]<sup>+</sup> расщ. для [C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S+H]<sup>+</sup>, 445,1792; обнаружено: 445,1782.

[00178] Пример 7. Получение 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-амина



[00179] 4-((2-(Бензилокси)этил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойную кислоту (150,3 г, 1,0 экв.), 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-амин (90,8 г, 1,2 экв.) и хлор-N, N, N', N'-тетраметилформамина гексафторфосфат (ТСФН) (139,3 г, 1,5 экв.), 2-МеТНФ (1300 мл) и ацетонитрил (150 мл) добавляли в реакционный сосуд. Добавляли 2,4,6-триметилпиридин (коллидин) (109 мл, 2,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 90 мин. Реакционную смесь

нагревали до 50°C и перемешивали еще 4 часа. По завершении реакции добавляли 2 М раствор NaOH (600 мл), а затем водный раствор хлорида натрия (600 мл, 15 мас.%). Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут при 50°C. Фазы разделяли, и органический слой дополнительно промывали водным раствором NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1200 мл, 25 мас.%). Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут при 50°C. Фазы разделяли и к органическому слою добавляли 1200 мл воды. Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут при 50°C и слои разделяли. Органический слой концентрировали до объема приблизительно 525 мл. Добавляли 2-МеТНФ (975 мл) и органический слой концентрировали до объема приблизительно 525 мл. Добавляли 2-МеТНФ (975 мл) и органический слой концентрировали до объема приблизительно 525 мл. Добавляли 2-МеТНФ (975 мл) и древесный уголь (3 г, 2 мас.%). Полученную суспензию перемешивали в течение 12 часов при 20°C. Суспензию фильтровали через CELITE® и промывали 150 мл МеТНФ. Отфильтрованный раствор нагревали до 50°C. В смесь вносили затравку 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-амина (1,5 г, 1 мас.%), полученного из предыдущей партии, и перемешивали в течение 1 часа. Смесь охлаждали до 35°C и добавляли IPA (788 мл) в течение 3 часов. Смесь перемешивали еще 1 час и добавляли IPA (788 мл) в течение 1 часа. Смесь перемешивали еще 1 час и охлаждали до 20°C. Смесь перемешивали в течение 12 часов и фильтровали. Осадок промывали с помощью 2-МеТНФ/IPA (25% МеТНФ по объему, 600 мл), а затем IPA (600 мл, 2 раза). Осадок сушили в вакууме при 40°C в течение 24 часов. Продукт 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-амин выделяли в виде грязно-белого кристаллического твердого вещества (173,3 г, 80%). Без кристаллической затравки выход был примерно на 1% меньше. Точка плавления=156-160°C. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 13,29 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30-7,21 (m, 6H), 7,14 (dd, *J*=8,7, 2,1 Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,91-3,89 (m, 4H), 3,80 (t, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,56 (t, *J*=5,9 Гц, 2H), 2,91-2,89 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 4H), 1,91-1,52 (m, 4H), 0,36 (s, 4H). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 169,0, 163,6, 160,2, 158,2, 153,6, 143,1, 137,7, 132,3, 128,0, 127,37, 127,35, 123,0 (t, *J*=241,0 Гц), 120,7, 114,4, 111,2, 98,5, 71,9, 63,7, 53,5, 51,4, 40,2, 34,2, 33,1 (t, *J*=22,3 Гц), 24,3, 16,8, 11,1; <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -94,8; МСВР-ИЭР (m/z): [M+H]<sup>+</sup> расщ. для [C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S+H]<sup>+</sup>, 655,2873; обнаружено, 655,2895.

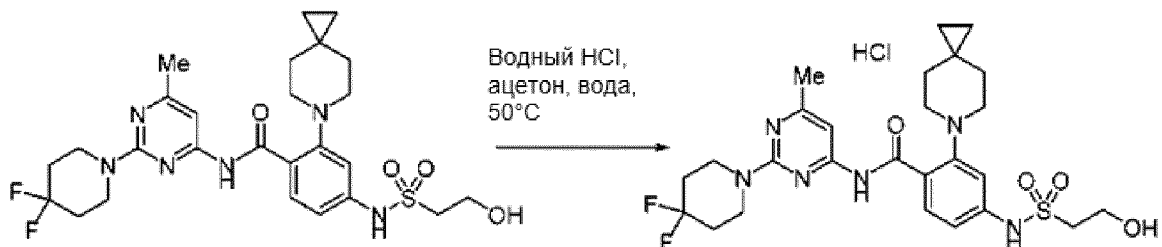
[00180] Пример 8. Получение N-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида



[00181] 2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-амин (700 г, 1,0 экв.),

10% Pd/C (105 г, 15% мас., 50% влаж.), уксусную кислоту (6 л) и воду (1,05 л) добавляли в сосуд для гидрирования. Сосуд был инертирован N<sub>2</sub> (4 цикла) и помещен под давление H<sub>2</sub> 45 фунтов на квадратный дюйм. Гидрирование проводили при 20°C в течение 25 часов. После завершения реакции партию фильтровали и осадок катализатора промывали метилизобутилкетон (МИБК) (4,9 л). Фильтрат промывали водой (7 л) и водный слой дважды экстрагировали МИБК (2x3,5 л). Объединенные экстракты МИБК дважды промывали водным раствором NaOH (7 л, 3 мас.%). Раствор концентрировали до общего объема 7 л и контрольно фильтровали. Контрольная фильтрация сопровождалась промывкой МИБК объемом 2 л. Раствор концентрировали при пониженном давлении до общего объема 1,5, нагревали до 100°C и добавляли толуол (7 л). Раствор охлаждали до 85°C и вносили затравку *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид, полученный из предыдущей партии, (11 г). Смесь перемешивали при 85°C в течение 1 часа, охлаждали до 50°C в течение 3 часов и нагревали до 70°C в течение часа. Суспензию перемешивали при 70°C в течение 1 часа и охлаждали до 15°C в течение 6 часов. Суспензию перемешивали при 15°C в течение 2 часов и фильтровали. Осадок промывали с помощью 2,1 л толуола. Твердые вещества сушили в вакууме при 40°C. *N*-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид выделен в виде кристаллического продукта с выходом 85%. Без кристаллической затравки выход был примерно на 1% меньше. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,34 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,05 (d, 8,6 Гц, 1H), 7,28 (d, 2,2 Гц, 1H), 7,14 (dd, 8,6,2,2 Гц, 1H), 4,93 (t, 6,2 Гц, 1H), 3,90 (bt, 6,0 Гц, 4H), 3,77 (q, 6,2 Гц, 2H), 3,36 (t, 6,2 Гц, 2H), 2,97 (t, 5,3 Гц, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,98 (tt, 13,8,6,0 Гц, 4H), 1,72 (m, 4H), 0,38 (s, 4H) <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 169,1, 163,6, 160,3, 158,3, 153,7, 143,2, 132,4, 123,1 (t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=-241,0 Гц), 120,7, 114,6, 111,3, 98,5, 55,4, 53,8, 53,6, 40,2 (t, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub>=5,0 Гц), 33,1 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>=22,3 Гц), 34,2, 24,4, 16,8, 11,1; <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -94,8; МСВР-ИЭР (m/z): [M+H]<sup>+</sup> расщ. для [C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S+H]<sup>+</sup>, 565,2409; обнаружено, 565,2407.

[00182] Пример 9. Получение *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида гидрохлорида



[00183] *N*-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид (100 г, 1,0 экв.) добавляли к 1800 мл предварительно смешанной смеси ацетона и воды в соотношении 8/1.

Смесь нагревали до 47°C и перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Раствор фильтровали и фильтровали с помощью 450 мл предварительно смешанного ацетона и воды в соотношении 8/1. К смеси добавляли раствор 150 мл воды и концентрированной водной хлористоводородной кислоты (1,2 экв. HCl, 24,3 г) в течение 30 минут при 47°C. К смеси добавляли воду (100 мл) и перемешивали при 47°C в течение 30 минут. Реактор охлаждали до 15°C в течение 4 часов. Партию подвергали суспензионному измельчению для уменьшения размера частиц. Продукт выделяли фильтрованием, промывали ацетоном (300 мл) и сушили в вакууме при 40°C с получением N-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида гидрохлорида в виде кристаллического твердого вещества с выходом 92%. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ 13,87 (bs, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,05 (d, 8,7 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34 (d, 2,2 Гц, 1H), 7,19 (dd, 8,7,2,2 Гц, 1H), 3,99 (bt, 6,1 Гц, 4H), 3,76 (t, 6,4 Гц, 2H), 3,37 (t, 6,4 Гц, 2H), 2,98 (bt, 5,3 Гц, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,08 (btt, 13,6,6,1 Гц, 4H), 1,69 (m, 4H), 0,39 (s, 4H), ; <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6) δ 165,1, 164,0, 159,6, 156,6, 153,8, 143,8, 132,5, 122,6 (t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=-241,2 Гц), 120,1, 114,8, 111,5, 99,2, 55,4, 54,0, 53,6, 41,4, 34,2, 33,0 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>=22,8 Гц), 21,9, 16,8, 11,2 ; <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*6) δ -95,0; МСВР-ИЭР (m/z): [M+H]<sup>+</sup> расщ. для [C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S+H]<sup>+</sup>, 565,2409; обнаружено, 565,2407.

[00184] Вышеизложенное является лишь иллюстрацией изобретения и не предназначено для ограничения изобретения раскрытыми вариантами применения. Предполагается, что вариации и изменения, которые являются обычными для специалиста в данной области техники, находятся в пределах объема и сущности изобретения, которые определены в прилагаемой формуле изобретения. Все упомянутые ссылки, патенты, заявки и публикации включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте, как если бы они были написаны в данном документе.

[00185] Осуществление на практике раскрытого в данном документе способа и отдельных его стадий может выполняться вручную и/или с помощью электронного оборудования или автоматизации, обеспечиваемой электронным оборудованием. Хотя процессы были описаны со ссылкой на конкретные варианты осуществления, специалист в данной области техники легко поймет, что могут быть использованы и другие способы выполнения действий, связанных со способами. Например, порядок различных стадий может быть изменен без отклонения от объема или сущности способа, если не указано иное. Кроме того, некоторые отдельные стадии можно объединять, опускать или подразделять на дополнительные стадии.

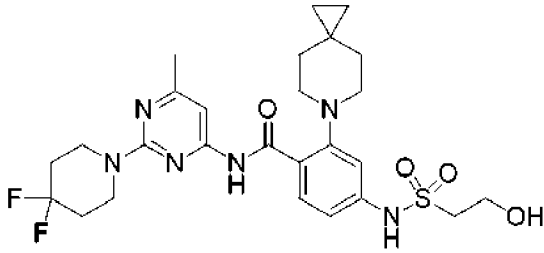
[00186] Использование терминов в единственном числе и аналогичных ссылок на единственное число в контексте описания данного изобретения (особенно в контексте формулы изобретения) должно толковаться охватывающее термины и в единственном, и множественном числе, если не указано иное. Перечисление диапазонов значений в данном документе просто предназначено для того, чтобы служить кратким способом индивидуальной ссылки на каждое отдельное значение, попадающее в этот диапазон, если в данном документе не указано иное, и каждое отдельное значение включается в описание,

как если бы оно было отдельно указано в данном документе. Использование любых и всех примеров или примерных формулировок (например, «такой как»), представленных в настоящем документе, предназначено для лучшей иллюстрации раскрытия в настоящем документе и не является ограничением объема раскрытия в настоящем документе, если не указано иное. Ни одна формулировка в описании не должна истолковываться как указывающая на какой-либо не заявленный элемент как существенный для практического осуществления изобретения.



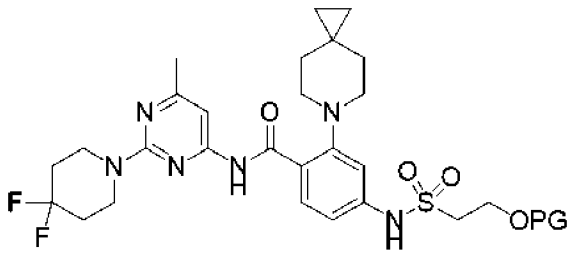
### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения-ингибитора KIF18A, имеющего следующую химическую структуру:



(соединение 1); включающий введение в

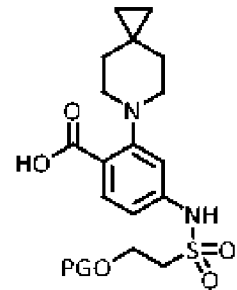
реакцию соединения 2, имеющего структуру:



(соединение 2); где PG представляет

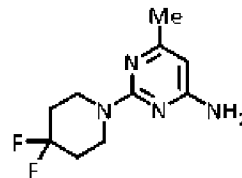
собой защитную группу для гидроксила, выбранную из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-алкил-O-C<sub>1-6</sub>-алкила, тетрагидропиранила, аллила или бензила; с подходящим агентом для снятия защиты в подходящем растворителе с образованием указанного соединения 1.

2. Способ по п. 1, дополнительно включающий получение указанного соединения 2,



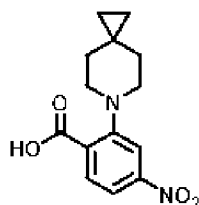
включающий: введение в реакцию соединения 3, имеющего формулу:

(соединение 3), или его соли; где PG представляет собой защитную группу для гидроксила, выбранную из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-алкил-O-C<sub>1-6</sub>-алкила, тетрагидропиранила, аллила или

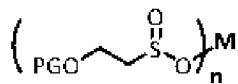


бензила; с соединением 4, имеющим формулу (соединение 4), или его солью; в присутствии амидного связующего реагента и основания в органическом растворителе с образованием указанного соединения 2.

3. Способ по п. 2, дополнительно включающий получение указанного соединения 3 или его соли, включающий: введение в реакцию соединения 5, имеющего формулу:



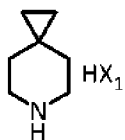
(соединение 5), или его соли; с соединением 6, имеющим формулу



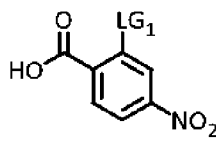
(соединение 6); где PG представляет собой защитную группу для

гидроксила, выбранную из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-алкил-O-C<sub>1-6</sub>-алкила, тетрагидропиридила, аллила или бензила; М представляет собой металл; и n представляет собой целое число, выбранное из 1 или 2; или его гидратом; и основанием необязательно в присутствии катализатора в органическом растворителе при повышенной температуре с образованием указанного соединения 3 или его соли.

4. Способ по п. 3, дополнительно включающий получение указанного соединения 5 или его соли, включающий: введение в реакцию соединения 7, имеющего формулу:



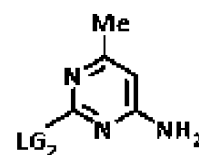
; (соединение 7); где X<sub>1</sub> представляет собой галогенид, с соединением 8, имеющим



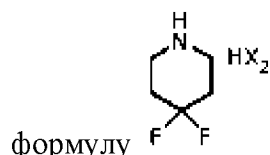
формулу; (соединение 8); где LG<sub>1</sub> представляет собой уходящую группу, в присутствии основания в органическом растворителе при повышенной температуре с образованием указанного соединения 5 или его соли.

5. Способ по п. 2, дополнительно включающий получение указанного соединения 4,

включающий введение в реакцию соединения 9, имеющего формулу:

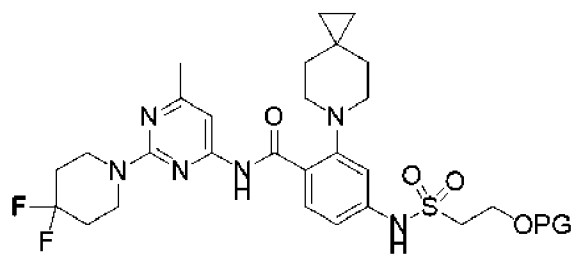


(соединение 9); где LG<sub>2</sub> представляет собой уходящую группу, с соединением 10, имеющим

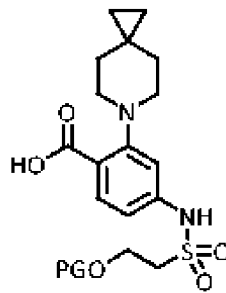


формулу (соединение 10); где X<sub>2</sub> представляет собой галогенид, в присутствии основания при повышенной температуре в органическом растворителе с образованием указанного соединения 4.

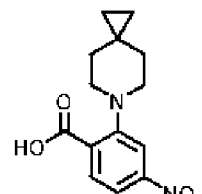
6. Соединение, которое представляет собой



(соединение 2); где PG представляет собой бензил (соединение 2a).

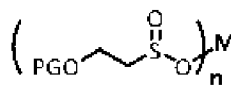


7. Соединение, которое представляет собой собой бензил (соединение 3a).

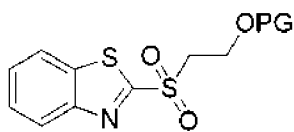


8. Соединение, которое представляет собой соль.

9. Способ по п. 3, дополнительно включающий получение указанного соединения 6,

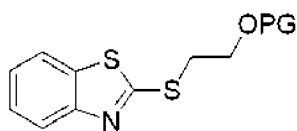


имеющего следующую химическую структуру: ; где PG представляет собой защитную группу для гидроксила, М представляет собой металл и n равно 1 или 2 (соединение 6); или его гидрата; включающий введение в реакцию соединения 11,



имеющего структуру (соединение 11); где PG представляет собой защитную группу для гидроксила, выбранную из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкил-O-C<sub>1-6</sub>алкила, тетрагидропиранила, аллила или бензила, с основанием в полярном растворителе при умеренно повышенной температуре с образованием указанного соединения 6 или его гидрата.

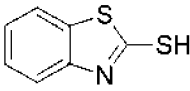
10. Способ по п. 9, дополнительно включающий получение указанного соединения 11 путем введения в реакцию соединения 12, имеющего следующую химическую

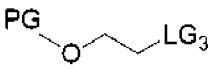


структуру: (соединение 12); где PG представляет собой защитную

группу для гидроксила, выбранную из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкил-O-C<sub>1-6</sub>алкила, тетрагидропиранила, аллила или бензила; с окислителем; в присутствии катализатора в растворителе и при слегка повышенной температуре с образованием указанного соединения 11.

11. Способ по п. 10, дополнительно включающий получение указанного соединения 12 путем введения в реакцию соединения 13, имеющего следующую химическую

структуру:  (соединение 13); с соединением 14, имеющим следующую

химическую структуру:  (соединение 14); где PG представляет собой защитную группу для гидроксила, выбранную из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-алкил-O-C<sub>1-6</sub>-алкила, тетрагидропиранила, аллила или бензила; и LG<sub>3</sub> представляет собой уходящую группу; в присутствии основания в растворителе и при умеренно повышенной температуре с образованием указанного соединения 12.

12. Способ по п. 1, в котором PG представляет собой бензил, а указанный подходящий агент для снятия защиты представляет собой катализатор палладий-на-углероде; или где указанный растворитель представляет собой полярный растворитель.

13. Способ по п. 2, в котором:

указанный реагент амидного сочетания выбран из соли хлороформамина, хлорида 2-хлор-1,3-диметилимидазолия (DMC), гексафторфосфата 1-(хлор-1-пирролидинилметил)пирролидиния (PyCIU), 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина (CDMT) или N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолина (EEDQ); где указанное основание выбрано из N-метилморфолина (NMM), N, N-диизопропилэтиламина (DIPEA), триэтиламина (TEA), 2,4,6-триметилпиридина (коллидина) или 2,6-лутидина; или

указанная соль хлороформамина представляет собой гексафторфосфат хлор-N, N,N',N'-тетраметилформамина (TCFH), а указанное основание представляет собой 2,4,6-триметилпиридин (коллидин); или

указанный способ проводят при температуре от 25°C до 50°C, от 40°C до 50°C или 50°C; или

указанный растворитель представляет собой органический растворитель, выбранный из 2-метилТГФ, ацетонитрила, изопропилацетата, дихлорметана, ТГФ или их смеси; или указанный растворитель представляет собой 2-метилТГФ и ацетонитрил.

14. Способ по п. 3, в котором:

указанный способ осуществляют без катализатора или в присутствии металлического катализатора, выбранного из железного, золотого или палладиевого катализатора; или где указанный способ осуществляют в присутствии металлического катализатора, где указанный катализатор представляет собой гексагидрат хлорида железа(III); или

указанное основание представляет собой бисульфит натрия; или  
указанная повышенная температура соответствует температуре кипения  
растворителя или от 60°C до 100°C; от 70°C до 90°C; или 70°C; или  
где указанный растворитель представляет собой NMP.

15. Способ по п. 4, в котором:

указанное основание представляет собой гидроксид или амин; или где в котором  
основание представляет собой гидроксид калия или диизопропилэтиламин; или указанное  
основание представляет собой гидроксид калия; или

указанный растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель,  
выбранный из NMP, DMAС, DMF или ДМСО; или указанный растворитель представляет  
собой NMP; или

указанная повышенная температура соответствует температуре кипения  
растворителя или составляет от 80°C до 140°C; от 100°C до 140°C; или 120°C; или

указанное соединение 5 кристаллизуют добавлением кислоты; или указанная  
кислота представляет собой фосфорную кислоту.

16. Способ по п. 5, в котором указанное основание представляет собой амин или  
гидроксид; или указанное основание представляет собой триэтиламин; или

указанная повышенная температура соответствует температуре кипения  
растворителя или от 60°C до 100°C; от 60°C до 85°C; или 80°C; или

указанный растворитель представляет собой смесь ацетонитрила и воды.

17. Способ по п. 9, в котором указанное основание представляет собой гидроксид,  
или указанное основание представляет собой гидроксид кальция, гидроксид натрия; или  
указанное основание представляет собой гидроксид кальция; или

указанный растворитель представляет собой смесь C<sub>1-6</sub>алкилового спирта и воды;  
или

указанное соединение 6 кристаллизуют в ацетоне; или

указанная температура составляет от 25°C до 50°C; от 40°C до 50°C; или 50°C.

18. Способ по п. 10, в котором указанный окислитель представляет собой пероксид  
или пероксикарбоную кислоту; или указанный окислитель представляет собой пероксид  
водорода или метапероксикарбоную кислоту; или

указанный катализатор представляет собой вольфрамат натрия; или

указанная температура составляет от 25°C до 40°C; от 30°C до 35°C; или 30°C; или

указанный растворитель представляет собой смесь ацетонитрила и воды; или

указанное соединение 12 кристаллизуют в ацетоне или смеси ацетона и воды; или

указанное соединение 12 не выделено, и указанный растворитель представляет  
собой ацетонитрил.

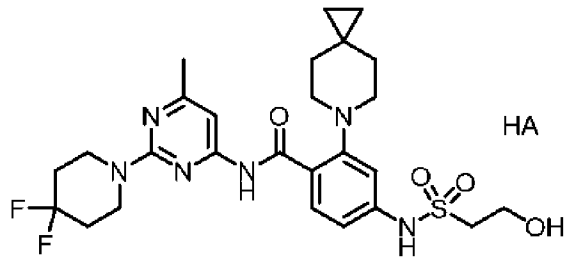
19. Способ по п. 11, в котором указанное основание представляет собой бикарбонат,  
карбонат, гидроксид или фосфат; или в котором указанное основание представляет собой  
карбонат кальция; или

указанный растворитель представляет собой спирт или указанный растворитель

представляет собой метанол; или

указанная температура соответствует температуре кипения растворителя или от 70°C до 100°C; от 75°C до 90°C; или 82°C.

20. Способ по любому из пп. 1-5 или пп. 9-19, дополнительно включающий введение в реакцию указанного соединения 1 с кислотой НА в растворителе с образованием фармацевтически приемлемой соли соединения 1, имеющей формулу

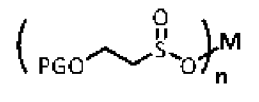


(соединение 1a); где указанная кислота НХ

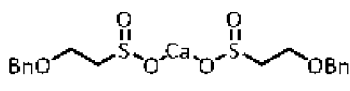
представляет собой HCl, метансульфоновую кислоту или пара-толуолсульфоновую кислоту; или указанная кислота НХ представляет собой HCl в ДМСО; или где указанный растворитель представляет собой воду.

21. Способ по любому из пп. 1-5 или пп. 9-20, в котором указанная РG представляет собой бензил.

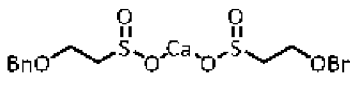
22. Соединение, имеющее химическую структуру:



где РG представляет собой защитную группу для гидроксила, выбранную из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкил-О-C<sub>1-6</sub>алкила, тетрагидропиранила, аллила или бензила; предпочтительно метил-О-метила, тетрагидропиранила или бензила; более предпочтительно бензила; М представляет собой металл; и n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 или 3; или его твердая форма.

23. Соединение по п. 22, где РG представляет собой бензил, М представляет собой кальций и n равен 2 (соединение ба), имеющее структуру  (соединение ба); или его твердая форма.

24. Твердая форма указанного соединения ба по п. 23, которая является кристаллической или аморфной.

25. Твердая форма указанного соединения ба по п. 24, которая представляет собой соединение ба-I, имеющее формулу  4/3 H<sub>2</sub>O (соединение ба-I), которая является кристаллической.

26. Кристаллическое соединение ба-I по п. 25, дополнительно характеризующееся пиками дифрактограммы при 4,2, 8,2 и 12,2±0,2°2θ с использованием Cu-Kα-излучения; или дополнительно характеризующееся пиками дифрактограммы при 13,6, 14,2, 18,3, 19,5, 20,6, 20,9 и 22,9 ± 0,2° 2θ с использованием Cu-Kα-излучения; или дополнительно

характеризующееся пиками дифрактограммы при 16,2, 16,7, 19,2, 21,4, 23,9, 24,4, 24,7, 25,5, 27,6, 28,1, 30,3, 33,3 и  $36,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием  $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения; или

имеющее дифрактограмму, по существу такую, как показано на фиг. 1; или

имеющее первый эндотермический переход при температуре от  $124,96^\circ\text{C}$  до  $130,96^\circ\text{C}$ ; и второй эндотермический переход при температуре от  $256,11^\circ\text{C}$  до  $262,11^\circ\text{C}$ ; согласно измерениям дифференциальной сканирующей калориметрии; или где первый эндотермический переход происходит при  $127,96^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ ; а второй эндотермический переход происходит при  $259,11^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ ; или

имеющее термогравиметрический анализ (ТГА), по существу, как показано на фиг. 3; или

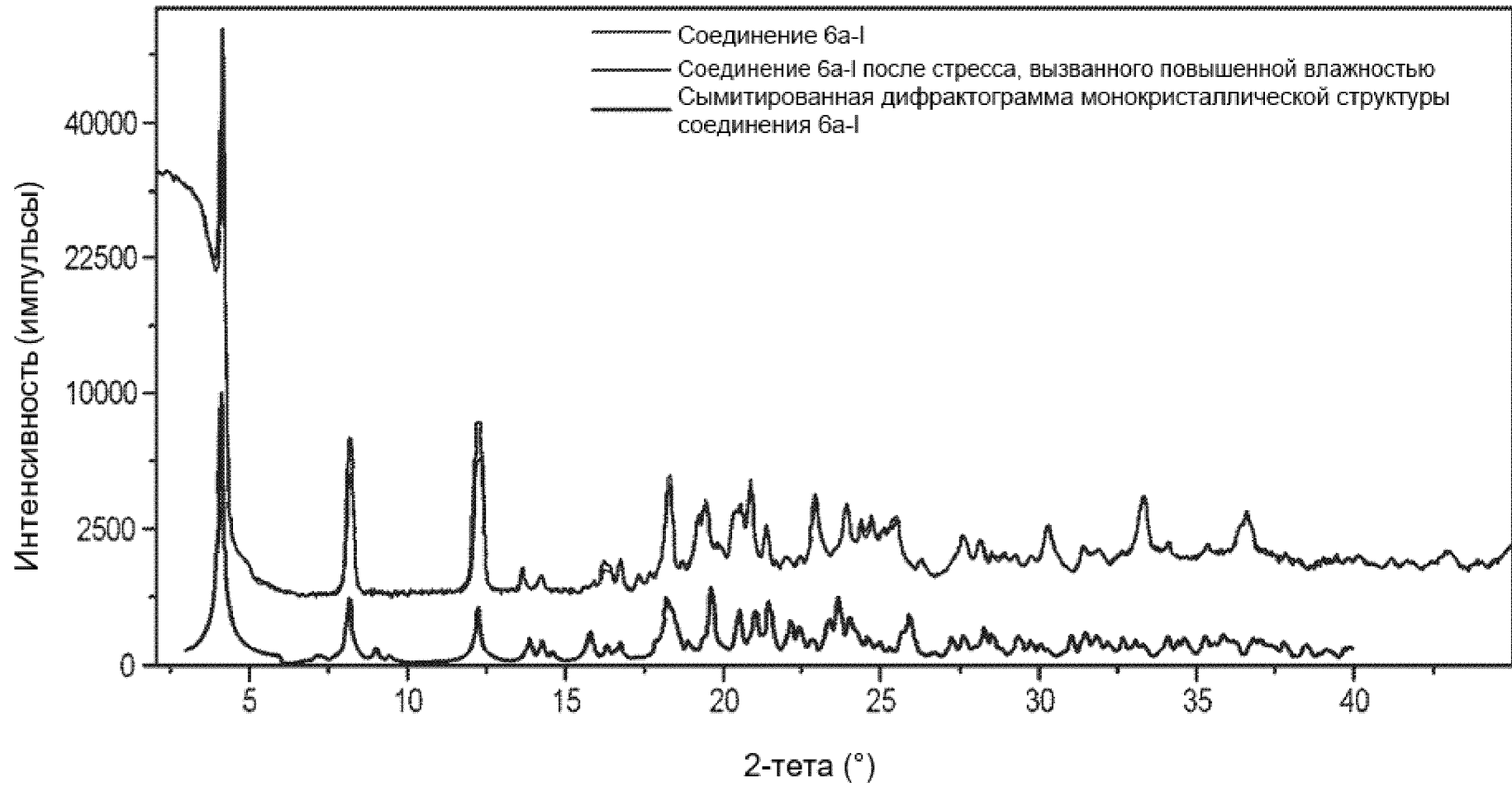
имеющее монокристаллическую структуру, по существу такую, как показано на фиг.

4.

27. Кристаллическое соединение ба-I по любому из пп. 25-26, кристаллическая форма которого является стабильной и имеет низкую гигроскопичность.

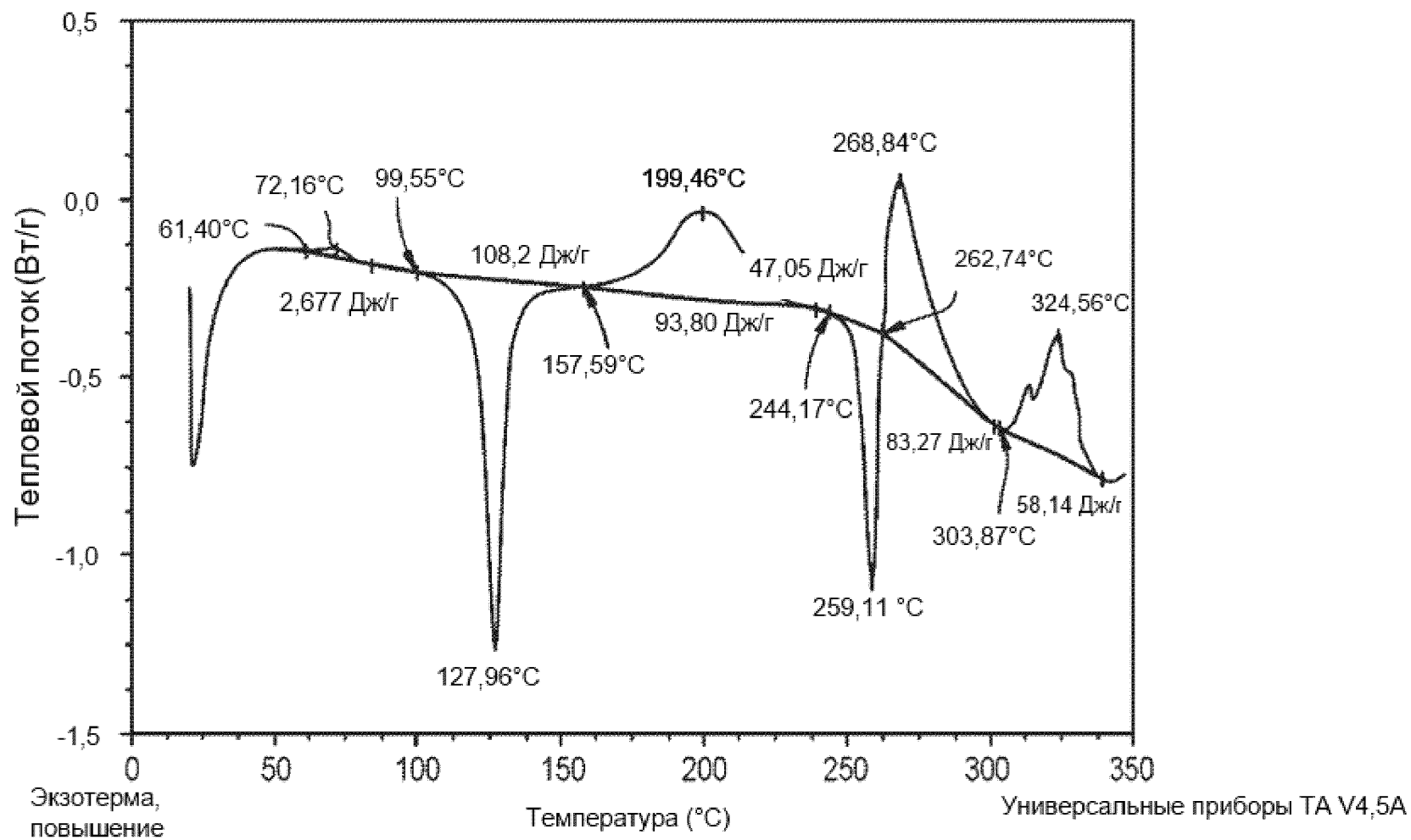
По доверенности

ФИГ. 1

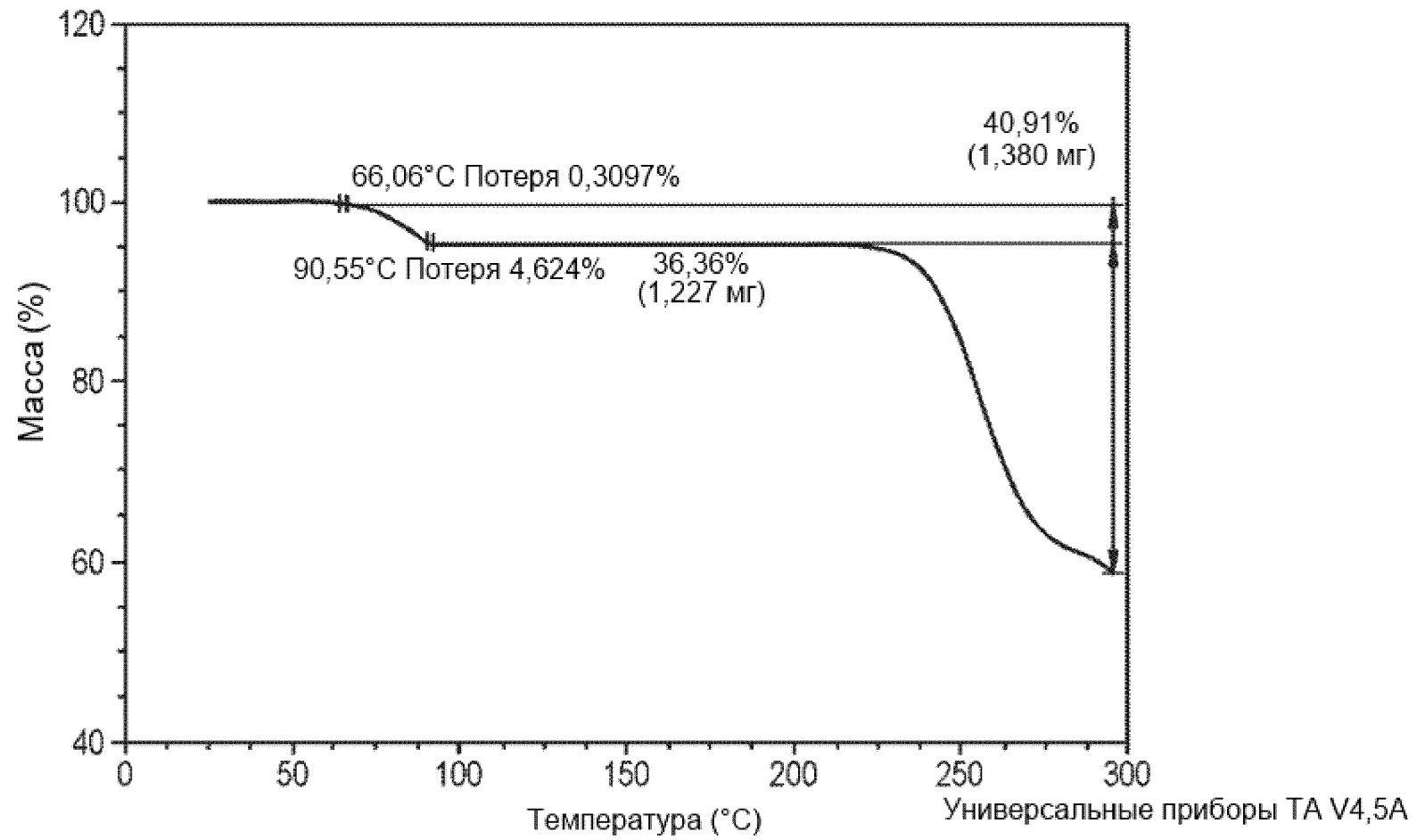




ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4

