

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202492088 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.10.21

(51) Int. Cl. C07D 495/16 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.02.17

(54) СИНТЕЗ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

(31) 20220100151; 22167032.6; 22178413.5

(72) Изобретатель:

(32) 2022.02.18; 2022.04.06; 2022.06.10

Тран Нгок Дук, Ксиурас Кристос (BE),
Клитор Эдвард (GB), Матон Уильям
Марк, Раммелу Томас Йоахим
Ландевальд, Фернандеш Филипп (BE)

(33) GR; EP; EP

(86) PCT/EP2023/054043

(87) WO 2023/156599 2023.08.24

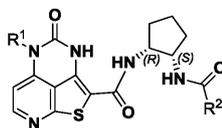
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам синтеза соединения формулы (I), где группы R определены в настоящем документе



Формула (I)

а также к способам синтеза соединения формулы (II)



Формула (II)

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к преобразованию соединения формулы (II) в его Р-форму.

A1

202492088

202492088

A1

СИНТЕЗ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

5 ПРИТЯЗАНИЕ НА ПРИОРИТЕТ

[0001] В настоящей заявке испрашивается приоритет по заявке на патент Греции № GR20220100151, поданной 18 февраля 2022 г., европейской заявке на патент № EP 22167032.6, поданной 06 апреля 2022 г., и европейской заявке на патент № EP22178413.5, поданной 10 июня 2022 г., каждая из которых полностью включена в
10 настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

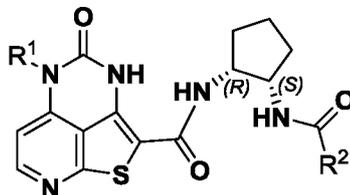
[0002] Настоящее изобретение направлено на синтез низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназы.
15

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Тирозинкиназа Брутона («Btk») человека представляет собой белок с молекулярной массой ~76 кДа, относящийся к Тес-семейству нерцепторных тирозинкиназ. Тес-киназы образуют второе по величине семейство
20 цитоплазматических тирозинкиназ в клетках млекопитающих, которое состоит из четырех других членов в дополнение к ВТК: одноименная киназа ТЕС, ИТК, ТХК/RLK и ВМХ. Тес-киназы в ходе эволюции сохраняются у всех позвоночных. Они являются родственными, но структурно отличными от более крупных семейств киназ Src и Syk. Белки Тес-семейства экспрессируются в большом количестве в гематopoэтических
25 тканях и играют важную роль в росте и дифференцировке клеток крови и эндотелиальных клеток у млекопитающих. Судя по экспрессии Btk из исследований ИГХ, описанных в уровне техники, ингибирование Btk может модулировать биологические процессы, связанные с В-клетками, макрофагами, тучными клетками, остеокластами и микрочастицами тромбоцитов. Corneth, O.B., et al. Curr. Top. Microbiol.
30 Immunol. *BTK Signaling in B Cell Differentiation and Autoimmunity*. 2015 Sept. 5.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

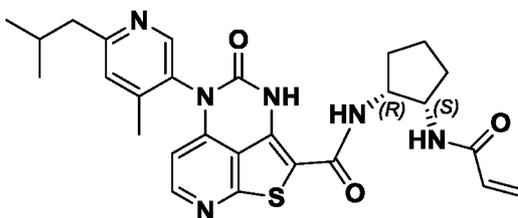
[0004] В настоящем документе описаны способы синтеза соединения формулы (I), включая его сольват или фармацевтически приемлемую солевую форму, где группы R определены в настоящем документе:



Формула (I)

5

[0005] Также описаны способы синтеза соединения формулы (II), включая его сольват или фармацевтически приемлемую солевую форму:



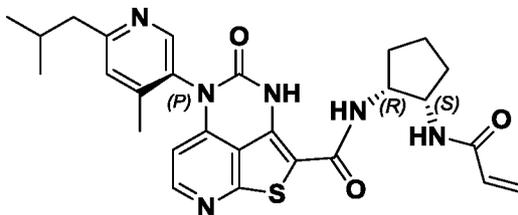
Формула (II)

10

Соединение формулы (II) также известно как *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) существует в виде смеси атропоизомеров *P*- и *M*-форм.

15

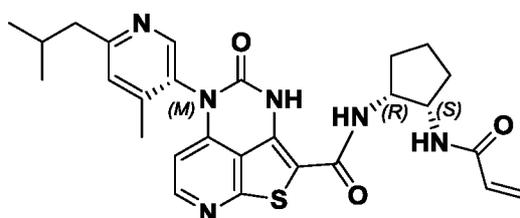
[0006] Некоторые аспекты дополнительно включают превращение соединения формулы (II) в его *P*-форму:



Формула *P*-(II)

Соединение формулы *P*-(II) также известно как *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

5 **[0007]** Соединение формулы *M*-(II) также известно как *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*R*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.



Формула *M*-(II)

ФИГУРЫ

10 **[0008]** На Фиг. 1 показаны примеры конфигурации реактора, используемого для процесса СИДТ.

15 **[0009]** На Фиг. 2 показана типичная эволюция концентраций изомеров *P* (левый столбец в каждой временной точке) и *M* (правый столбец в каждой временной точке) в жидкости во время рециркуляции в циклическом реакторе в системе 1-пропанол/вода.

20 **[0010]** На Фиг. 3 показана типичная эволюция концентраций изомеров *P* (левый столбец в каждой временной точке) и *M* (правый столбец в каждой временной точке) в жидкости во время рециркуляции в циклическом реакторе в системе пропиленкарбонат/вода.

25 **[0011]** На Фиг. 4 показан спектр кристаллической формы *B* дигидрата формулы *P*-(II), полученный с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD).

[0012] На Фиг. 5 показан инфракрасный (ИК) спектр кристаллической формы *B* дигидрата формулы *P*-(II).

[0013] На Фиг. 6 показан спектр дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы *B* дигидрата Формулы *P*-(II) с использованием условий стандартного тигля.

[0014] На Фиг. 7 показан спектр ДСК кристаллической формы В дигидрата формулы $P-(II)$ с использованием условий герметично закрытого тигля Tzero.

[0015] На Фиг. 8 показан спектр термогравиметрии (ТГА) кристаллической формы В дигидрата формулы $P-(II)$ с использованием условий герметично закрытого тигля Tzero.

[0016] На Фиг. 9 показан распад диастереомерного избытка в пропиленкарбонате при 100 °С, измеренный с помощью ВЭЖХ (слева), и линейный график t против $\ln(1/d.e.)$, наклон которого дает значение $2k_e$ (справа).

10 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0017] Описание сущности изобретения можно оценить в более полной мере, обращаясь к нижеследующему описанию, включающему следующие определения терминов и заключительные примеры. Следует понимать, что определенные элементы описанных композиций и способов, представленные для ясности в контексте отдельных аспектов, могут быть также приведены в комбинации в одном аспекте. В противоположность этому определенные элементы описанных композиций и способов, представленные для краткости в контексте одного аспекта, могут быть также приведены по отдельности или в любой подкомбинации. Специалистам в данной области техники будет понятно, что в общем термины, используемые в настоящем документе, и особенно в прилагаемых пунктах формулы изобретения (например, основное содержание прилагаемых пунктов формулы изобретения), как правило, подразумевают их использование в «открытом» смысле (например, термин «включающий» должен интерпретироваться как «включающий, но не ограничивающийся им», термин «имеющий» должен интерпретироваться как «имеющий по меньшей мере», термин «содержит» должен интерпретироваться как «содержит, но не ограничивается им» и т. д.). К тому же специалистам в данной области техники будет понятно, что если в конкретной мере подразумевается использование ссылки на представленный пункт формулы изобретения, то такое предназначение будет явно изложено в таком пункте формулы изобретения, а в отсутствии такой ссылки такое предназначение не подразумевается. Например, для простоты понимания, заметим, что в следующей прилагаемой формуле изобретения могут применяться вступительные фразы «по меньшей мере один» или «один или более» с целью представления изложения пункта формулы изобретения. Однако

использование таких фраз не следует истолковывать как подразумевающее, что введение изложения формулы изобретения с использованием единственного числа ограничивает любую конкретную формулу изобретения, содержащую такое введенное изложение формулы изобретения, аспектами, содержащими только одно такое

5 изложение, даже если одна и та же формула изобретения включает в себя вводные фразы «один или более» или «по меньшей мере один» и единственное число следует интерпретировать как означающие «по меньшей мере один» или «один или более»); то же самое справедливо и для использования указательных местоимений, используемых для введения изложения формулы изобретения. Кроме того, даже если конкретное

10 число введенной формулы изобретения явно произнесено, специалисты в данной области техники поймут, что такое перечисление следует интерпретировать как означающее, по меньшей мере, произнесенное число (например, простое перечисление «двух повторений», без других модификаторов означает как минимум два повторения или два или более повторения). Кроме того, в случаях использования традиционных

15 аналогов фразы «по меньшей мере один из А, В и С и т. д.» как правило подразумевается, что специалисты в данной области техники смогут понять традиционность аналогии (например, «система, имеющая по меньшей мере один из А, В и С» будет содержать, но не ограничиваться ими, системы, которые имеют только А, только В, только С, А и В вместе, А и С вместе, В и С вместе и/или А, В и С вместе и т.

20 д.). В случаях использования традиционных аналогов фразы «по меньшей мере один из А, В или С и т. д.» как правило подразумевается, что специалисты в данной области техники смогут понять традиционность аналогии (например, «система, имеющая по меньшей мере один из А, В или С» будет содержать, но не ограничиваться ими, системы, которые имеют только А, только В, только С, А и В вместе, А и С вместе, В и

25 С вместе и/или А, В и С вместе и т. д.). Кроме того, для специалистов в данной области будет очевидно, что по существу любое разделяющее слово и/или разделяющую фразу, представляющие два или более альтернативных терминов, будь то в описании, формуле изобретения или на чертежах, следует понимать как предполагаемую возможность включения одного из терминов, любого из терминов или обоих терминов. Например,

30 фраза «А или В» будет пониматься как включающая возможности «А» или «В» или «А и В».

[0018] Кроме того, если признаки или аспекты описания представлены в терминах групп Маркуша, специалистам в данной области будет очевидно, что

описание, таким образом, также представлено в терминах любого отдельного члена или подгруппы членов группы Маркуша.

[0019] Термин «около», используемый в настоящем документе, когда он непосредственно предшествует числовому значению, означает диапазон плюс или
5 минус 10% от этого значения, например, «около 50» означает от 45 до 55, «около 25 000» означает от 22 500 до 27 500 и т. д., если только контекст раскрытия не указывает на иное или не противоречит такой интерпретации.

[0020] Термин «алкил», используемый самостоятельно или в составе группы-заместителя, относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью,
10 содержащей от 1 до 12 атомов углерода («C₁₋₁₂»), предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода («C₁₋₆») в цепи. Примеры алкильных групп включают метил (Me, C₁алкил) этил (Et, C₂алкил), н-пропил (C₃алкил), изопропил (C₃алкил), бутил (C₄алкил), изобутил (C₄алкил), втор-бутил (C₄алкил), трет-бутил (C₄алкил), пентил (C₅алкил), изопентил (C₅алкил), трет-пентил (C₅алкил), гексил (C₆алкил), изогексил (C₆алкил) и группы,
15 которые в свете знаний специалиста в данной области техники и идей, представленных в данном документе, будут рассматриваться как эквивалент любому вышеуказанному примеру.

[0021] Если в данном документе указывается диапазон атомов углерода, например, C₁₋₆, это охватывает все диапазоны, а также отдельные числа атомов
20 углерода. Например, «C₁₋₃» включает C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₃, C₁, C₂ и C₃.

[0022] Термин «C₁₋₆alk» относится к алифатическому линкеру, содержащему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и включает, например, CH₂, CH(CH₃), CH(CH₃)–CH₂ и C(CH₃)₂–. Термин «–C₀alk–» относится к связи. В некоторых аспектах C₁₋₆alk может быть замещен оксо-группой или ОН-группой.

[0023] Термин «алкенил», используемый самостоятельно или в составе группы-заместителя, относится к прямым и разветвленным углеродным цепям, имеющим от 2 до 12 атомов углерода («C₂₋₁₂»), предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода («C₂₋₆»), причем углеродная цепь содержит по меньшей мере одну, предпочтительно от одной до двух, более предпочтительно одну двойную связь.
25 Например, алкенильные фрагменты включают без ограничения аллил, 1-пропен-3-ил, 1-бутен-4-ил, пропа-1,2-диен-3-ил и т. п.

[0024] Термин «алкинил», используемый самостоятельно или в составе группы-заместителя, относится к прямым и разветвленным углеродным цепям, имеющим от 2 до 12 атомов углерода («C₂₋₁₂»), предпочтительно от 2 до 6 атомов

углерода («C₂₋₆»), причем углеродная цепь содержит по меньшей мере одну, предпочтительно от одной до двух, более предпочтительно одну тройную связь.

Например, алкинильные фрагменты включают, но не ограничиваются ими, винил, 1-пропин-3-ил, 2-бутин-4-ил и т. п.

5 **[0025]** Термин «арил» относится к карбоциклическим ароматическим группам, имеющим от 6 до 10 атомов углерода («C₆₋₁₀»), таким как фенил, нафтил и т. п.

10 **[0026]** Термин «циклоалкил» относится к моноциклическим неароматическим углеводородным группам, имеющим от 3 до 10 атомов углерода («C₃₋₁₀»), предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода («C₃₋₆»). Примеры циклоалкильных групп включают, например, циклопропил (C₃), циклобутил (C₄), циклопентил (C₅), циклогексил (C₆), 1-метилциклопропил (C₄), 2-метилциклопентил (C₄), адамантан (C₁₀) и т. п.

15 **[0027]** Термин «гетероциклоалкил» относится к любой пяти-десяти-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой структуре, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена при любом гетероатоме или атоме углерода в кольце так, что в результате она представляет собой устойчивую структуру. Примеры подходящих гетероциклоалкильных групп включают без
20 ограничения азепанил, азиридилил, азетидинил, пирролидинил, диоксоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперазинил, пиперидинил, диоксанил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, оксазепанил, оксиранил, оксетанил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперазинил, гексагидро-5H-[1,4]диоксано[2,3-
с]пирролил, бензо[d][1,3]диоксолил и т. п.

25 **[0028]** Термин «гетероарил» относится к моно- или бициклической структуре ароматического кольца, включая атомы углерода, а также до четырех гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы. Гетероарильные кольца могут включать в себя в общей сложности 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов («C₅₋₁₀»). Примеры гетероарильных групп включают в себя, без ограничений, пирролил, фурил, тиенил, оксазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиранил, фуранил, индолизинил, индолил, изоиндолинил, индазолил, бензофурил, бензотиенил, бензимидазолил, бензтиазолил, пуринил, хинолизинил, хинолинил, изохинолинил, изотиазолил,

30

циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридирил, птеридинил и т. п.

[0029] Термин «галоген» означает хлор, фтор, бром или иод. Термин «гало» также означает хлор, фтор, бром или иод.

5 **[0030]** Термин «галогеналкил» относится к алкильному фрагменту, в котором один или несколько атомов водорода были замещены одним или несколькими атомами галогена. Одним примером заместителей является фтор. Предпочтительные галогеналкильные группы настоящего раскрытия включают в себя тригалогенированные алкильные группы, такие как трифторметильные группы.

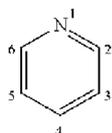
10 **[0031]** Термин «оксо» относится к фрагменту $\text{C}=\text{O}$, в котором два водорода из одного и того же атома углерода были замещены карбонилем. Например, оксо-замещенный пирролидинильный фрагмент может представлять собой пирролидин-2-оновый фрагмент или пирролидин-3-оновый фрагмент.

15 **[0032]** Термин «фенил» представляет собой следующую функциональную группу:



Фенильный фрагмент может быть присоединен по любому из атомов углерода.

[0033] Термин «пиридил» представляет следующий фрагмент:



20 Пиридильный фрагмент может быть присоединен через любой один из атомов углерода в положении 2, 3, 4, 5 или 6.

25 **[0034]** «Соединения по настоящему изобретению» и эквивалентные выражения предназначены для того, чтобы охватить соединения формулы (I), соединения формулы (II), соединения формулы *P*-(II) и соединения формулы *M*-(II), как описано в настоящем документе, при этом указанное выражение включает в себя фармацевтически приемлемые соли и сольваты, например гидраты, дигидраты и их полиморфы, если это допустимо контекстом. Соединения по настоящему изобретению также включают их стереоизомеры (включая, но не ограничиваясь ими, энантиомеры и диастереомеры) и их таутомерные формы. Аналогичным образом ссылка на
30 промежуточные соединения, независимо от того, заявлены ли они сами или нет, предполагает включение их солей и сольватов, если это допустимо контекстом.

[0035] Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли присоединения кислоты, которые, например, могут быть образованы путем смешивания раствора соединения с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, серная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, винная кислота, угольная кислота или фосфорная кислота. Кроме того, если соединения по настоящему изобретению несут кислотную функциональную группу, их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать в себя соли щелочных металлов, такие как соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция или магния; а также соли, образованные с приемлемыми органическими лигандами, такими как четвертичные аммониевые соли. Таким образом, репрезентативные фармацевтически приемлемые соли включают в себя ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюкаминаммониевую соль, олеат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат.

[0036] В данном контексте «сольват» может представлять собой сольват с водой (т. е. гидрат, дигидрат) или с органическим растворителем.

[0037] Для целей настоящего описания термины «кристаллическая форма» и «полиморф» являются синонимами. В настоящем документе приведена информация, характеризующая кристаллические формы. Следует понимать, что определение конкретной формы может достигаться при использовании любой части характеризующей информации, которую специалист в данной области сочтет достаточной для установления наличия конкретной формы. Например, специалисту в данной области может быть достаточно даже одного идентифицирующего пика, чтобы установить наличие конкретной формы.

[0038] Используемый в настоящем документе термин «изотопный вариант» относится к соединению, которое содержит неестественные пропорции изотопов у

одного или более атомов, которые входят в состав такого соединения. Например, «изотопный вариант» соединения может быть помечен радиометкой, т. е. содержать один или более нерадиоактивных изотопов, таких как, например, дейтерий (^2H или D), углерод-13 (^{13}C), азот-15 (^{15}N) и т. п. Следует понимать, что в соединении, в котором производится такая изотопная замена, следующие атомы, если они присутствуют, могут различаться, так что, например, любой атом водорода может представлять собой $^2\text{H}/\text{D}$, любой атом углерода может представлять собой ^{13}C или любой атом азота может представлять собой ^{15}N , и присутствие и размещение таких атомов может быть определено в рамках квалификации в данной области. Аналогичным образом настоящее раскрытие изобретения может включать в себя подготовку изотопных вариантов с радиоизотопами, в случае, например, если полученные соединения могут быть использованы для исследования распределения лекарственных средств и/или субстрата в тканях. Имеющие радиоактивную метку соединения настоящего раскрытия изобретения можно использовать в диагностических методах, таких как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). Радиоактивные изотопы трития, т. е. ^3H , и углерод-14, т. е. ^{14}C , особенно подходят для применения благодаря простоте их включения и готового средства обнаружения. Дополнительно могут быть получены соединения, замещенные позитрон-излучающими изотопами, например ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , и они будут подходящими для исследований способом позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения занятости рецепторов в субстратах.

[0039] Все изотопные варианты соединений настоящего раскрытия изобретения, независимо от того являются ли они радиоактивными или нет, предназначены для того, чтобы охватываться объемом настоящего изобретения.

[0040] Кроме того, следует понимать, что соединения, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу, но различаются по характеру или последовательности присоединения их атомов или расположению этих атомов в пространстве, называются «изомерами». Изомеры, которые различаются по расположению своих атомов в пространстве, называются «стереоизомерами», например, диастереомеры, энантиомеры и атропоизомеры.

[0041] Стереоизомеры, которые не являются зеркальным отображением друг друга, называются «диастереомерами», а те из них, которые являются зеркальными отображениями, не совпадающими при наложении друг на друга, называются «энантиомерами». Если у соединения асимметричный центр, например оно связано с четырьмя различными группами, возможна пара энантиомеров. Энантиомер может

характеризоваться абсолютной конфигурацией своего асимметричного центра и описывается правилами R- и S-последовательности Кана и Прелога или по направлению (в котором молекула вращает плоскость поляризованного света), обозначаемому как правое вращение или левое вращение (*m. e.* как (+)- или (-)-изомеры соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде самостоятельного энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая равные доли энантиомеров, называется «рацемической смесью».

[0042] «Атропоизомеры» относятся к стереоизомерам, которые появляются в результате затрудненного вращения вокруг одинарной связи. Атропоизомеры во всем документе обозначаются как M или P.

[0043] Термин «таутомеры» относится к соединениям, которые представляют собой взаимозаменяемые формы структуры определенного соединения и различаются по смещению атомов водорода и электронов. Таким образом, две структуры могут находиться в равновесии за счет перемещения π -электронов и атома (как правило, атома H). Например, енолы и кетоны являются таутомерами, поскольку они быстро превращаются друг в друга при обработке кислотой или основанием. Другим примером таутомерии являются кисло- и нитроформы фенилнитрометана, которые аналогичным образом образуются путем обработки кислотой или основанием.

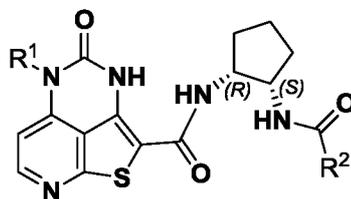
[0044] Таутомерные формы могут иметь отношение к достижению оптимальной химической активности и биологической активности интересующего соединения.

[0045] Соединения данного раскрытия изобретения могут иметь один или более асимметричных центров; таким образом, возможно получение таких соединений в качестве отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или их смесей.

[0046] Если не указано иное, описание или название конкретного соединения в описании и формуле изобретения включает в себя как отдельные энантиомеры, так и их смеси (рацемические или другие). В настоящем описании любая свободная валентность, возникающая при атоме углерода, кислорода или азота в любой описанной в настоящем документе структуре, указывает на присутствие атома водорода. Там, где в структуре находится хиральный центр, но для этого центра не показана конкретная стереохимия, оба энантиомера, отдельно или в виде смеси, охватываются такой структурой. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области.

СПОСОБЫ СИНТЕЗА

[0047] Настоящее изобретение относится к способу синтеза соединения формулы (I), включая его сольват или фармацевтически приемлемую солевую форму:

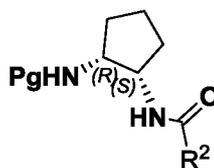


Формула (I)

5 где:

R¹ выбирают из C₅₋₁₀ арила и C₄₋₉ гетероарила, где арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила; и

R² выбирают из H, C₁₋₆ алкила и C₂₋₆ алкенила;



10 включающему приведение соединения **CMPD-01** в контакт с кислотой и первым растворителем с последующим приведением в контакт с соединением



CMPD-02 в присутствии одного или более связующих реагентов, аминного основания и второго растворителя с получением соединения формулы (I).

[0048] Синтез соединения формулы (I) описан на схеме 1.

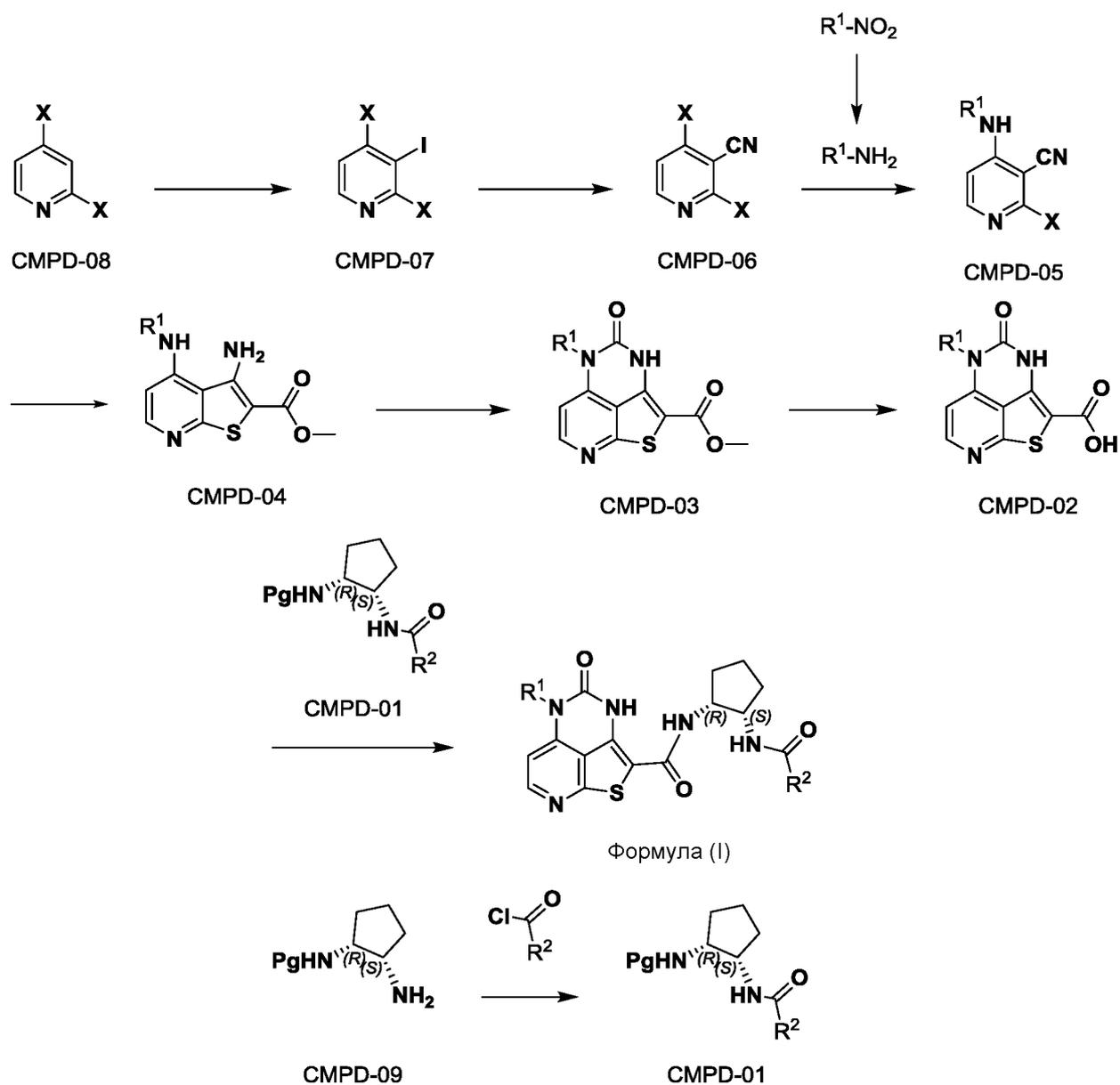
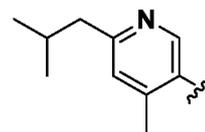


Схема 1

5 [0049] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{4-9}



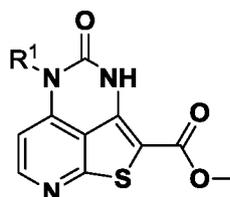
гетероарил. В некоторых аспектах C_{4-9} гетероарил представляет собой

В некоторых аспектах R^2 представляет собой C_{2-6} алкенил. В некоторых аспектах C_{2-6}

алкенил представляет собой . В некоторых аспектах Pg представляет собой Вос (трет-бутилоксикарбонил).

[0050] В некоторых аспектах кислота представляет собой метансульфоновую кислоту. В некоторых аспектах первый растворитель выбирают из дихлорметана (ДХМ), этилацетата (EtOAc), 2-метилтетрагидрофурана (MeТГФ), тетрагидрофурана (ТГФ) и ацетонитрила (АЦН). В некоторых аспектах связывающий реагент выбирают из 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI), гидроксibenзотриазола (HOBT), 1-[бис(диметиламино)метилen]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (HATU), пропилфосфонового ангидрида (T3P), 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI) и 2-гидроксипиридин-N-оксида (HOPO). В некоторых аспектах аминное основание выбирают из *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA), триэтиламина, трибутиламина, *N*-метилморфолина и *N*-метилпиперидина. В некоторых аспектах второй растворитель выбирают из дихлорметана, этилацетата, 2-метилтетрагидрофурана, тетрагидрофурана и ацетонитрила.

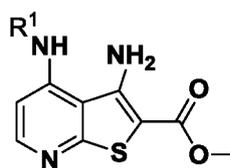
[0051] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ



CMPD-03

дополнительно включает приведение соединения **CMPD-03** в контакт с основанием и солью аммония в растворителе с образованием соединения CMPD-02. В некоторых аспектах основание выбирают из триметилсиланолата калия (TMSOK), гидроксида лития (LiOH) или гидроксида натрия (NaOH). В некоторых аспектах соль аммония выбирают из бромида тетрабутиламмония (TBAB), гидросульфата тетрабутиламмония, бромид бензилтриметиламмония, хлорида бензилтриметиламмония и аликвата 336. В некоторых аспектах растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

[0052] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ

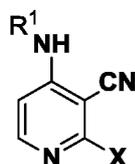


CMPD-04

дополнительно включает приведение соединения **CMPD-04** в контакт с карбонильным источником и растворителем с образованием соединения CMPD-03. В некоторых аспектах карбонильный источник выбирают из *N,N'*-карбонилдиимидазола

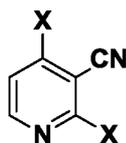
(CDI), фосгена, трифосгена и N,N'-дисукцинимидилкарбоната (DSC). В некоторых аспектах растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

[0053] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ



дополнительно включает приведение соединения **CMPD-05** в контакт с серным
5 реагентом и основанием в растворителе с образованием соединения **CMPD-04**, где X выбирают из Cl и Br. В некоторых аспектах X представляет собой Cl. В некоторых аспектах серный реагент представляет собой метил-2-меркаптоацетат. В некоторых аспектах основание представляет собой метоксид натрия (NaOMe). В некоторых аспектах растворитель представляет собой метанол.

10 **[0054]** В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ

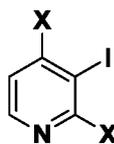


дополнительно включает приведение соединения **CMPD-06** в контакт с соединением R^1-NH_2 с основанием и аминовым основанием в системе растворителей с образованием соединения **CMPD-05**. В некоторых аспектах X представляет собой Cl. В некоторых

аспектах R^1 представляет собой CC(C)CCc1ccncc1. В некоторых аспектах основание представляет собой K_2CO_3 . В некоторых аспектах аминовое основание представляет собой N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA). В некоторых аспектах система растворителей представляет собой толуол/NMP.

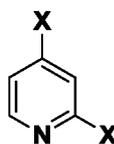
[0055] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ
20 дополнительно включает приведение соединения R^1-NO_2 в контакт с источником водорода, катализатором и системой растворителей с образованием соединения R^1-NH_2 . В некоторых аспектах источник водорода представляет собой формиат аммония, $NaBH_4$ или H_2 . В некоторых аспектах катализатор выбирают из $NiCl_2$, Pd/C, ацетата палладия II ($Pd(OAc)_2$), $Pd(OH)_2$. Ni Реня, губчатый Ni, Pt/V/C, Pt/Fe/C, $NiBr_2$, $NiCl_2$. В некоторых аспектах систему растворителей выбирают из толуола/воды, ксилола, ТГФ,
25 выбранного MeТГФ, MeOH, ТГФ/MeOH, толуола/MeOH, MeТГФ/воды и ТГФ/воды.

[0056] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ



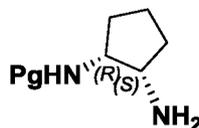
5 дополнительно включает приведение соединения **СМРD-07** в контакт с источником циано и растворителем с образованием соединения **СМРD-06**. В некоторых аспектах X представляет собой Cl. В некоторых аспектах источником циано является CuCN. В некоторых аспектах растворитель представляет собой бутиронитрил.

[0057] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ



10 дополнительно включает приведение соединения **СМРD-08** в контакт с основанием и электрофильным галогеном в растворителе с образованием соединения **СМРD-07**. В некоторых аспектах X представляет собой Cl. В некоторых аспектах основание представляет собой диизопропиламин лития. В некоторых аспектах растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

[0058] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ



дополнительно включает приведение соединения **СМРD-09** в контакт с



15 основанием, R^2 и растворителем с образованием соединения **СМРD-01**. В некоторых аспектах R^2 представляет собой C_{2-6} алкенил. В некоторых аспектах C_{2-6} алкенил представляет собой . В некоторых аспектах Pg представляет собой Вос. В некоторых аспектах основание представляет собой NaHCO_3 . В некоторых аспектах растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

[0059] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ

20 дополнительно включает синтез **СМРD-04** в соответствии со схемой 2.

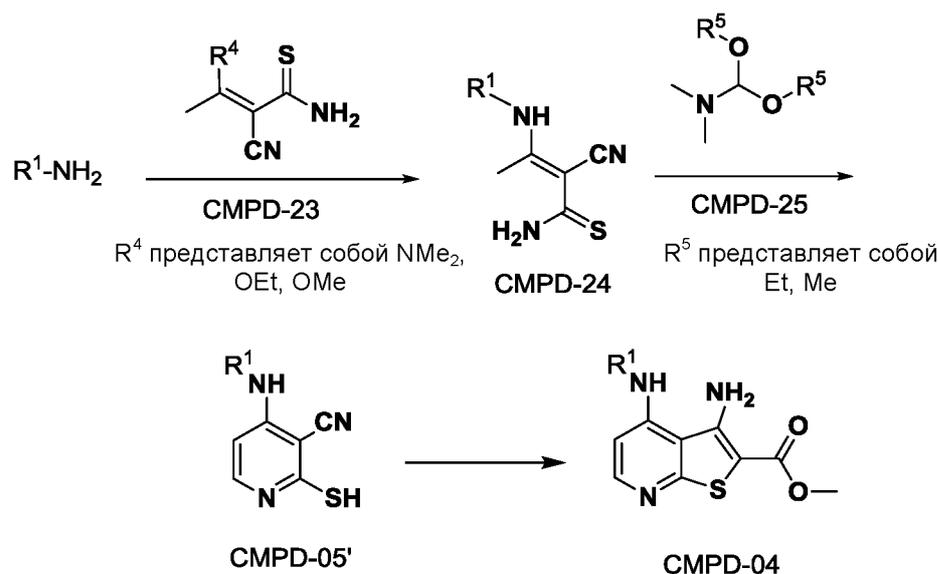
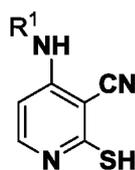


Схема 2

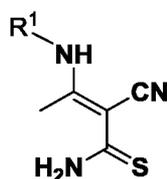
[0060] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ



CMPD-05'

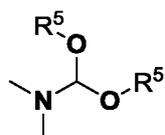
5 дополнительно включает приведение соединения $CMPD-05'$ в контакт с алкилирующим реагентом в присутствии основания в растворителе с образованием соединения $CMPD-04$. В некоторых аспектах алкилирующий реагент представляет собой метилхлорацетат. В некоторых аспектах основание выбирают из карбоната натрия (Na_2CO_3) и карбоната калия (K_2CO_3). В некоторых аспектах растворитель выбирают из одного или более растворителей, таких как *N,N*-диметилформамид (ДМФА), ацетонитрил (АЦН), метанол, 2-метилтетрагидрофуран (МетТГФ) и вода.

[0061] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ



CMPD-24

10 дополнительно включает приведение соединения $CMPD-24$ в контакт с соединением

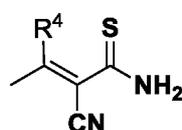


CMPD-25

и основанием в растворителе с образованием соединения $CMPD-05'$, где R^5

представляет собой C₁₋₆ алкил. В некоторых аспектах C₁₋₆ алкил представляет собой метил и этил. В некоторых аспектах CMPD-25 выбирают из *N,N*-диметилформамид диметилацеталя и *N,N*-диметилформамид диэтилацеталя. В некоторых аспектах основание выбирают из гидроксида натрия (NaOH), трехосновного фосфата калия (K₃PO₄), карбоната калия (K₂CO₃), 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) и морфолина. В некоторых аспектах растворитель выбирают из одного или более растворителей, таких как *N,N*-диметилформамид (ДМФА), изопропилацетат, 2-метилтетрагидрофуран (MeТГФ), тетрагидрофуран (ТГФ), ацетонитрил (АЦН), толуол, этанол, *трет*-бутилметилловый эфир (ТВМЕ) и вода.

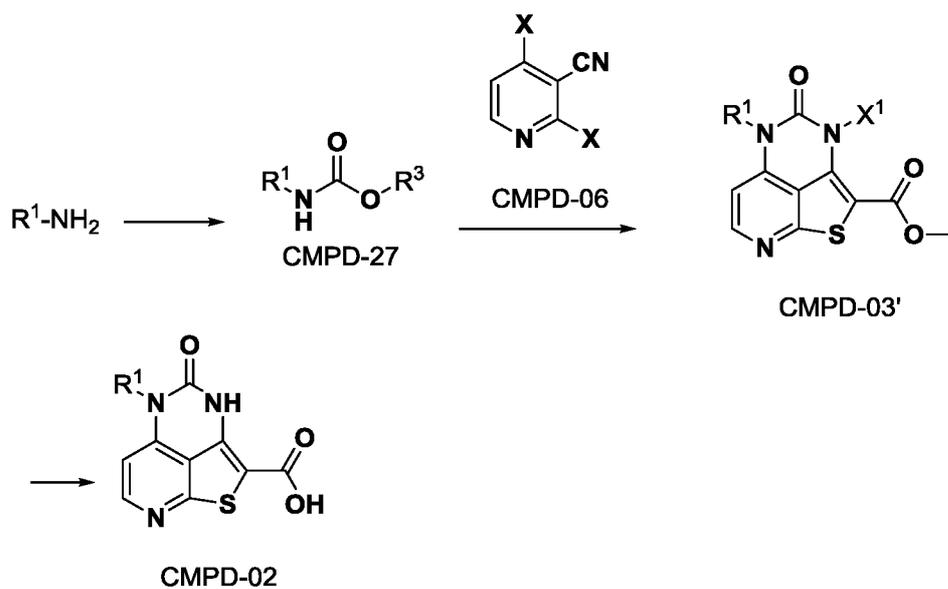
10 [0062] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ



дополнительно включает приведение соединения CMPD-23 в контакт с соединением R¹-NH₂ в растворителе с образованием соединения CMPD-24, где R₄ представляет собой (C₁₋₆ алкил)₂N и C₁₋₆ алкил O. В некоторых аспектах C₁₋₆ алкил выбирают из метила и этила. В некоторых аспектах растворитель выбирают из одного или более растворителей, таких как *N,N*-диметилформамид (ДМФА), 1-метил-2-пирролидон (NMP), изопропилацетат, 2-метилтетрагидрофуран (MeТГФ), тетрагидрофуран (ТГФ), ацетонитрил (АЦН), этанол и метанол.

15

[0063] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ дополнительно включает синтез CMPD-02 по схеме 3.



20

Схема 3

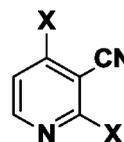
[0064] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ



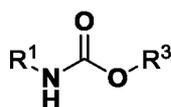
дополнительно включает приведение соединения **CMPD-03'**, где X¹

5 представляет собой H или Na, в контакт с основанием и солью аммония в растворителе с образованием соединения CMPD-02. В некоторых аспектах основание выбирают из триметилсиланолата калия (TMSOK), гидроксида лития (LiOH), гидроксида калия (KOH) или гидроксида натрия (NaOH). В некоторых аспектах соль аммония выбирают из тетраметиламмония бромиды, тетраэтиламмония бромиды, тетраэтиламмония хлорида, тетрабутиламмония бромиды (ТВАВ), тетрабутиламмония гидросульфата, бензилтриметиламмония бромиды, бензилтриметиламмония хлорида, дидодецилдиметиламмония бромиды и аликвата 336. В более общем плане, специалистам в данной области будет понятно, что могут быть использованы соли алкиламмония и замещенные соли алкиламмония. В некоторых аспектах растворитель представляет собой тетрагидрофуран или метилтетрагидрофуран.

[0065] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ



дополнительно включает приведение в контакт соединения **CMPD-06**, где X выбирают



из Cl и Br, с соединением **CMPD-27**, где R³ представляет собой C₁₋₆ алкил, и с серным реагентом в присутствии одного или более оснований и соли аммония в

20 растворителе с образованием соединения CMPD-03', где X¹ представляет собой H или Na. В некоторых аспектах соединение CMPD-03', где X¹ представляет собой H, может быть преобразовано в CMPD-03', где X¹ представляет собой Na. В более общем плане, специалистам в данной области будет понятно, что X¹ может представлять собой одновалентный щелочной металл или аммоний. В некоторых аспектах X представляет

с собой С₁. В некоторых аспектах С₁₋₆ алкил выбирают из метила, этила и *трет*-бутила. В некоторых аспектах серный реагент представляет собой метил-2-меркаптоацетат. В некоторых аспектах основание выбирают из одного или более оснований, таких как гидроксид натрия (NaOH), гидроксид калия (KOH), трехосновный фосфат калия (K₃PO₄), карбонат натрия (Na₂CO₃), карбонат калия (K₂CO₃), 1,8-
5 диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (TMG), метанолат натрия (NaOMe), *трет*-бутоксид натрия (*t*-BuONa). В некоторых аспектах соль аммония выбирают из бромиды тетрабутиламмония (TBAB), хлорида тетрабутиламмония (TBAC), хлорида бензилтриметиламмония и хлорида
10 тетраметиламмония. В более общем плане, специалистам в данной области будет понятно, что могут быть использованы соли алкиламмония и замещенные соли алкиламмония. В некоторых аспектах растворитель выбирают из одного или более растворителей, таких как *N,N*-диметилформамид (DMFA), изопропилацетат, 2-метилтетрагидрофуран (MeTHF), тетрагидрофуран (THF), ацетонитрил (ACN), толуол,
15 тетрагидрофуран (THF), метанол, изопропиловый спирт, *трет*-бутилметиловый эфир (TBME) и вода.

[0066] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ дополнительно включает приведение в контакт соединения R¹-NH₂ с ацилирующим агентом в присутствии или в отсутствие основания или кислоты в растворителе с
20 образованием соединения CMPD-27, где R₃ представляет собой С₁₋₆ алкил. В некоторых аспектах С₁₋₆ алкил выбирают из метила, этила и трет-бутила. В некоторых аспектах ацилирующий агент выбирают из метилхлорформиата, диметилкарбоната, этилхлорформиата, диэтилкарбоната, ди-*трет*-бутилдикарбоната. В некоторых аспектах кислоту выбирают из уксусной кислоты (AcOH), пивалево́й кислоты (PivOH),
25 хлорида аммония (NH₄Cl), гидросульфата натрия (NaHSO₄). В некоторых аспектах основание выбирают из трехосновного фосфата калия (K₃PO₄), карбоната калия (K₂CO₃), карбоната натрия (Na₂CO₃), карбоната цезия (Cs₂CO₃), гидрокарбоната натрия (NaHCO₃) и бис(триметилсилил)амида натрия (NaHMDS), трет-бутоксид калия. В некоторых аспектах растворитель выбирают из одного или более растворителей, таких
30 как *N,N*-диметилформамид (DMFA), 1-метил-2-пирролидон (NMP), изопропилацетат, этилацетат (EtOAc), толуол, ацетон, 2-метилтетрагидрофуран (MeTHF), тетрагидрофуран (THF), ацетонитрил (ACN), изопропиловый спирт, этанол, метанол и вода. 4-метил-2-пентанон, *трет*-бутилметиловый эфир (TBME), циклопентилметиловый эфир (CPME).

[0067] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ дополнительно включает синтез CMPD-01 по схеме 4.

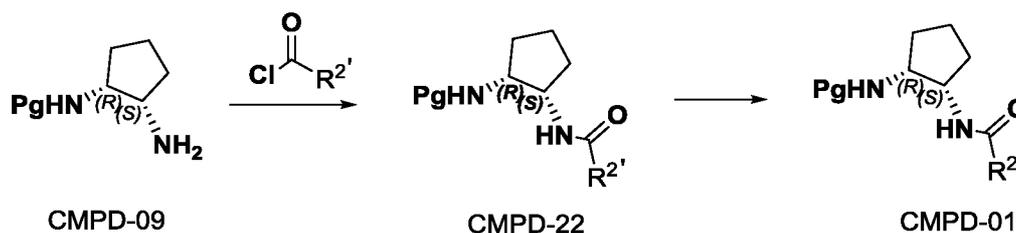
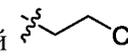


Схема 4

5

[0068] В некоторых аспектах преобразование CMPD-09 в CMPD-01 может быть осуществлено путем взаимодействия с $\text{ClC(O)-R}^{2'}$ в присутствии одного или более оснований и растворителя, где $\text{R}^{2'}$ представляет собой предшественник $\text{R}^2 \text{C}_{2-6}$

алкенила. В некоторых аспектах $\text{R}^{2'}$ представляет собой , которое может быть

10 преобразовано в . Конверсия из CMPD-09 в CMPD-01 может быть осуществлена с

выделением или без выделения CMPD-22. В некоторых аспектах основание выбирают

из одного или более из следующего: гидрокарбонат натрия (NaHCO_3), гидроксид лития

(LiOH), гидроксид натрия (NaOH), гидроксид калия (KOH), одноосновный фосфат

калия (KH_2PO_4), двухосновный фосфат калия (K_2HPO_4), трехосновный фосфат калия

15 (K_3PO_4), карбонат натрия (Na_2CO_3), карбонат калия (K_2CO_3), пиридин, 1,8-

диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (TMG), *N,N*-

диизопропилэтиламин (DIPEA), триэтиламин (TEA) и *N,N*-дициклогексилметиламин

(Cy_2NMe). В некоторых аспектах растворитель выбирают из одного или более

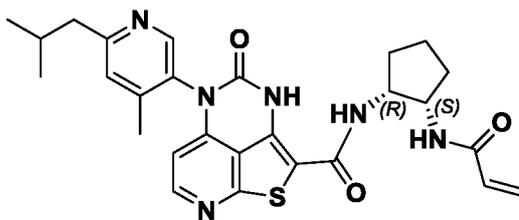
растворителей, таких как изопропилацетат, этилацетат (EtOAc), толуол, 2-

20 метилтетрагидрофуран (MeТГФ), тетрагидрофуран (ТГФ), ацетонитрил (АЦН), 4-

метил-2-пентанон, *трет*-бутилметиловый эфир (ТВМЕ), циклопентилметиловый эфир

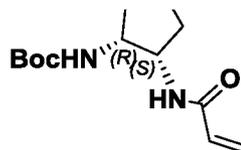
(CPME) и вода.

[0069] Настоящее изобретение также относится к способу синтеза соединения формулы (II), включая его сольват или фармацевтически приемлемую солевую форму:



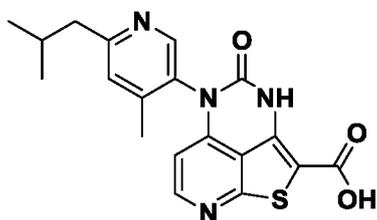
Formula (II)

Формула (II)



CMPD-10

включающему приведение соединения CMPD-10 в контакт с кислотой и первым растворителем с последующим приведением в контакт с соединением



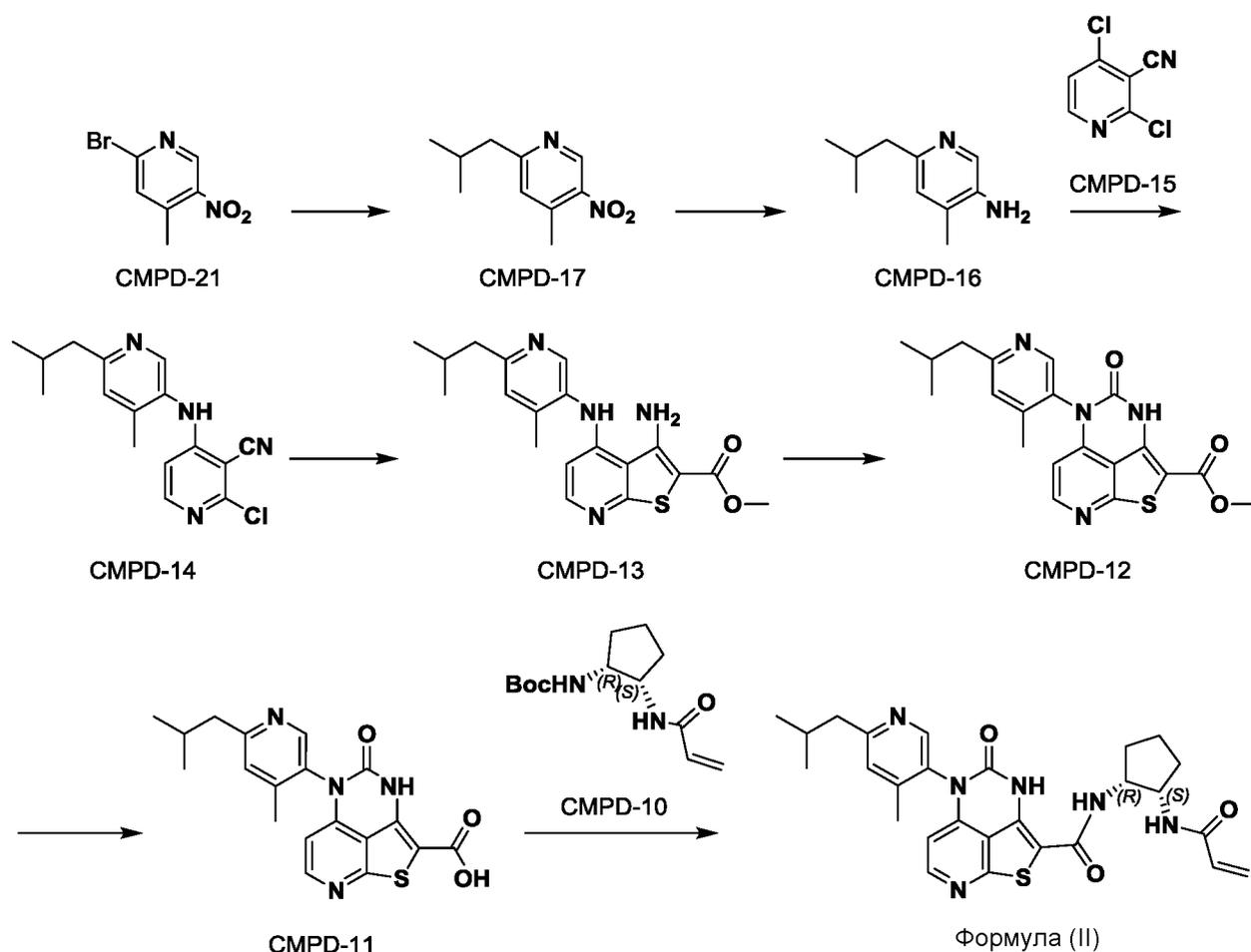
CMPD-11

в присутствии одного или более связующих реагентов,

5 аминовое основание и второго растворителя с получением соединения формулы (II).

[0070] В некоторых аспектах кислота представляет собой метансульфоновую кислоту. В некоторых аспектах первый растворитель выбирают из дихлорметана 10 (ДХМ), этилацетата (EtOAc), 2-метилтетрагидрофурана (MeТГФ), тетрагидрофурана (ТГФ) и ацетонитрила (АЦН). В некоторых аспектах связывающий реагент выбирают из 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI), гидроксibenзотриазола (HOBT), 1-[бис(диметиламино)метилen]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (HATU), пропилфосфонового ангидрида (ТЗР), 1,1'- 15 карбонилдиимидазола (CDI) и 2-гидроксипиридин-N-оксида (HOPO). В некоторых аспектах аминовое основание выбирают из N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), триэтиламина, трибутиламина, N-метилморфолина и N-метилпиперидина. В некоторых аспектах второй растворитель выбирают из дихлорметана (ДХМ), этилацетата (EtOAc), 2-метилтетрагидрофурана (MeТГФ), тетрагидрофурана (ТГФ) и ацетонитрила (АЦН).

20 [0071] В некоторых аспектах синтез соединения формулы (II) осуществляется согласно схеме 5.



[0072] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (II) способ

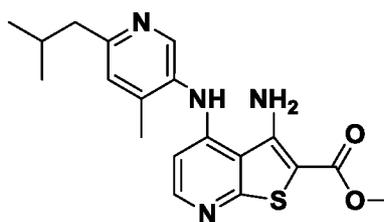


CMPD-12

В

- 5 дополнительно включает приведение соединения
- 10 контакт с основанием и солью аммония в растворителе с образованием соединения CMPD-11. В некоторых аспектах основание представляет собой триметилсиланолат калия (TMSOK). В некоторых аспектах соль аммония выбирают из бромид тетрабутиламмония (ТВАВ), гидросульфата тетрабутиламмония, бромид бензилтриметиламмония, хлорида бензилтриметиламмония и аликуата 336. В некоторых аспектах растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

[0073] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (II) способ



CMPD-13

В

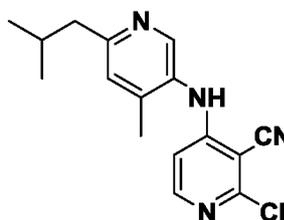
дополнительно включает приведение соединения

контакт с карбонильным источником и растворителем с образованием соединения

CMPD-12. В некоторых аспектах карбонильный источник выбирают из *N,N'*-

5 карбонилдиимидазола (CDI), фосгена, трифосгена и *N,N'*-дисулцинимидилкарбоната (DSC). В некоторых аспектах растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

[0074] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (II) способ



CMPD-14

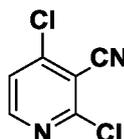
В контакт с

дополнительно включает приведение соединения

серным реагентом и основанием в растворителе с образованием соединения CMPD-13.

10 В некоторых аспектах серный реагент представляет собой метил-2-меркаптоацетат. В некоторых аспектах основание представляет собой NaOMe. В некоторых аспектах растворитель представляет собой метанол.

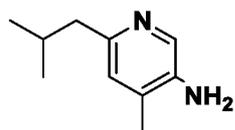
[0075] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (II) способ



CMPD-15

в контакт с соединением

дополнительно включает приведение соединения



CMPD-16

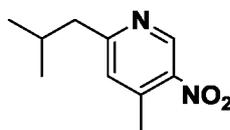
15 с основанием и аминовым основанием в системе растворителей с

образованием соединения CMPD-14. В некоторых аспектах основание представляет

собой K_2CO_3 . В некоторых аспектах аминовое основание представляет собой *N,N'*-

диизопропилэтиламин (DIPEA). В некоторых аспектах система растворителей представляет собой толуол/NMP.

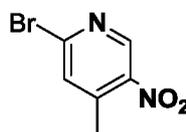
[0076] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (II) способ



CMPD-17

5 дополнительно включает приведение соединения в контакт с источником гидрида, катализатором и системой растворителей с образованием соединения CMPD-16. В некоторых аспектах источник гидрида представляет собой NaBH_4 . В некоторых аспектах катализатор представляет собой NiCl_2 . В некоторых аспектах система растворителей представляет собой толуол/воду.

[0077] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (II) способ



CMPD-21

10 дополнительно включает приведение соединения в контакт с катализатором, фосфорным реагентом, борным реагентом, первым основанием, вторым основанием и системой растворителей с образованием соединения CMPD-17. В некоторых аспектах катализатор представляет собой $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. В некоторых аспектах фосфорный реагент представляет собой ди(1-адамантил)-*n*-бутилфосфин. В некоторых аспектах борный реагент представляет собой изобутилбороновую кислоту. В некоторых аспектах первое основание представляет собой K_2CO_3 . В некоторых аспектах второе основание представляет собой ацетат калия (KOAc). В некоторых аспектах система растворителей представляет собой толуол/воду.

20 **[0078]** В некоторых аспектах синтез соединения формулы (II) осуществляется согласно схеме б.

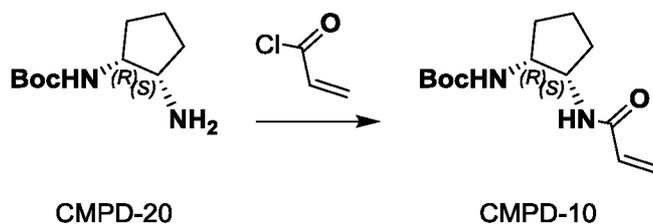
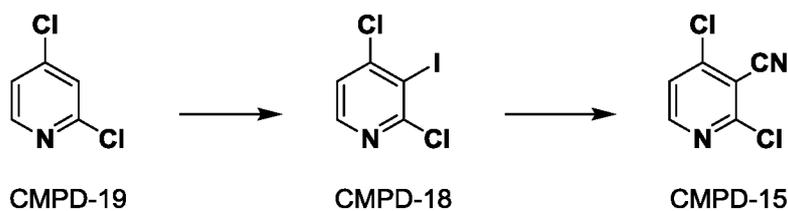
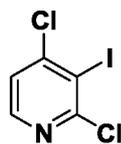


Схема 6

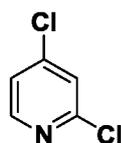
[0079] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (II) способ



CMPD-18

5 дополнительно включает приведение соединения CMPD-18 в контакт с источником циано и растворителем с образованием соединения CMPD-15. В некоторых аспектах источником циано является CuCN. В некоторых аспектах растворитель представляет собой бутиронитрил.

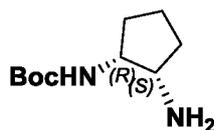
[0080] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (II) способ



CMPD-19

10 дополнительно включает приведение соединения CMPD-19 в контакт с основанием и электрофильным галогеном в растворителе с образованием соединения CMPD-18. В некоторых аспектах основание представляет собой диизопропиламин лития. В некоторых аспектах растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

[0081] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (II) способ

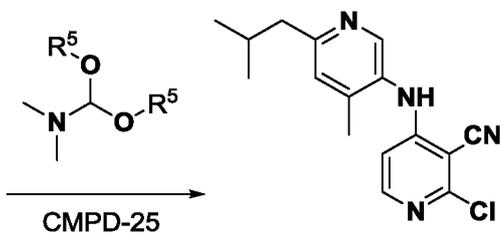
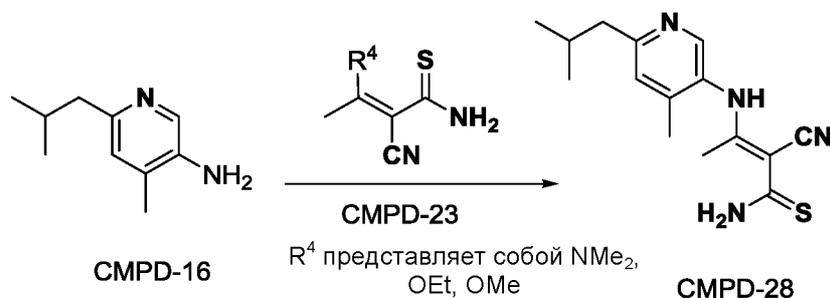


дополнительно включает приведение соединения **CMPD-20** в контакт с



5 основанием, и растворителем с образованием соединения **CMPD-10**. В некоторых аспектах основание представляет собой NaHCO_3 . В некоторых аспектах растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

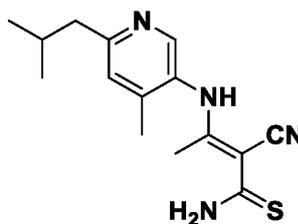
[0082] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ включает синтез **CMPD-14** в соответствии со схемой 7.



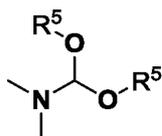
R^5 представляет собой Et, Me **CMPD-14**

Схема 7

10 [0083] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ

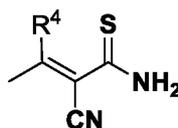


дополнительно включает приведение соединения **CMPD-28** в контакт с

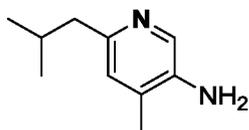


соединением **CMPD-25** и основанием в растворителе с образованием соединения **CMPD-14**, где R^5 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых аспектах C_{1-6} алкил представляет собой метил и этил. В некоторых аспектах **CMPD-25** выбирают из *N,N*-диметилформамид диметилацеталя и *N,N*-диметилформамид диэтилацеталя. В
5 некоторых аспектах основание выбирают из гидроксида натрия (NaOH), трехосновного фосфата калия (K_3PO_4), карбоната калия (K_2CO_3), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) и морфолина. В некоторых аспектах растворитель выбирают из одного или более растворителей, таких как *N,N*-диметилформамид (ДМФА), изопропилацетат, 2-метилтетрагидрофуран (MeТГФ), тетрагидрофуран (ТГФ), ацетонитрил (АЦН), толуол,
10 этанол, *трет*-бутилметилловый эфир (ТВМЕ) и вода.

[0084] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ



дополнительно включает приведение соединения **CMPD-23** в контакт с



соединением **CMPD-16** в растворителе с образованием соединения **CMPD-28**, где R_4 представляет собой $(C_{1-6}$ алкил) $_2N$ и C_{1-6} алкил O. В некоторых аспектах C_{1-6}
15 алкил выбирают из метила и этила. В некоторых аспектах растворитель выбирают из одного или более растворителей, таких как *N,N*-диметилформамид (ДМФА), 1-метил-2-пирролидон (NMP), изопропилацетат, 2-метилтетрагидрофуран (MeТГФ), тетрагидрофуран (ТГФ), ацетонитрил (АЦН), этанол и метанол.

[0085] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ
20 дополнительно включает синтез **CMPD-11** в соответствии со схемой 8.

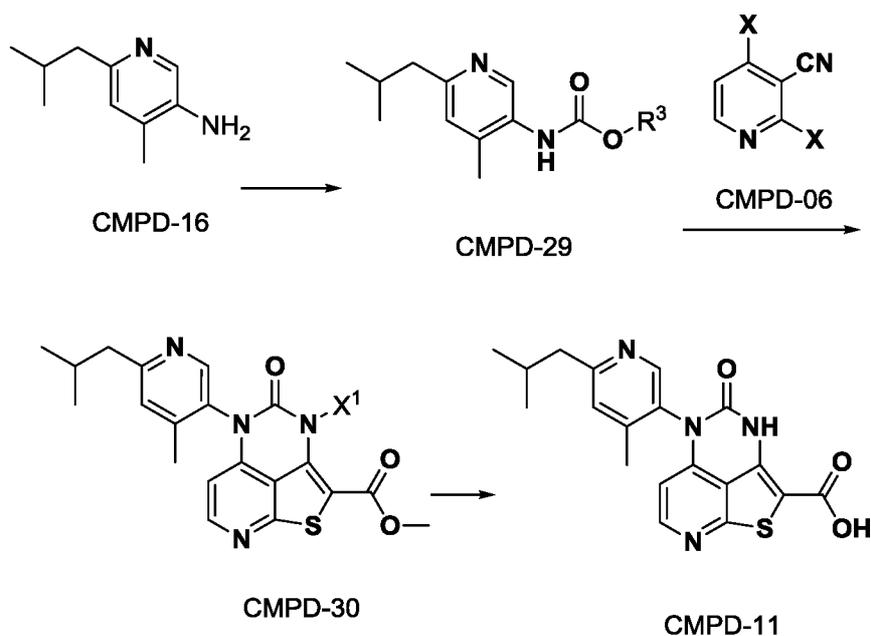


Схема 8

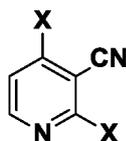
[0086] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ



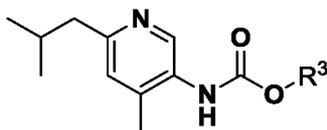
CMPD-30, где X¹

5 дополнительно включает приведение соединения
представляет собой H или Na, в контакт с основанием и солью аммония в растворителе
с образованием соединения CMPD-11. В некоторых аспектах основание выбирают из
триметилсиланолата калия (TMSOK), гидроксида лития (LiOH), гидроксида калия
(KOH) или гидроксида натрия (NaOH). В некоторых аспектах соль аммония выбирают
10 из тетраметиламмония бромид, тетраэтиламмония бромид, тетраэтиламмония
хлорида, тетрабутиламмония бромид (ТВАВ), тетрабутиламмония гидросульфата,
бензилтриметиламмония бромид, бензилтриметиламмония хлорида,
дидодецилдиметиламмония бромид и аликвата 336. В более общем плане,
специалистам в данной области будет понятно, что могут быть использованы соли
15 алкиламмония и замещенные соли алкиламмония. В некоторых аспектах растворитель
представляет собой тетрагидрофуран или метилтетрагидрофуран.

[0087] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ



дополнительно включает приведение соединения **СМРD-06**, где X выбирают из Cl и Br,



в контакт с соединением **СМРD-29**, где R³ представляет собой C₁₋₆ алкил,

и с серным реагентом в присутствии одного или более оснований и соли аммония в

5 растворителе с образованием соединения **СМРD-30**, где X¹ представляет собой H или

Na. В некоторых аспектах соединение **СМРD-30**, где X¹ представляет собой H, может

быть преобразовано в **СМРD-30**, где X¹ представляет собой Na. В более общем плане,

специалистам в данной области будет понятно, что X¹ может представлять собой

одновалентный щелочной металл или аммоний. В некоторых аспектах X представляет

10 собой Cl. В некоторых аспектах C₁₋₆ алкил выбирают из метила, этила и *трет*-бутила.

В некоторых аспектах серный реагент представляет собой метил-2-меркаптоацетат. В

некоторых аспектах основание выбирают из одного или более оснований, таких как

гидроксид натрия (NaOH), гидроксид калия (KOH), трехосновный фосфат калия

(K₃PO₄), карбонат натрия (Na₂CO₃), карбонат калия (K₂CO₃), 1,8-

15 диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (TMG), метанолат

натрия (NaOMe), трет-бутоксид натрия (*t*-BuONa). В некоторых аспектах соль аммония

выбирают из бромиды тетрабутиламмония (ТВАВ), хлорида тетрабутиламмония

(ТВАС), хлорида бензилтриметиламмония и хлорида тетраметиламмония. В более

общем плане, специалистам в данной области будет понятно, что могут быть

20 использованы соли алкиламмония и замещенные соли алкиламмония. В некоторых

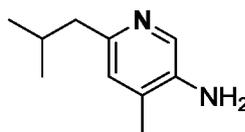
аспектах растворитель выбирают из одного или более растворителей, таких как *N,N*-

диметилформамид (ДМФА), изопропилацетат, 2-метилтетрагидрофуран (MeТГФ),

тетрагидрофуран (ТГФ), ацетонитрил (АЦН), толуол, тетрагидрофуран (ТГФ), метанол,

изопропиловый спирт, *трет*-бутилметилэфир (ТВМЕ) и вода.

[0088] В другом аспекте способа синтеза соединения формулы (I) способ



CMPD-16

дополнительно включает приведение соединения **CMPD-16** в контакт с ацилирующим агентом в присутствии или в отсутствие основания или кислоты в растворителе с образованием соединения **CMPD-29**, где R_3 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых аспектах C_{1-6} алкил выбирают из метила, этила и трет-бутила. В некоторых аспектах ацилирующий агент выбирают из метилхлорформиата, диметилкарбоната, этилхлорформиата, диэтилкарбоната, ди-трет-бутилдикарбоната. В некоторых аспектах кислоту выбирают из уксусной кислоты (AcOH), пивалевой кислоты (PivOH), хлорида аммония (NH_4Cl), гидросульфата натрия ($NaHSO_4$). В некоторых аспектах основание выбирают из трехосновного фосфата калия (K_3PO_4), карбоната калия (K_2CO_3), карбоната натрия (Na_2CO_3), карбоната цезия (Cs_2CO_3), гидрокарбоната натрия ($NaHCO_3$) и бис(триметилсилил)амида натрия (NaHMDS), трет-бутоксид калия. В некоторых аспектах растворитель выбирают из одного или более растворителей, таких как *N,N*-диметилформамид (ДМФА), 1-метил-2-пирролидон (NMP), изопропилацетат, этилацетат (EtOAc), толуол, ацетон, 2-метилтетрагидрофуран (MeТГФ), тетрагидрофуран (ТГФ), ацетонитрил (АЦН), изопропиловый спирт, этанол, метанол и вода. 4-метил-2-пентанон, *трет*-бутилметилэфир (ТВМЕ), циклопентилметилэфир (СРМЕ).

20 СПОСОБЫ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ В ОДИНОЧНЫЙ АТРОПОИЗОМЕР

[0089] Настоящее изобретение также относится к способу выделения атропоизомера *P* из смеси *M*- и *P*-изомеров соединения формулы (II), включающему такие стадии:

- 1) Растворяют соединение формулы (II) в одном или более растворителях в сосуде с образованием раствора.
- 2) Необязательно нагревают раствор до первой температуры от около 75 °C до около 140 °C в течение первого периода времени от около 8 часов до около 12 часов и охлаждают раствор до второй температуры от около 20 °C до около 30 °C.

3) Добавляют воду и оставляют на второй период времени от около 2 часов до 24 часов для получения суспензии. На этой стадии необязательно выполняют затравку соединением формулы *P*-(II). Необязательно охлаждают раствор до третьей температуры от около 5 °С до около 15 °С в течение третьего периода времени от около 6 часов до около 12 часов с получением суспензии.

4) Фильтруют суспензию с получением кристаллов соединения формулы *P*-(II).

5) Собирают фильтрат и нагревают его до четвертой температуры от около 75 °С до около 150 °С в течение четвертого периода времени от около 5 минут до около 1 часа.

6) Охлаждают фильтрат до температуры от около 20 °С до около 30 °С.

7) Повторяют стадии 4–6 около 20–100 раз до тех пор, пока весь *M*-изомер не превратится в *P*-изомер.

8) Собирают осадок, промывают и высушивают твердое вещество в увлажненных условиях.

[0090] В некоторых вариантах осуществления повторение стадий 4–6 также может быть выполнено путем добавления фильтрата, который нагревают на стадии 5, обратно в сосуд со стадии 1, позволяя ему остыть с образованием суспензии, и фильтрования суспензии с получением кристаллов соединения формулы *P*-(II). Этот процесс повторяют 20–100 раз до тех пор, пока весь *M*-изомер не превратится в *P*-изомер.

[0091] В некоторых аспектах один или более растворителей выбирают из группы, состоящей из изопропанола, пропиленкарбоната, воды, 1-пропанола, 1-бутанола, 2-бутанола, изобутанола, пропиленгликоля, этиленгликоля, диметилацетамида (DMA), бензилового спирта, *N*-метил-2-пирролидона (NMP), метилового эфира пропиленгликоля, 2-этоксиэтанола, (*s*)-1,2-бутандиола, транскутола, диацетата этиленгликоля и их комбинаций. В некоторых аспектах один или более растворителей представляют собой 1-пропанол. В некоторых аспектах один или более растворителей представляют собой 1-пропанол и воду.

[0092] В некоторых аспектах первая температура составляет от около 75 °С до около 140 °С, от около 80 °С до около 140 °С, от около 85 °С до около 140 °С, от

около 90 °С до около 140 °С, от около 95 °С до около 140 °С, от около 75 °С до около 135 °С, от около 75 °С до около 130 °С, от около 75 °С до около 125 °С, от около 75 °С до около 120 °С, от около 75 °С до около 115 °С, от около 75 °С до около 110 °С, от около 75 °С до около 105 °С, от около 75 °С до около 100 °С, от около 75 °С до около 95 °С, от около 80 °С до около 135 °С, от около 85 °С до около 130 °С или от около 90 °С до около 125 °С. В некоторых аспектах первая температура составляет около 75 °С, около 80 °С, около 85 °С, около 90 °С, около 95 °С, около 100 °С, около 105 °С, около 110 °С, около 115 °С, около 120 °С, около 125 °С, около 130 °С, около 135 °С или около 140 °С. В некоторых аспектах первая температура составляет около 95 °С.

10 **[0093]** В некоторых аспектах первый период времени составляет от около 8 часов до около 12 часов, от около 9 часов до около 12 часов, от около 10 часов до около 12 часов, от около 11 часов до около 12 часов, от около 8 часов до около 11 часов, от около 8 часов до около 10 часов, от около 8 часов до около 9 часов или от около 9 часов до около 11 часов. В некоторых аспектах первый период времени
15 составляет около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 11 часов или около 12 часов. В некоторых аспектах первый период времени составляет около 10 часов.

[0094] В некоторых аспектах вторая температура составляет от около 20 °С до около 30 °С, от около 25 °С до около 30 °С или от около 20 °С до около 35 °С. В
20 некоторых аспектах вторая температура составляет около 25 °С. В некоторых аспектах
20 вторая температура составляет около 30 °С. В некоторых аспектах вторая температура
 составляет около 35 °С.

[0095] В некоторых аспектах второй период времени составляет от около 2
 часов до около 24 часов, от около 3 часов до около 24 часов, от около 4 часов до около
24 часов, от около 5 часов до около 24 часов, от около 6 часов до около 24 часов, от
25 около 7 часов до около 24 часов, от около 8 часов до около 24 часов, от около 9 часов
до около 24 часов, от около 10 часов до около 24 часов, от около 11 часов до около 24
часов, от около 12 часов до около 24 часов, от около 13 часов до около 24 часов, от
около 14 часов до около 24 часов, от около 15 часов до около 24 часов, от около 16
часов до около 24 часов, от около 17 часов до около 24 часов, от около 18 часов до
30 около 24 часов, от около 19 часов до около 24 часов, от около 20 часов до около 24
часов, от около 21 часа до около 24 часов, от около 22 часов до около 24 часов, от около
32 часов до около 24 часов, от около 2 часов до около 23 часов, около 2 от около 22
часов, от около 2 часов до около 21 часа, от около 2 часов до около 20 часов, от около 2
часов до около 19 часов, от около 2 часов до около 18 часов, от около 2 часов до около

17 часов, от около 2 часов до около 16 часов, от около 2 часов до около 15 часов, от
около 2 часов до около 14 часов, от около 2 часов до около 13 часов, от около 2 часов
до около 12 часов, от около 2 часов до около 11 часов, от около 2 часов до около 10
5 часов, от около 2 часов до около 9 часов, от около 2 часов до около 8 часов, от около 2
часов до около 7 часов, от около 2 часов до около 6 часов, от около 2 часов до около 5
часов, от около 2 часов до около 4 часов или от около 2 часов до около 3 часов. В
некоторых аспектах второй период времени составляет около 2 часов, около 3 часов,
около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9
10 часов, около 10 часов, около 11 часов, около 12 часов, около 13 часов, около 14 часов,
около 15 часов, около 16 часов, около 17 часов, около 18 часов, около 19 часов, около
20 часов, около 21 часа, около 22 часов, около 23 часов или около 24 часов. В
некоторых аспектах второй период времени составляет около 5 часов.

[0096] В некоторых аспектах третья температура составляет от около 5 °С до
около 15 °С, от около 10 °С до около 15 °С или от около 5 °С до около 10 °С. В
15 некоторых аспектах третья температура составляет около 5 °С. В некоторых аспектах
третья температура составляет около 10 °С. В некоторых аспектах третья температура
составляет около 15 °С.

[0097] В некоторых аспектах третий период времени составляет от около 6
часов до около 12 часов, от около 7 часов до около 12 часов, от около 8 часов до около
20 12 часов, от около 9 часов до около 12 часов, от около 10 часов до около 12 часов, от
около 11 часов до около 12 часов, от около 6 часов до около 11 часов, от около 6 часов
до около 10 часов, от около 6 часов до около 9 часов, от около 6 часов до около 8 часов,
от около 6 часов до около 7 часов, от около 7 часов до около 11 часов или от около 8
часов до около 10 часов. В некоторых аспектах четвертый период времени составляет
25 около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 11
часов или около 12 часов. В некоторых аспектах третий период времени составляет
около 8 часов.

[0098] В некоторых аспектах четвертая температура составляет от около
75 °С до около 150 °С, от около 80 °С до около 150 °С, от около 85 °С до около 150 °С,
30 от около 95 °С до около 150 °С, от около 100 °С до около 150 °С, от около 105 °С до
около 150 °С, от около 110 °С до около 150 °С, от около 115 °С до около 150 °С, от
около 120 °С до около 150 °С, от около 125 °С до около 150 °С, от около 130 °С до
около 150 °С, от около 135 °С до около 150 °С, от около 140 °С до около 150 °С, от
около 145 °С до около 150 °С, от около 75 °С до около 145 °С, от около 75 °С до около

140 °С, от около 75 °С до около 135 °С, от около 75 °С до около 130 °С, около 75 °С до
около 125 °С, от около 75 °С до около 120 °С, от около 75 °С до около 115 °С, от около
75 °С до около 110 °С, от около 75 °С до около 105 °С, от около 75 °С до около 100 °С,
от около 75 °С до около 95 °С, от около 75 °С до около 90 °С, от около 75 °С до около
5 85 °С, от около 75 °С до около 80 °С, от около 75 °С до около 135 °С, от около 80 °С до
около 130 °С, от около 85 °С до около 125 °С, от около 90 °С до около 120 °С, от около
95 °С до около 115 °С или от около 100 °С до около 110 °С. В некоторых аспектах
четвертая температура составляет около 75 °С, около 80 °С, около 85 °С, около 90 °С,
около 95 °С, около 100 °С, около 105 °С, около 110 °С, около 115 °С, около 120 °С,
10 около 125 °С, около 130 °С, около 135 °С, около 140 °С, около 145 °С или около 150 °С.

[0099] В некоторых аспектах четвертый период времени составляет от около
5 минут до около 1 часа, от около 10 минут до около 1 часа, от около 15 минут до около
1 часа, от около 20 минут до около 1 часа, от около 25 минут до около 1 часа, от около
30 минут до около 1 часа, от около 35 минут до около 1 часа, от около 40 минут до
15 около 1 часа, от около 45 минут до около 1 часа, от около 50 минут до около 1 часа, от
около 55 минут до около 1 часа, от около 10 минут до около 55 минут, от около 10
минут до около 50 минут, от около 10 минут до около 45 минут, от около 10 минут до
около 40 минут, от около 10 минут до около 35 минут, от около 10 минут до около 30
минут, от около 10 минут до около 25 минут, от около 10 минут до около 10 минут или
20 от около 10 минут до около 15 минут. В некоторых аспектах четвертый период времени
составляет около 10 минут, около 15 минут, около 20 минут, около 25 минут, около 30
минут, около 35 минут, около 40 минут, около 45 минут, около 50 минут, около 55
минут или около 1 часа.

[00100] В некоторых аспектах пятая температура составляет от около 20 °С до
25 около 30 °С, от около 25 °С до около 30 °С или от около 20 °С до около 35 °С. В
некоторых аспектах пятая температура составляет около 25 °С. В некоторых аспектах
вторая температура составляет около 30 °С. В некоторых аспектах вторая температура
составляет около 35 °С.

[00101] В аспектах стадии 4–6 повторяют около 20 раз, около 25 раз, около 30
30 раз, около 35 раз, около 40 раз, около 45 раз, около 50 раз, около 55 раз, около 60 раз,
около 65 раз, около 70 раз, около 75 раз, около 80 раз, около 85 раз, около 90 раз, около
95 раз, около 100 раз или до тех пор, пока весь *M*-изомер не будет преобразован в *P*-
изомер.

[00102] Настоящее изобретение также относится к способу преобразования соединения формулы (II) в соединение формулы P-(II), включающему следующие стадии:

- 5 1) Растворяют соединение формулы (II) в одном или более растворителях в сосуде с образованием раствора.
- 10 2) Нагревают раствор до первой температуры от около 75 °С до около 120 °С и выдерживают при первой температуре в течение первого периода времени от около 4 часов до около 8 часов с последующим охлаждением раствора до второй температуры от около 60 °С до около 100 °С.
- 15 3) Добавляют воду и к раствору соединения формулы (II) с последующим охлаждением раствора до третьей температуры от около 10 °С до около 30 °С в течение второго периода времени от около 2 часов до около 8 часов и выдерживают в течение третьего периода времени от около 3 часов до около 9 часов для образования суспензии формы В.
- 20 4) Фильтруют суспензию с получением кристаллов соединения формулы P-(II).
- 5) Собирают фильтрат и нагревают его до четвертой температуры от около 110 °С до около 150 °С в течение четвертого периода времени от около 1 часа до около 5 часов.
- 6) Охлаждают фильтрат до температуры от около 20 °С до около 30 °С.
- 25 7) Повторяют стадии 4–6 10–100 раз.
- 8) Собирают осадок, промывают и высушивают твердое вещество в увлажненных условиях.

[00103] В некоторых аспектах один или более растворителей выбирают из группы, состоящей из изопропанола, пропиленкарбоната, воды, 1-пропанола, 1-бутанола, 2-бутанола, изобутанола, пропиленгликоля, этиленгликоля, диметилацетамида (DMA), бензилового спирта, N-метил-2-пирролидона (NMP), метилового эфира пропиленгликоля, 2-этоксиэтанола, (s)-1,2-бутандиола, транскутола,

диацетата этиленгликоля и их комбинаций. В некоторых аспектах один или более растворителей представляют собой пропиленкарбонат. В некоторых аспектах один или более растворителей представляют собой пропиленкарбонат и воду.

5 [00104] В некоторых аспектах первая температура составляет от около 80 °С до около 120 °С, от около 85 °С до около 120 °С, от около 90 °С до около 120 °С, от около 95 °С до около 120 °С, от около 100 °С до около 120 °С, от около 105 °С до около 120 °С, от около 110 °С до около 120 °С, от около 115 °С до около 120 °С, от около 75 °С до около 115 °С, от около 75 °С до около 110 °С, от около 75 °С до около 105 °С, от около 75 °С до около 100 °С, от около 75 °С до около 95 °С, от около 75 °С до около 90 °С, от около 75 °С до около 85 °С, от около 75 °С до около 80 °С, от около 80 °С до около 115 °С, от около 85 °С до около 110 °С или около от 90 °С до около 100 °С. В некоторых аспектах первая температура составляет около 75 °С, около 80 °С, около 85 °С, около 90 °С, около 95 °С, около 100 °С, около 105 °С, около 110 °С, около 115 °С или около 120 °С. В некоторых аспектах первая температура составляет около 100 °С.

15 [00105] В некоторых аспектах первый период времени составляет от около 5 часов до около 8 часов, от около 6 часов до около 8 часов, от около 7 часов до около 8 часов, от около 4 часов до около 7 часов, от около 4 часов до около 6 часов, от около 4 часов до около 5 часов или от около 5 часов до около 7 часов. В некоторых аспектах первый период времени составляет около 4 часов, около 5 часов, около 7 часов или 20 около 8 часов. В некоторых аспектах первый период времени составляет около 6 часов.

[00106] В некоторых аспектах вторая температура составляет от около 65 °С до около 100 °С, от около 70 °С до около 100 °С, от около 75 °С до около 100 °С, от около 80 °С до около 100 °С, от около 85 °С до около 100 °С, от около 90 °С до около 100 °С, от около 95 °С до около 100 °С, от около 65 °С до около 95 °С, от около 65 °С до около 90 °С, от около 65 °С до около 85 °С, от около 65 °С до около 80 °С, от около 65 °С до около 75 °С, от около 65 °С до около 70 °С, от около 70 °С до около 95 °С, от около 75 °С до около 90 °С или от около 80 °С до около 85 °С. В некоторых аспектах вторая температура составляет около 65 °С, около 70 °С, около 75 °С, около 80 °С, около 85 °С, около 90 °С, около 95 °С, около 100 °С, около 105 °С, около 110 °С, около 115 °С или около 120 °С. В некоторых аспектах вторая температура составляет около 80 °С.

30 [00107] В некоторых аспектах третья температура составляет от около 10 °С до около 30 °С, от около 15 °С до около 30 °С, от около 20 °С до около 30 °С, от около 25 °С до около 30 °С, от около 10 °С до около 25 °С, от около 10 °С до около 20 °С, от около 10 °С до около 15 °С или от около 15 °С до около 25 °С. В некоторых аспектах

третья температура составляет около 10 °С, около 15 °С, около 20 °С, около 25 °С или около 30 °С. В некоторых аспектах третья температура составляет около 25 °С.

[00108] В некоторых аспектах второй период времени составляет от около 3 часов до около 8 часов, от около 4 часов до около 8 часов, от около 5 часов до около 8 часов, от около 6 часов до около 8 часов, от около 7 часов до около 8 часов, от около 2 часов до около 7 часов, от около 2 часов до около 6 часов, от около 2 часов до около 5 часов, от около 2 часов до около 4 часов, от около 2 часов до около 3 часов, от около 3 часов до около 7 часов или от около 4 часов до около 6 часов. В некоторых аспектах второй период времени составляет около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов или около 8 часов. В некоторых аспектах второй период времени составляет около 4 часов.

[00109] В некоторых аспектах третий период времени составляет от около 4 часов до около 9 часов, от около 5 часов до около 9 часов, от около 6 часов до около 9 часов, от около 7 часов до около 9 часов, от около 8 часов до около 9 часов, от около 3 часов до около 8 часов, от около 3 часов до около 7 часов, от около 3 часов до около 6 часов, от около 3 часов до около 5 часов, от около 3 часов до около 4 часов, от около 3 часов до около 7 часов или от около 4 часов до около 6 часов. В некоторых аспектах третий период времени составляет около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов или около 9 часов. В некоторых аспектах третий период времени составляет около 5 часов.

[00110] В некоторых аспектах четвертая температура составляет от около 115°С до около 150 °С, от около 120 °С до около 150 °С, от около 125 °С до около 150 °С, от около 130 °С до около 150 °С, от около 135 °С до около 150 °С, от около 140 °С до около 150 °С, от около 145 °С до около 150 °С, от около 110 °С до около 145 °С, от около 110 °С до около 140 °С, от около 110 °С до около 135 °С, от около 110 °С до около 130 °С, от около 110 °С до около 125 °С, от около 110 °С до около 120 °С, от около 110 °С до около 115 °С, от около 115 °С до около 145 °С, от около 120 °С до около 140 °С или от около 125 °С до около 135 °С. В некоторых аспектах четвертая температура составляет около 110 °С, около 115 °С, около 120 °С, около 125 °С, около 130 °С, около 135 °С, около 140°С, около 145 °С или около 150 °С. В некоторых аспектах четвертая температура составляет около 130 °С.

[00111] В некоторых аспектах четвертый период времени составляет от около 35 часов до около 70 часов, от около 40 часов до около 70 часов, от около 45 часов до около 70 часов, от около 50 часов до около 70 часов, от около 55 часов до около 70

часов, от около 60 часов до около 70 часов, от около 65 часов до около 70 часов, от около 30 часов до около 65 часов, от около 30 часов до около 60 часов, от около 30 часов до около 55 часов, от около 30 часов до около 50 часов, от около 30 часов до около 45 часов, от около 30 часов до около 40 часов, от около 30 часов до около 35 часов, от около 35 часов до около 65 часов, от около 40 часов до около 60 часов или от около 45 часов до около 55 часов. В некоторых аспектах четвертый период времени составляет около 30 часов, около 35 часов, около 40 часов, около 45 часов, около 50 часов, около 55 часов, около 60 часов, около 65 часов или около 70 часов. В некоторых аспектах четвертый период времени составляет около 52 часов.

10 **[00112]** В некоторых аспектах пятая температура составляет от около 10 °С до около 30 °С, от около 15 °С до около 30 °С, от около 20 °С до около 30 °С, от около 25 °С до около 30 °С, от около 10 °С до около 25 °С, от около 10 °С до около 20 °С, от около 10 °С до около 15 °С или от около 15 °С до около 25 °С. В некоторых аспектах пятая температура составляет около 10 °С, около 15 °С, около 20 °С, около 25 °С или
15 около 30 °С. В некоторых аспектах третья температура составляет около 25°С.

[00113] Настоящее изобретение также относится к способу преобразования соединения формулы (II) в соединение формулы *P*-(II), включающему следующие стадии:

- 1) Растворение соединения формулы (II) в одном или более растворителях с
20 образованием раствора.
- 2) Нагревание раствора до первой температуры от около 50 °С до около 100 °С в течение периода времени от около 30 часов до около 80 часов.
- 3) Охлаждение раствора до второй температуры от около 0 °С до около 20 °С.
- 4) Сбор образовавшихся кристаллов соединения формулы *P*-(II) фильтрованием.

25 **[00114]** В некоторых аспектах один или более растворителей выбирают из группы, состоящей из изопропанола, пропиленкарбоната, воды, 1-пропанола, 1-бутанола, 2-бутанола, изобутанола, пропиленгликоля, этиленгликоля, диметилацетамида (DMA), бензилового спирта, N-метил-2-пирролидона (NMP), метилового эфира пропиленгликоля, 2-этоксэтанола, (s)-1,2-бутандиола, транскутола,
30 диацетата этиленгликоля и их комбинаций. В некоторых аспектах один или более растворителей представляют собой изопропанол и воду.

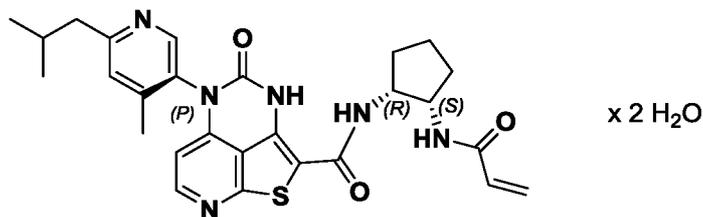
[00115] В некоторых аспектах первая температура составляет от около 55 °С до около 100 °С, от 60 °С до около 100 °С, от 65 °С до около 100 °С, от около 70 °С до около 100 °С, от около 75 °С до около 100 °С, от около 80 °С до около 100 °С, от около 85 °С до около 100 °С, от около 90 °С до около 100 °С, от около 95 °С до около 100 °С, от около 50 °С до около 95 °С, от около 50 °С до около 90 °С, от около 50 °С до около 85 °С, от около 50 °С до около 80 °С, от около 50 °С до около 75 °С, от около 50 °С до около 70 °С, от около 50 °С до около 65 °С, от 50 °С до около 60 °С, от 50 °С до около 55 °С, от около 55 °С до около 95 °С, от около 60 °С до около 90 °С, от около 65 °С до около 85 °С, от около 70 °С до около 90 °С или от около 75 °С до около 85 °С. В некоторых аспектах первая температура составляет около 50 °С, около 55 °С, около 60 °С, около 65 °С, около 70 °С, около 75 °С, около 80 °С, около 85 °С, около 90 °С, около 95 °С или около 100 °С. В некоторых аспектах первая температура составляет около 80 °С.

[00116] В некоторых аспектах первый период времени составляет от около 35 часов до около 80 часов, от около 40 часов до около 80 часов, от около 45 часов до около 80 часов, от около 50 часов до около 80 часов, от около 55 часов до около 80 часов, от около 60 часов до около 80 часов, от около 65 часов до около 80 часов, от около 70 часов до около 80 часов, от около 75 часов до около 80 часов, от около 30 часов до около 75 часов, от около 30 часов до около 70 часов, от около 30 часов до около 65 часов, от около 30 часов до около 60 часов, от около 30 часов до около 55 часов, от около 30 часов до около 50 часов, от около 30 часов до около 45 часов, от около 30 часов до около 40 часов, от около 30 часов до около 35 часов, от около 35 часов до около 75 часов, от около 40 часов до около 70 часов, от около 45 часов до около 65 часов или от около 50 часов до около 60 часов. В некоторых аспектах первый период времени составляет около 35 часов, около 40 часов, около 45 часов, около 50 часов, около 55 часов, около 60 часов, около 65 часов, около 70 часов, около 75 часов или около 80 часов.

[00117] В некоторых аспектах вторая температура составляет от около 5 °С до около 20 °С, от около 10 °С до около 20 °С, от около 15 °С до около 20 °С, от около 0 °С до около 15 °С, от около 0 °С до около 10 °С, от около 0 °С до около 5 °С или от около 5 °С до около 15 °С. В некоторых аспектах вторая температура составляет около 0 °С, около 5 °С, около 10 °С, около 15 °С или около 20 °С. В некоторых аспектах вторая температура составляет около 10 °С.

Кристаллическая форма В

[00118] Настоящее изобретение включает варианты осуществления, относящиеся к кристаллической форме В дигидрата формулы P-(II):



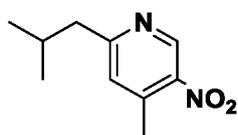
[00119] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В характеризуется XRPD-рентгенограммой, имеющей пик, выраженный в градусах 2θ ($\pm 0,2$) при около $5,599^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В дополнительно характеризуется XRPD-рентгенограммой, имеющей пик, выраженный в градусах 2θ ($\pm 0,2$) при около $20,426^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В дополнительно характеризуется XRPD-рентгенограммой, имеющей пик, выраженный в градусах 2θ ($\pm 0,2$) при около $24,665^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В дополнительно характеризуется XRPD-рентгенограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2θ ($\pm 0,2$) при около $11,135^\circ$ и около $26,373^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В дополнительно характеризуется XRPD-рентгенограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2θ ($\pm 0,2$) при около $12,134^\circ$, около $23,187^\circ$, около $19,065^\circ$ и около $30,316^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В характеризуется XRPD-рентгенограммой по существу такой, как показано на Фиг. 4.

[00120] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В характеризуется ИК-пиком при около 1522 см^{-1} . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В дополнительно характеризуется ИК-пиком при около 1714 см^{-1} . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В дополнительно характеризуется ИК-пиком при около 1642 см^{-1} и около 1622 см^{-1} . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В дополнительно характеризуется ИК-пиком при около 1270 см^{-1} и около 1251 см^{-1} . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В дополнительно характеризуется ИК-пиком при около 1541 см^{-1} и около 1494 см^{-1} . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В дополнительно характеризуется ИК-рентгенограммой по существу такой, как показано на Фиг. 5.

[00121] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В может быть охарактеризована одним или более из следующего: 1) термограмма ДСК с использованием условий стандартного тигля, демонстрирующая эндотермичность при около 196,8 °С; 2) термограмма ДСК с использованием условий герметично закрытого тигля Тzero, демонстрирующая первую эндотермичность при около 141,8 °С и вторую эндотермичность при около 155,9 °С; и 3) потеря воды, измеренная термогравиметрическим анализом, около 6,5 масс. %.

СОЕДИНЕНИЯ

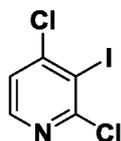
10 **[00122]** Настоящее изобретение дополнительно относится к соединению,



имеющему структуру: **CMPD-17**

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Синтез 2,4-дихлор-3-йодпиридина (CMPD-18)

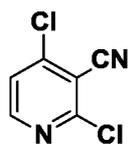


15 **CMPD-18**

[00123] В реакторе к ТГФ (1000 мл) добавляли 100 г 2,4-дихлорпиридина (100 г, 0,68 моль). Реакционную смесь охлаждали до -78 °С. Медленно добавляли раствор LDA (0,72 моль), поддерживая температуру реакции ниже -70 °С. Затем медленно добавляли раствор I₂ (208 г, 0,82 ммоль) в ТГФ (1200 мл). Реакционную смесь нагревали до 10 °С и гасили 5% водным раствором NaHSO₃ (400 мл). Затем органический слой заменяли на PrCN, а затем промывали водой (500 мл). Конечный раствор в PrCN (400 мл) можно использовать непосредственно на следующей стадии (аналитический выход 85%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,22 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 5,2 Гц, 1H).

25

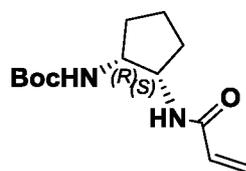
Пример 2. Синтез 2,4-дихлорникотинонитрила (CMPD-15)



CMPD-15

[00124] В реактор с раствором 2,4-дихлор-3-йодпиридина (83,1 г, 0,30 моль) в PrCN (400 мл) добавляли CuCN (51,6 г, 0,58 моль). Реакционную смесь нагревали до 95–100 °С в течение 10 часов. Смесь фильтровали и промывали PrCN (80 мл). В фильтрате выполняли смену растворителя на *n*-BuOH, затем на толуол. Конечный раствор фильтровали. Органический слой промывали 4% раствором EDTA (400 мл) и водой (400 мл) перед концентрированием до 2–3 объемов. Добавляли гептан (830 мл) для кристаллизации желаемого продукта (41,0 г, выход 76,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆): δ 8,67 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 7,92 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H).

Пример 3. Синтез трет-бутил-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)карбамата (CMPD-10)



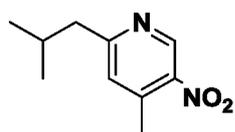
CMPD-10

[00125] В реакторе к MeTГФ (193,5 л) добавляли трет-бутил ((1*R*,2*S*)-2-аминоциклопентил) карбамат (12,9 кг, 64,4 моль). Добавляли ВНТ (64,5 г, 0,29 моль) и раствор 7% NaHCO₃ (193,5 л) и охлаждали смесь до 10 °С. К смеси по каплям добавляли акрилоилхлорид (6,88 кг, 76,0 моль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10 °С. После завершения реакции слой отделяли. Органический слой промывали 10% Na₂SO₄ (70 л), затем выпаривали до ~ 64,5 л. Для кристаллизации продукта добавляли гептан (64,5 л). После фильтрации продукт выделяли в виде твердого вещества (14,7 кг, выход 90%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₃H₂₂N₂O₃, 254,32; полученное *m/z*, 255,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆): δ 7,68-7,50 (м, 1H), 6,47-6,31 (м, 1H), 6,28-6,16 (м, 1H), 6,12-5,96 (м, 1H), 5,60-5,46 (м, 1H), 4,13-3,98 (м, 1H), 3,88-3,68 (м, 1H), 1,87- 1,58 (м, 3H), 1,55-1,37 (м, 3H), 1,32 (с, 9H).

Указанное в заголовке соединение также получали аналогичным образом с использованием 3-хлорпропионилхлорида. В реакторе к MeTГФ (400 мл) добавляли

5 *трет*-бутил ((1*R*,2*S*)-2-аминоциклопентил) карбамат (50 г, 249,7 моль). Добавляли триэтиламин (41,8 мл, 300 ммоль) и смесь охлаждали до 10 °С. Раствор 3-хлорпропионилхлорида (27,4 мл, 287,1 ммоль) в МеТГФ (200 мл) добавляли по каплям к смеси, поддерживая внутреннюю температуру ниже 10 °С. После завершения реакции загрузали воду (200 мл) и удаляли водный слой. Добавляли воду (200 мл) и гидроксид натрия (50 масс. %, 50 г, 624,1 ммоль) и нагревали смесь до 60 °С. После завершения реакции слои разделяли при 60 °С. Органический слой промывали при 60 °С 10% водным раствором Na₂SO₄ (200 мл). Добавляли МеТГФ (250 мл) и органический слой азеотропически сушили путем перегонки. Загружали гептан (150 мл) и охлаждали 10 реакцию смесь до 20 °С для кристаллизации желаемого продукта (47,6 г, выход 74,5%).

Пример 4. Синтез 2-изобутил-4-метил-5-нитропиридина (CMPD-17)

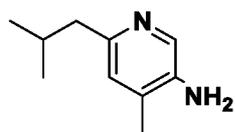


CMPD-17

15 [00126] В инертном реакторе добавляли Pd(OAc)₂ (2,06 г, 9,2 ммоль), Cataxium A (13,60 г, 18,4 ммоль) в смесь толуола (2,0 л) и воды (500 мл). Через 30 мин добавляли 2-бром-4-метил-5-нитропиридин (200 г, 0,92 моль), изобутилбороновую кислоту (140,7 г, 1,38 моль), K₂CO₃ (381 г, 2,76 моль) и KOAc (9,03 г, 92 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до 25 °С 20 и водный слой удаляли. Органический слой промывали 30% раствором NaOH (1000 мл). После фильтрации органический слой, содержащий желаемый продукт, использовали непосредственно на следующей стадии (аналитический выход 95%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,1 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 2,69 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H) 2,63 (с, 3H), 2,14 (м, 1H), 0,94 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H).

25

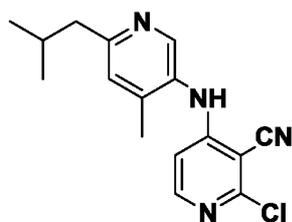
Пример 5. Синтез 6-изобутил-4-метилпиридин-3-амина (CMPD-16)



CMPD-16

[00127] В реакторе в воду (680 мл) добавляли $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2,07 г, 8,7 ммоль). Добавляли 2,1 л толуольного раствора 2-изобутил-4-метил-5-нитропиридина (169,5 г, 0,87 моль). Реакционную смесь нагревали до 50 °С. NaBH_4 (65,0 г, 1,74 моль) добавляли порционно, поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне 50–60 °С. Реакционную смесь нагревали до температуры 60 °С в течение 17 часов. Органический слой отделяли и фильтровали. Фильтрат промывали водой (340 мл) с получением раствора желаемого продукта (аналитический выход 90–95%). В этом растворе выполняли смену растворителя на NMP для получения следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,81 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,80 (с, 2H), 2,37 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H) 2,04 (с, 3H), 1,91 (м, 1H), 0,83 (д, $J = 6,4$ Гц, 6H).

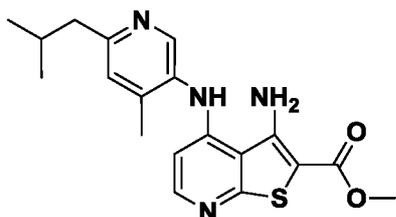
Пример 6. Синтез 2-хлор-4-((6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)амино)никотинитрила (CMPD-14)



CMPD-14

[00128] В инертном реакторе раствор 6-изобутил-4-метилпиридин-3-амина (30,0 г, 183 ммоль) в толуоле (600 мл), 2,4-дихлорникотинитриле (229 ммоль), DIPEA (183 ммоль), K_2CO_3 (183 ммоль) и LiCl (275 ммоль) добавляли вместе в NMP (150 мл). Смесь нагревали до 120 °С в течение 40 часов. После завершения реакции смесь охлаждали и ее можно было использовать на следующей стадии (аналитический выход 89%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,37 (с, 1H), 8,04 (д, $J = 6$ Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,26 (д, $J = 6$ Гц, 1H), 2,65 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,10 (м, 1H), 0,95 (д, $J = 6,4$ Гц, 6H).

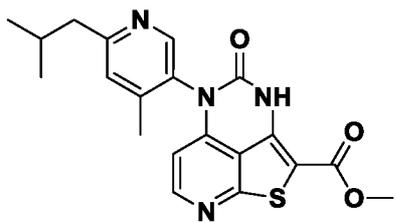
Пример 7. Синтез метил-3-амино-4-((6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилата (CMPD-13)



CMPD-13

[00129] К раствору 2-хлор-4-((6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)амино)никотинонитрила (27,5 г, 91,7 ммоль) в NMP (130 мл) добавляли метил-2-меркаптоацетат (34,8 г, 328 ммоль). Медленно добавляли раствор NaOMe (12,3 г, 228 ммоль) в MeOH, поддерживая температуру реакции ниже 30 °С. После завершения реакции добавляли воду (275 мл). Неочищенный продукт выделяли фильтрацией. Полученное твердое вещество суспендировали в воде (275 мл) и фильтровали с получением желаемого продукта 24,3 г, выход 72%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆): δ 8,36 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,11 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,18 (с, 2H), 5,98 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,59 (д, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,08 (м, 1H), 0,90 (д, *J* = 6,4 Гц, 6H).

Пример 8. Синтез метил 5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилата (CMPD-12)

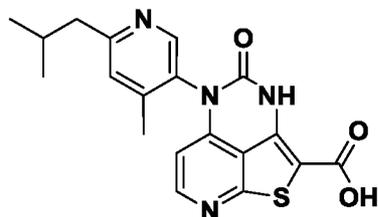


CMPD-12

[00130] В инертном реакторе метил 3-амино-4-((6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат (46,5 кг, 125,5 моль) растворяли в ТГФ (232 л). Добавляли CDI (20,4 кг, 251 ммоль). Смесь перемешивали в течение 6–10 часов при 60 °С. По завершении реакции медленно дозировали воду (465 л) при 25 °С. После фильтрации получали желаемый продукт (44,4 кг, выход 89,2%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆): δ 10,79 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,38 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 5,97 (д, *J* =

5,6 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,63 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,11 (м, 1H), 0,94 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H).

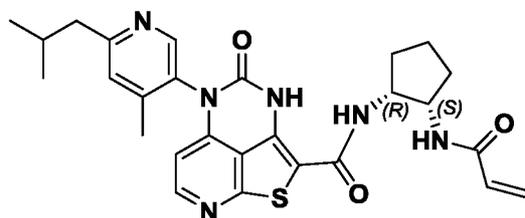
Пример 9. Синтез 5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (CMPD-11)



CMPD-11

[00131] В инертном реакторе метил-5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат (36,0 кг, 90,8 моль), TMSOK (34,9 кг, 272 моль) и ТВАВ (7,0 кг, 45,4 моль) загружали в ТГФ (720 л). Смесь нагревали до 60 °С в течение 10–16 часов. После достижения полного превращения реакцию смесь охлаждали и доводили рН до 4–5 путем добавления 0,5 М раствора H₂SO₄ (900 л). ТГФ удаляли под вакуумом при < 40 °С. Добавляли воду (180 л) и получали продукт фильтрованием после промывки водой и МТВЕ. Твердое вещество сушили в печи при 50 °С с получением желаемого продукта (32,9 кг, выход 98%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₉H₁₈N₄O₃S, — 382,11; полученное m/z — 383,1 [M+H]⁺.

Пример 10. Синтез N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида (формула (II))



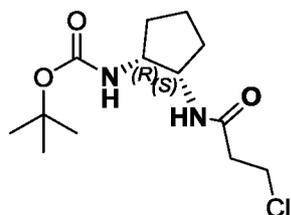
Формула (II)

[00132] В отделенном реакторе к ДХМ (10 л) добавляли трет-бутил ((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил) карбамат (730 г, 2,87 моль). Медленно добавляли MSA (506,9 г, 5,22 моль) при 25–35 °С. Раствор перемешивали и применяли непосредственно на

следующей стадии. В раствор 5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоновой кислоты (1,0 кг, 2,61 моль) в ДХМ (10 л) добавляли EDCI (751 г, 3,92 моль) и HOBT (530 г, 3,92 моль) при 0–10 °С. Через 2 часа добавляли предыдущий раствор диамина и ВНТ (5,0 г). Затем медленно дозировали DIPEA (13,1 моль), поддерживая температуру реакции ниже 10 °С. По завершении реакции смесь промывали водой (5 л), 2 раза лимонной кислотой 5% (5 л), NaHCO₃ 5% (5 л) и NaHSO₄ 5% (10 л). В органическом слое (аналитический выход 91%) выполняли смену растворителя на 1-пропанол и использовали как есть на следующей стадии.

10

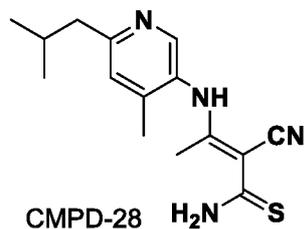
Пример 11. Синтез *трет*-бутил-((1R,2S)-2-(3-хлорпропанамидо)циклопентил)карбамата (CMPD-31)



[00133] В реакторе к MeTГФ (30 мл) добавляли трет-бутил ((1R,2S)-2-аминоциклопентил) карбамат (3,0 г, 15,0 ммоль). Загружали водный гидрокарбонат натрия (7,0 масс. %, 45 мл, 37,5 ммоль) и охлаждали смесь до 10 °С. Раствор 3-хлорпропионилхлорида (2,19 г, 17,2 ммоль) в MeTГФ (15 мл) добавляли по каплям к смеси, поддерживая внутреннюю температуру ниже 10 °С. После завершения реакции слои разделяли. Органический слой промывали водным раствором гидрокарбоната натрия (7,0 масс. %, 45 мл). Органический слой концентрировали путем перегонки для кристаллизации желаемого продукта (4,46 г, 100%). ¹H ЯМР 4 Гц, 00 МГц, ДМСО-D₆): δ 7,56 (д, J := 7,6 Гц, 1H), 6,28 (д, J := 7,6 Гц, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,85–3,70 (м, 1H), 3,76 (тд, J := 6,8, 1,6 Гц, 2H), 2,61–2,52 (м, 2H), 1,86–1,71 (м, 2H), 1,71–1,60 (м, 1H), 1,55–1,37 (м, 3H), 1,36 (с, 9H).

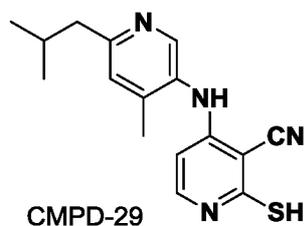
25

Пример 12. Синтез (*E*)-2-циано-3-((6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)амино)бут-2-ентииоамида (CMPD-28)



[00134] В реакторе 2-циано-3-этоксидибут-2-ентииоамид (513 г, 3,02 моль) добавляли к тетрагидрофурану (4,5 л) при 20 °С. Добавляли 6-изобутил-4-метилпиридин-3-амин (449 г, 2,74 моль) при 20 °С и реакционную смесь нагревали до 60 °С. После завершения реакции растворитель заменяли на изопропанол (2,25 л) и добавляли воду (4,5 л) для кристаллизации целевого продукта (706,8 г, выход 89,4%).
¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 14,20 (с, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 7,08 (с, 1Н), 7,00 (уш. с, 1Н), 6,76 (уш. с, 1Н), 2,65 (д, *J* = 7,2 Гц, 2Н), 2,32 (с, 3Н), 2,25 (с, 3Н), 2,10 (септ., *J* = 6,4 Гц, 1Н), 0,94 (д, *J* = 6,4 Гц, 6Н).

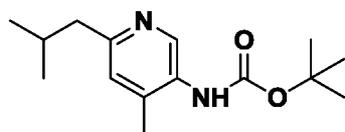
Пример 13. Синтез 4-((6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)амино)-2-меркаптотиникотинитрила (CMPD-29)



[00135] В реакторе 2-циано-3-((6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)амино)бут-2-ентииоамид (711 г, 2,47 моль) добавляли к 2-метилтетрагидрофурану (7,1 л) и реакционную смесь нагревали до 40 °С. Загружали *N,N*-диметилформамид диэтилацеталь (909 г, 6,17 моль) и реакционную смесь перемешивали в течение 17 часов. К реакционной смеси при 40 °С добавляли 8,7% K₂CO₃ (3,55 л, 2,47 моль). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли ледяную уксусную кислоту (420 мл, 7,34 моль) для доведения pH до 5–6. Реакционную смесь нагревали до 20 °С и слои отделяли. Органический слой промывали 4% Na₂SO₄ (3,55 л), затем удаляли 2-метилтетрагидрофуран (5,0 л) путем перегонки. Добавляли *трет*-

бутилметилвый эфир (7,1 л) и охлаждали реакционную смесь до 20 °С для кристаллизации желаемого продукта (653 г, выход 88,9%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆): δ 12,7 (уш. с, 1Н), 9,21 (уш. с, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 7,41 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,22 (с, 1Н), 5,66 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 2,58 (д, J = 7,2 Гц, 2Н), 2,15 (с, 3Н), 2,06 (септ., J = 6,8 Гц, 1Н), 0,89 (д, J = 6,8 Гц, 6Н) ч/млн,

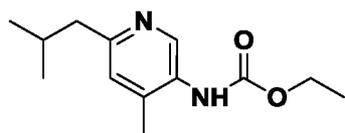
Пример 14. Синтез *трет*-бутил(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)карбамата (CMPD-32)



CMPD-32

10 **[00136]** В реакторе раствор 6-изобутил-4-метилпиридин-3-амина (6,9 масс. %, 2,9 кг, 1,218 моль) в толуоле концентрировали до 2,0 л (10 масс. % раствор). Раствор хлорида аммония (33,3 масс. %, 391,2 г, 2,435 моль) в воде загружали при 25 °С. Загружали ди-*трет*-бутилдикарбонат (399 г, 1,857 моль) и нагревали реакционную смесь до 50 °С. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 25 °С,
15 добавляли воду (200 мл) и разделяли слои. Органический слой промывали водой (1,0 л). Органический слой концентрировали до 0,5 л перегонкой и загружали гептан (4,0 л) при 50 °С, затем реакционную смесь охлаждали до 0 °С для кристаллизации желаемого продукта (277 г, выход 86,2%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆): δ 8,66 (уш. с, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 7,03 (с, 1Н), 4,11 (к, J = 6,8 Гц, 2Н), 2,50 (д, J = 7,2 Гц, 3Н), 2,17 (с, 3Н), 2,00 (м, 2Н), 1,45 (с, 9Н), 0,86 (д, J = 6,4 Гц, 6Н).

Пример 15. Синтез этил-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)карбамата (CMPD-33)

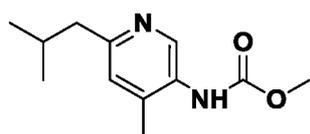


CMPD-33

25 **[00137]** В реакторе 6-изобутил-4-метилпиридин-3-амин (100 г, 609 ммоль) в растворе в тетрагидрофуране (150 мл) медленно добавляли (реакция является

экзотермической) к смеси тетрагидрофурана (200 мл), трет-бутоксид калия (103 г, 909 ммоль) и диэтилкарбоната (111 мл, 914 ммоль) при 50 °С. После завершения реакции загружали гептан (200 мл) при 50 °С, затем реакционную смесь охлаждали до 20 °С. Медленно добавляли воду (150 мл) (реакция является экзотермической) и разделяли слои. Органический слой промывали водным раствором хлорида натрия (23,5 масс. %, 150 мл). В этом растворе проводили смену растворителя на гептан и охлаждали до 5 °С для кристаллизации желаемого продукта (134 г, выход 93,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆): δ 8,93 (уш. с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,11 (к, J = 6,8 Гц, 2H), 2,51 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,02 (м, 1H), 1,23 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 0,83 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

Пример 16. Синтез метил-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)карбамата (CMPD-34)

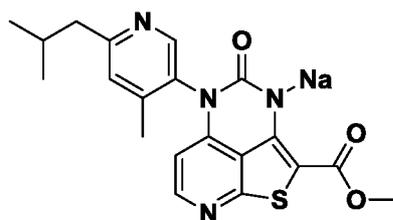


CMPD-34

[00138] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным примеру 15, с применением 6-изобутил-4-метилпиридин-3-амина (60 г, 365 ммоль), трет-бутоксид калия (82,8 г, 731 ммоль) и диметилкарбоната (52,5 мл, 621 ммоль) вместо диэтилкарбоната с получением желаемого продукта (76,0 г, выход 93,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆): δ 8,96 (уш. с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,51 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,02 (м, 1H), 0,86 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

20

Пример 17. Синтез 5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-2-(метоксикарбонил)-4-оксо-4,5-дигидро-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-3-ида натрия (CMPD-35)

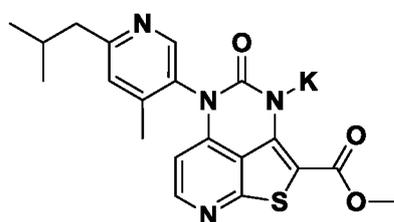


CMPD-35

[00139] В реакторе к толуолу (450 мл) при 25 °С добавляли *трет*-бутил (6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил) карбамат (75 г, 283,7 ммоль), 2,4-дихлор-3-йодпиридин (51,5 г, 297,8 ммоль) и тетрабутиламмония бромид (9,2 г, 28,4 ммоль). Добавляли воду (37,5 мл) и 50 масс. % гидроксида натрия (37,5 мл, 710 ммоль) и
5 реакцию смесь перемешивали при 25 °С. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (90 мл) и метилтиогликолят (51 мл, 569,4 ммоль). После завершения реакции слои разделяли. К органическому слою добавляли метанол (225 мл) и реакционную смесь нагревали до 50 °С. Медленно добавляли 50 масс. % гидроксида натрия (22,5 мл, 425,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при
10 50 °С. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 20 °С и фильтровали для выделения желаемого продукта, охлажденного до 20 °С для кристаллизации желаемого продукта (112 г, выход 85,0%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆): δ 8,20 (с, 1Н), 8,08 (д, *J* = 5,6 Гц, 1Н), 7,27 (с, 1Н), 5,62 (д, *J* = 5,6 Гц, 1Н), 3,70 (с, 3Н), 2,62 (д, *J* = 7,2 Гц, 2Н), 2,11 (м, 1Н), 2,04 (с, 3Н), 0,93 (д, *J* = 6,0 Гц, 6Н).

15

Пример 18. Синтез 5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-2-(метоксикарбонил)-4-оксо-4,5-дигидро-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-3-ида калия (CMPD-36)



CMPD-36

[00140] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным
20 примеру 17, затем метил 5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксилат (15,0 г, 37,83 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (300 мл) при 20 °С и к реакционной смеси медленно добавляли *трет*-бутоксид калия (4,28 г, 37,83 ммоль) и охлаждали до 5 °С для кристаллизации желаемого продукта (15,4 г, выход 80,8 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆): δ 8,18 (с, 1Н), 8,07 (д, *J* = 5,6 Гц, 1Н), 7,26 (с, 1Н), 5,61 (д, *J* = 5,6 Гц, 1Н), 3,69 (с, 3Н), 2,63 (д, *J* =
25 6,8 Гц, 2Н), 2,10 (м, 1Н), 2,04 (с, 3Н), 0,93 (д, *J* = 6,8 Гц, 6Н).

Пример 19. Иницированная кристаллизацией трансформация диастереомера (CIDT) формулы (II)

[00141] Иницированная кристаллизацией трансформация диастереомера (CIDT) для соединения формулы (II). Процесс CIDT используют для преобразования смеси атропоизомеров Р и М (любого диастереомерного соотношения, d.r. от 100 : 0 до 0 : 100) формулы (II) в желаемый Р-изомер, который выделяют в виде дигидратного твердого вещества тем же способом.

[00142] Разработанный процесс CIDT работает за счет преимущественного удаления изомера Р из раствора, содержащего соотношение изомеров Р/М 1/1, путем кристаллизации, что, в свою очередь, приводит к обогащению раствора в пользу изомера М. Впоследствии реакция эпимеризации превращает изомер М в изомер Р, который далее кристаллизуется в реакторе. Процесс продолжается до тех пор, пока большая часть/весь М-изомер не будет превращен в Р-изомер. Преимущественная кристаллизация может происходить в том же реакторе, что и эпимеризация, или, что наиболее эффективно, эти два процесса могут быть пространственно разделены (в соединенных резервуарах с мешалкой или в резервуарах с мешалкой, соединенных с трубчатыми реакторами в петлевой конфигурации), как показано на Фиг. 1.

Растворимость и эпимеризация

[00143] Был проведен широкий скрининг растворителей среди стандартных органических растворителей (как смешивающихся с водой, так и несмешивающихся растворителей) для определения кинетики эпимеризации, и основные результаты представлены в таблице 1, в которой показан барьер энергии вращения, ΔG , (кДж/моль) для эпимеризации формулы (II) и период полураспада, $t_{1/2}$, при 20 °С, 85 °С, 100 °С и 120 °С в различных растворителях и их водных смесях.

Таблица 1

Растворитель	ΔG (кДж/моль)	$t_{1/2}$ при 20 °С (лет)	$t_{1/2}$ при 85 °С (мин)	$t_{1/2}$ при 100 °С (мин)	$t_{1/2}$ при 120 °С (мин)
3-метил-1-бутанол	118,8	3	164	32	4
1-бутанол	119,2	3	189	36	5
2-бутанол	119,4	3	199	38	5
2-МеТГФ	119,4	3	203	39	5
МІВК	119,4	3	203	39	5
ЕА	119,6	4	217	41	6

Растворитель	ΔG (кДж/моль)	t _{1/2} при 20 °С (лет)	t _{1/2} при 85 °С (мин)	t _{1/2} при 100 °С (мин)	t _{1/2} при 120 °С (мин)
3-метил-1-бутанол/вода 91/9 масс./масс. %	119,7	4	224	43	6
1-бутанол/вода 85/15 масс./масс. %	120,0	4	248	47	6
1-пропанол	120,1	4	252	48	6
IPAc	120,2	5	260	49	7
2-бутанол/вода 70/30 масс./масс. %	120,4	5	285	54	7
МЕК	120,5	5	291	55	7
1-пропанол/вода 80/20 масс./масс. %	120,6	6	301	57	7
1-пропанол/вода 67/33 масс./масс. %	120,7	6	312	59	8
IPA	120,8	6	324	61	8
Пропиленкарбонат	120,9	6	335	63	8
пропиленкарбонат/вода 93/7 масс./масс. %	121,1	7	360	67	9
1-пропанол/вода 50/50 масс./масс. %	121,2	7	369	69	9
EtOH	121,3	7	381	71	9
1-пропанол/вода 33/67 масс./масс. %	121,7	9	439	82	11
Ацетонитрил	122,0	10	473	88	11
Толуол	125,6	43	1618	285	34

[00144] Параллельно с этим обширный анализ растворимости и формы изомеров Р и М в растворителях показал, что во многих системах растворителей существует существенная разница в растворимости между формами Р и М (таблица 2, в которой приведены растворимости форм Р и М формулы (II) при 10 °С, 25 °С и 50 °С в различных системах растворителей и их водных смесях). В нескольких композициях растворителей (например, 1-пропанол/вода) разница растворимости составляет более 10 раз. Кроме того, эта разница в растворимости может быть настроена путем изменения соотношения 1-пропанол/вода. Следовательно, М-форма может быть эффективно преобразована, даже начиная со смеси с диастереомерным соотношением 1 : 1.

Таблица 2

Растворимость в растворе мг/мл	10 °С		25 °С		50 °С	
	Р-форма	М-форма	Р-форма	М-форма	Р-форма	М-форма
1-Пропанол	206,8	500,4	197,2	265,4	255,0	два слоя
1-пропанол/вода (20/80 масс./масс. %)	0,2	4,2	0,4	3,7	0,5	4,9
1-пропанол/вода (33/67 масс./масс. %)	2,2	два слоя	1,9	39,9	1,8	285,9
1-пропанол/вода (50/50 масс./масс. %)	8,1	два слоя	8,5	187,5	15,6*	276,3
1-пропанол/вода (67/33 масс./масс. %)	18,0	341,7	20,8	336,5	20,3*	363,3
1-пропанол/вода (80/20 масс./масс. %)	24,8	394,0	26,3	386,8	32,3*	394,5
Пропиленкарбонат	55,8	163,1	50,1	73,7	97,3	107,0*
Пропиленкарбонат/вода (93/7 масс./масс. %)	10,9	129,8	9,0	123,9	8,6	106,5
1-бутанол	137,3	397,5*	132,8	266,2	197,6	444,7
Изобутанол	105,8	272,5*	102,2	238,0	134,3	389,4
1-бутанол/вода (~ 6/94 масс./масс. %)	0,01	0,2	0,01	0,3	несмешивающийся	несмешивающийся
1-бутанол/вода (~ 80/20 масс./масс. %)	18,2	346,6	20,7	334,0	несмешивающийся	несмешивающийся
Изобутанол /вода (~ 8/92 масс./масс. %)	0,1	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1
2-бутанол/вода (~ 17/83 масс./масс. %)	0,5	2,5	0,3	1,7	0,2	0,2
Изопропанол/вода (~ 16/84 масс./масс. %)	0,1	0,6	0,2	0,6	0,3	4,0
Изопропанол/вода (~ 28/72 масс./масс. %)	0,4	3,0	0,7	4,6	1,1	10,0
Изопропанол/вода (~ 44/56 масс./масс. %)	2,0	31,0	3,0	31,0	2,0	> 200
Изопропанол/вода (~ 61/39 масс./масс. %)	4,0	126,0	6,0	109,0	4,0	> 200

* изменение формы наблюдалось после 24-часового уравнивания.

Протокол CIDT в смеси растворителей 1-пропанол/вода

Фаза 1. Растворение и эпитимеризация неочищенной смеси

[00145] Во время этой фазы неочищенную смесь Р/М **изомеров** (с любым диастереомерным соотношением) растворяют в 1-пропаноле с получением
5 однородного раствора. Затем смесь нагревают до соответствующей температуры и выдерживают в течение соответствующего количества времени, чтобы обеспечить полную эпитимеризацию (соотношение Р/М 1/1).

Подробные стадии процесса:

- 1) Загружают 1 кг неочищенного Р- или М-изомера или их смеси (чистота
10 используемого неочищенного продукта $\approx 92,2$ масс. %, если используется продукт другого качества, значения корректируют соответствующим образом).
- 2) Добавляют 2,49 л/кг 1-пропанола.
- 3) Начинают перемешивание при 300 об/мин.
- 4) Нагревают до 95 °С (все твердые вещества растворяются до достижения 95 °С).
- 15 5) Ожидают 10 часов для полной эпитимеризации.
- 6) Охлаждают до 25 °С.

Берут жидк. пробу для подтверждения полной эпитимеризации → ЖХ для определения диастереомерного соотношения.

[00146] В случае использования неочищенного раствора выполняют смену
20 растворителя на 1-пропанол. Если неочищенный материал уже представляет собой смесь Р/М с соотношением 1/1, нет необходимости выдерживать 10 часов. Следовательно, время выдержки может быть адаптировано для обеспечения полного растворения (гомогенная смесь).

Фаза 2. Предпочтительная кристаллизация Р-изомера с затравкой

[00147] На этой стадии в смеси изомеров Р/М (соотношение 1/1) создают
25 перенасыщение за счет добавления воды и вводят затравку Р-изомером для начала преимущественной кристаллизации этого изомера. Однако даже в отсутствие затравки происходит преимущественная кристаллизация Р-изомера, а М-изомер остается в растворе.

30 Подробные стадии процесса:

- 1) Добавляют 0,5 л/кг воды.
- 2) Проводят затравку 0,01 кг/кг чистого Р-изомера (дигидрат).
- 3) Выдерживают 5 ч (созревание затравки)

- 4) Добавляют 1,5 л/кг воды через 3 часа.
- 5) Охлаждают до 10 °С со скоростью 0,2 °С/мин.
- 6) Оставляют на ночь для полной десатурации.

5 Берут жидк. пробу для подтверждения предпочтительной кристаллизации Р-изомера → ЖХ для концентрации Р и М.

Фаза 3. Связанная кристаллизация/этимеризация в проточном реакторе

10 [00148] На этой стадии маточный раствор, обогащенный М-изомером, непрерывно фильтруют из суспензии и перекачивают в трубчатый реактор, работающий при более высокой температуре, чтобы обеспечить конверсию в желаемый Р-изомер. Преобразованный маточный раствор затем возвращают в кристаллизатор для обеспечения дополнительной кристаллизации Р-изомера.

Подробные стадии процесса:

15 1) Начинают рециркуляцию маточного раствора через нагреваемый трубчатый циклический реактор.

Параметры:

- a. Встроенный фильтр (входной фильтр KIMBLE 2 мкм Ultra-Ware SS)
- b. Рубашка циклического реактора: T = 120 °С
- c. Скорость потока = 0,055 л/кг мин
- d. Объем нагреваемой трубной части ≈ 0,776 л/кг
- e. продолжительность пребывания ≈ 14 мин

20 2) Продолжают рециркуляцию в течение 30 часов.

3) Добавляют 2,66 л/кг воды через 10 часов при рециркуляции (увеличивают скорость перемешивания до 550 об/мин для шкалы EMAX 102 в середине процесса дозирования воды).

25 4) Ожидают 24 часа во время рециркуляции.

5) Возвращают всю жидкость в кристаллизатор и останавливают рециркуляцию.

Через некоторое время берут жидк. пробу для отслеживания процесса → ЖХ для определения концентрации Р и М.

Фаза 4. Выделение продукта

30 [00149] Во время этой фазы продукт выделяют из суспензии путем фильтрации, проводят промывку с последующей увлажненной сушкой.

Подробные стадии процесса:

- 1) Отфильтровывают твердые частицы.
- 2) Твердые частицы промывают дважды, используя каждый раз 0,7 л/кг 1-пропанола/воды в соотношении 30/70 масс./масс. %.
- 5 3) Сушат твердые частицы в вакууме при 40 °С в увлажненных условиях в течение 24 часов.

Выход кристаллов 86% / чистота \approx (99/1 Р/М).

[00150] На Фиг. 2 показана типичная эволюция концентраций Р- и М-изомеров в жидкости во время рециркуляции в циклическом реакторе в системе 1-пропанол/вода.

10 *Протокол CIDT в смеси растворителей пропиленкарбонат/вода*

Фаза 1. Растворение и эпимеризация неочищенной смеси

- [00151]** Во время этой фазы неочищенную смесь Р/М изомеров (с любым диастереомерным соотношением) растворяют в пропиленкарбонате с получением однородного раствора. Затем смесь нагревают до соответствующей температуры и
- 15 выдерживают в течение соответствующего количества времени, чтобы обеспечить полную эпимеризацию (соотношение Р/М 1/1).

Подробные стадии процесса:

- 1) Загружают 1 кг неочищенного Р- или М-изомера или их смеси (чистота используемого неочищенного продукта \approx 92,2 масс. %, если используется продукт другого качества, значения корректируют соответствующим образом).
- 2) Добавляют 4,7 л/кг пропиленкарбоната.
- 3) Начинают перемешивание при 350 об/мин (на ЕМАХ 102, регулируют соответствующим образом в соответствии с настройками/шкалой)
- 4) Нагревают до 100 °С (все твердые вещества растворяются до достижения
- 25 100 °С).
- 5) Ожидают 6 часов для полной эпимеризации.
- 6) Охлаждают до 80 °С.

Берут жидк. пробу для подтверждения полной эпимеризации \rightarrow ЖХ для определения диастереомерного соотношения.

Фаза 2. Предпочтительная кристаллизация Р-изомера

[00152] На этой стадии в смеси изомеров Р/М (соотношение 1/1) создают перенасыщение за счет добавления воды, и происходит преимущественная кристаллизация Р-изомера.

5 Подробные стадии процесса:

- 1) Добавляют 0,42 л/кг воды.
- 2) Охлаждают до 25 °С в течение 4 ч.
- 3) Выдерживают 5 часов.

Берут жидк. пробу для подтверждения предпочтительной кристаллизации Р-изомера →

10 ЖХ для концентрации Р и М.

Фаза 3. Связанная кристаллизация/этимеризация в проточном реакторе

[00153] На этой стадии маточный раствор, обогащенный М-изомером, непрерывно фильтруют из суспензии и перекачивают в трубчатый реактор, работающий при более высокой температуре, чтобы обеспечить конверсию в желаемый Р-изомер. Преобразованный маточный раствор затем возвращают в кристаллизатор для обеспечения дополнительной кристаллизации Р-изомера.

15

Подробные стадии процесса:

- 1) Начинают рециркуляцию маточного раствора через нагреваемый трубчатый циклический реактор.

20 Параметры для настройки JNJ:

- a. Встроенный фильтр (входной фильтр KIMBLE 2 мкм Ultra-Ware SS)
- b. Рубашка циклического реактора: T = 130 °С
- c. скорость потока = 0,055 л/кг мин
- d. Объем нагреваемой трубной части ≈ 0,776 л/кг
- e. продолжительность пребывания ≈ 14 мин

25

- 2) Продолжают рециркуляцию в течение **52 часов**.

- 3) Возвращают всю жидкость в кристаллизатор и останавливают рециркуляцию.

Берут жидк. пробу для отслеживания процесса → ЖХ для определения концентрации Р и М. При обеих концентрациях < 1 масс. % процесс может быть остановлен.

Фаза 4. Выделение продукта

[00154] Во время этой фазы продукт выделяют из суспензии путем фильтрации, проводят промывку с последующей увлажненной сушкой.

Подробные стадии процесса:

- 5 1) Отфильтровывают твердые частицы.
 2) Твердые частицы промывают дважды, используя каждый раз 0,75 л/кг пропиленкарбоната/воды в соотношении 93/7 масс./масс. %.
 3) Сушат твердые частицы в вакууме при 45 °С в увлажненных условиях в течение 24 часов.
- 10 Выход кристаллов ≈ 83% / чистота ≈ (99/1 Р/М).

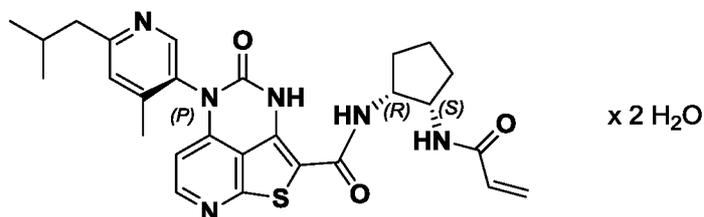
[00155] На Фиг. 3 показана типичная эволюция концентраций Р- и М-изомеров в жидкости во время рециркуляции в циклическом реакторе в системе пропиленкарбонат/вода.

Серийный протокол CIDT

- 15 [00156] В колбу к смеси IPA/вода 2/1 (25 мл) добавляли 5,0 г Р/М в соотношении 1 : 1. Смесь нагревали до 80 °С в течение 1 ч, затем охлаждали до 50 °С. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 54 часов. Затем смесь охлаждали до 10 °С. Выход *in-situ* составлял 60% Р (и 40% М). Суспензию фильтровали с получением Р в виде белого твердого вещества (2,7 г, аналитический выход 88,9%, выход 48%).

20

Пример 20. ЯМР дигидрата N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (формула P-(II))



Дигидрат формулы P-(II)

- 25 [00157] Ниже приведены спектры ЯМР материала, полученного в примере 11.
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆): δ 10,1 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,33 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,22 (дд, J = 6,8, 16,8 Гц, 1H),

6,11 (дд, $J = 2,4, 17,2$ Гц, 1H), 5,94 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,57 (дд, $J = 2, 10$ Гц, 1H), 4,32 (м, 2H), 2,65 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,13 (м, 4H), 2,10-1,4 (м, 6H), 0,93 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H).

Пример 21. Исследования SAR

[00158] Первоначальные взаимосвязи «структура-активность» для новой серии ингибиторов ВТК, иллюстрируемых соединением А (таблица 3), определены ранее (Tichenor, et al., *ACS Med. Chem. Lett.* 2021, 12, 782-790) с акриламидным электрофилом, предназначенным для вступления в ковалентную связь с Cys481. Несмотря на мощное ковалентное ингибирование *in vitro* и *in vivo*, возможности разработки соединения А были ограничены низкой растворимостью в воде и низкой пероральной биодоступностью (< 1%) при приеме в виде кристаллической суспензии, что препятствовало его разработке в качестве терапевтического агента. Поэтому последующая оптимизация соединения А была направлена на повышение растворимости в воде и пероральной биодоступности твердых составов, пригодных для доклинической оценки переносимости и проведения клинических испытаний на людях. Разработка взаимосвязи «структура-активность» проводилась путем определения нековалентной аффинности каждого ингибитора для ВТК (K_I) и константы скорости необратимого образования ковалентной связи первого порядка (k_{inact}). Для оценки эффективности ковалентного ингибитора используется соотношение константы скорости второго порядка k_{inact}/K_I , поскольку она не зависит от времени инкубации и концентрации субстрата (Copeland, R. A. Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery : a Guide for Medicinal Chemists and Pharmacologists; 2nd ed.; Wiley: Hoboken, N.J., 2013).



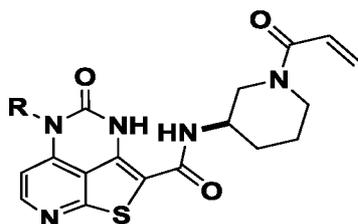
Таблица 3

Параметр	Значение ^a
K_i (мкМ)	$0,0288 \pm 0,0210$
k_{inact} (с ⁻¹)	$0,000346 \pm 0,000025$
k_{inact}/K_i (М ⁻¹ с ⁻¹)	$15\ 900 \pm 11\ 000$

cLogP	4,5
растворимость pH 2/7 (мкМ)	< 4/< 4
Крыса %F (20% раствор HP-β-CD)	29,7%
Крыса %F (1 г/кг, кристаллическая суспензия)	< 1%
Микросомы печени T _{1/2} (мин)	23/40
^a Каждое значение k _{inact} и K _I получали из среднего значения двух независимых определений (± SD)	

[00159] Первоначальный набор аналогов был **разработан** для снижения липофильности путем проведения сканирования азота на проксимальном фениле справа (таблица 4) при сохранении трициклического ядра и акриламида. По сравнению с высокоэффективным производным фенила 2 ($k_{inact}/K_I = 13\ 832\ c^{-1}$) пиридинные изомеры С и D придавали умеренно повышенную растворимость в воде, но 20-кратную потерю активности ВТК. Включение *орто*-метильной группы в основной гетероцикл (5–10) ограничивает вращение вокруг N-арильной связи с получением пары стабильных атропоизомеров (Tichenor, et al., *ACS Med. Chem. Lett.* 2021, 12, 782-790). Включение *орто*-метила в примеры С и D увеличивало активность ВТК путем улучшения соотношения ВТК k_{inact}/K_I до 16 раз (соединение F) путем увеличения обратимой аффинности связывания K_I (0,0276 μM), в то время как константа скорости первого порядка для образования ковалентной связи k_{inact} ($0,000352 \pm 6e^{-05}\ c^{-1}$) оставалась неизменной для всей серии. 4-метилпиридиловое соединение F поддерживало активность ВТК, которая была сопоставима с активностью соединения А со сниженным cLogP, хотя и со стойкой низкой растворимостью в воде и метаболической нестабильностью.

Таблица 4. Внедрение модификаций «заднего кармана» для повышения растворимости в воде



Соединение	R =	$k_{\text{inact}},^a \text{ c}^{-1}$	$K_I,^a \text{ мкМ}$	$k_{\text{inact}}/K_I,^a \text{ M}^{-1}\text{c}^{-1}$	cLogP	Микросомы печени человека $T_{1/2}$, мин	Растворимость pH 2/7, мкМ
B		$0,000390 \pm 0,00011$	$0,0320 \pm 0,020$	13800 ± 5200	4,3	< 4	< 4/< 4
C		$0,000303 \pm 2,5e^{-05}$	$0,456 \pm 0,007$	664 ± 44	3,8	< 4	10/9
D		$0,000278 \pm 0$	$0,354 \pm 0,029$	786 ± 63	3,4	6	18/4
E^b		$0,000333 \pm 5,3e^{-05}$	$0,0699 \pm 0,0002$	4770 ± 7450	4,2	4	16/9
F^b		$0,000352 \pm 6e^{-05}$	$0,0276 \pm 0,0083$	13000 ± 1700	3,9	5	15/7
G^b		$0,000307 \pm 3,6e^{-05}$	$0,0222 \pm 0,0033$	13800 ± 430	3,9	< 4	15/< 4
H^b		$0,000316 \pm 3,4e^{-05}$	$0,064 \pm 0,014$	5000 ± 560	3,4	< 4	10/4
I^b		$0,000345 \pm 1,2e^{-05}$	$0,208 \pm 0,015$	1660 ± 62	3,3	19	119/68
J^b		$0,000319 \pm 5e^{-06}$	$0,145 \pm 0,020$	2225 ± 272	3,6	6	350/23

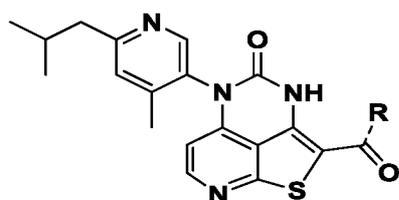
^a Каждое значение k_{inact} и K_I получали из среднего значения 2 независимых определений (\pm SD).
^b Данные соответствуют более сильному атропоизомеру

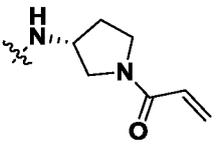
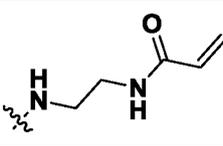
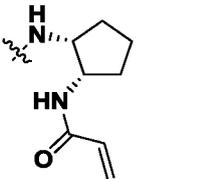
[00160] Последующие аналоги были направлены на замену дистального ароматического кольца алифатическими заместителями с меньшей молекулярной массой для снижения липофильности и увеличения доли sp^3 -гибридизированных атомов углерода (соединение B, $F_{sp^3} = 13\%$). Циклопентилокси-заместитель в соединении G продемонстрировал эквивалентную активность в сравнении с фенокси-

производным F, но поскольку алкокси-заместитель был дополнительно усечен итеративно меньшими алкокси-группами (примеры H–J) с соответствующим снижением cLogP, соответствующие значения ВТК $k_{\text{inact}}/K_{\text{I}}$ снизились до 8 раз для соединения I ($1663 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) по сравнению с соединением В с сопутствующим
5 улучшением микросомальной стабильности и растворимости в воде с рН, равным 2 и 7. Замена кислородного соединения углеродом, как в производном изобутила J, дополнительно улучшила растворимость в воде до рН 2 и 7 ($350/23 \text{ }\mu\text{M}$) с умеренным улучшением активности по сравнению с соединением I. Улучшенный профиль соединения I соответствовал увеличению Fsp^3 (32%) и снижению cLogP (3,6) по
10 сравнению с соединением В. В соответствии с тенденциями SAR в таблице 4, нековалентный компонент аффинности связывания K_{I} оказал наибольшее влияние на различия в активности ингибитора, в то время как значения k_{inact} варьировались менее чем в 2 раза в структурно разнообразном наборе примеров.

[00161] Дальнейшая оптимизация J была предпринята с целью определения
15 оптимальной длины линкера для позиционирования акриламида для связывания и вовлечения Cys481 в образование ковалентной связи (таблица 5). K_{I} ВТК оказалась чувствительной к длине и ориентации линкера. Замена аминопиперидина в J аминопирролидином (К) или этилендиамином (L) вызывала снижение активности приблизительно в 20 раз за счет снижения K_{I} до микромолярных уровней (2,55, 2,43
20 соответственно). Однако улучшенная микросомальная стабильность К и L относительно J оправдывала дополнительное исследование линкера. Линкер на основе *цис*-циклопентилдиамина (М) обеспечивал значительно улучшенную эффективность по сравнению с другими линкерами (10, 11, 12) и повышенную микросомальную стабильность по сравнению с производным пиперидина J (38 мин по сравнению с 6
25 мин). Соединение М также поддерживало высокую растворимость рН 2 и измеримую растворимость рН 7, что делало его привлекательным кандидатом для изучения *in vivo*.

Таблица 5. Оптимизация диаминовых акриламидных линкеров



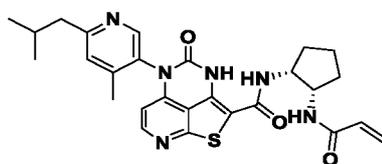
Соединение	R =	$k_{\text{inact}}^a \text{ с}^{-1}$	$K_I^a \text{ мкМ}$	$k_{\text{inact}}/K_I^a \text{ М}^{-1}\text{с}^{-1}$	cLogP	Микросомы печени человека $T_{1/2}$, мин	Растворимость pH 2/7, мкМ
K^b		$0,000255 \pm 1.0 \cdot 10^{-05}$	$2,55 \pm 0,21$	$98,5 \pm 12$	3,1	53	> 400/172
L^b		$0,000317 \pm 5.5 \cdot 10^{-05}$	$2,43 \pm 0,45$	131 ± 2	2,7	27	> 400/220
M^b		$0,000348 \pm 1.9 \cdot 10^{-05}$	$0,0485 \pm 0,0029$	7290 ± 590	3,5	38	320/7

^a Каждое значение k_{inact} и K_I получали из среднего значения 2 независимых определений (\pm SD).

^b Данные соответствуют более сильному атропоизомеру.

5 **[00162]** По сравнению с эталонным соединением серии А соединение М характеризуется сниженной липофильностью и повышенной F_{sp}^3 (32%), что соответствует повышенной водной растворимости pH 2 и 7 при сохранении эквивалентной активности при подавлении индуцированной анти-IgM активации В-клеток в цельной крови человека (таблица 6). Активность соединения М оценивали при
10 анализе цельной крови крыс и человека с использованием стимуляции анти-IgD и анти-IgM соответственно, для запуска активации В-клеток с помощью В-клеточного рецептора. В то время как соединение М демонстрирует сниженную активность в анализе спленоцитов CD69 мыши, соединение М в 3 раза более эффективно в цельной крови крыс и эквипотентно в активности цельной крови человека по сравнению с
15 соединением А. Активность соединения М в цельной крови крыс может быть отнесена к 6–10-кратному увеличению свободной фракции.

Таблица 6. Профиль соединения М (соединение формулы II)



Параметр	Пр. 13	Пр. 1
растворимость рН 2/7, мкМ	320/7	< 4/< 4
Клетка CD69 мыши, мкМ	0,099 ± 0,068	0,011 ± 0041
Цельная кровь крысы IC ₅₀ , мкМ	0,041 ± 0,012	0,13 ± 0,011
IC ₅₀ цельной крови человека, мкМ	0,089 ± 0,012	0,084 ± 0,039
РРВ % свободный (человек/крыса/собака/яванская макака)	3,1/3,7/6,3/3,2	0,16/0,47/0,12/0,25

Пример 22. XRPD-анализ кристаллической формы В дигидрата формулы P-(II)

- 5 **[00163]** Анализ посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) выполняли на рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker D8 Advance. Соединение наносили на монокристаллическую кремниевую пластину и перед испытанием использовали бумагу для взвешивания и небольшое давление для получения плоской и однородной поверхности. Подробная информация о способе
- 10 XRPD, используемом в испытаниях, приведена в таблице 7.

Таблица 7. Параметры XRPD

Пробирка (-ки)	Cu/K-Alpha1 ($\lambda=1,54056 \text{ \AA}$)
Напряжение (кВ)	40
Ток (мА)	40
Траектория первичного луча	радиус 280
TubeMount	Трубка
Twin_Primary	Моторизованная прорезь
SlitMount	Без прорези 10,5 [мм]
SollerMount (град.)	Аксиальный Soller 2.5

Траектория вторичного луча радиус 280	
LYNXEYE_XE_T	LYNXEYE_XE_T (режим 1D)
Детектор OpticsMount 2 (град.)	Soller_25 2.5
Детектор OpticsMount1	Slit_open_1 18[мм]
SollerMount (град)	Отклонение 0
SlitMount	Без прорези 10,5 [мм]
Twin_Secondary	Моторизованная прорезь
Пробоотборная стадия	1
АВТООБМЕННИК	AirScatter
Параметры сканирования	
Тип сканирования	Согласованное 2Theta/Theta
Режим сканирования	Непрерывный PSD быстрый
Вращение	60 об./мин.
2 тета (град.)	3–50

[00164] Спектры XRPD показаны на Фиг. 4 и со значительными пиками, d-расстоянием и их интенсивностями показаны в таблице 8.

5 Таблица 8. Пики XRPD

Угол	Значение d	Чистая интенсивность	Брутто-интенсивность	Rel. Интенсивность	С. Размер	h.k.l
5,599°	15,77075 Å	3344,64	3462,63	100,0%		h/π
10,770°	8,20788 Å	83,5413	224,146	2,5%		h/π
11,135°	7,93955 Å	1552,24	1702,19	46,4%		h/π
12,134°	7,28835 Å	1185,29	1350,81	35,4%		h/π
13,637°	6,48800 Å	768,502	934,228	23,0%		h/π
15,515°	5,70690 Å	257,128	415,515	7,7%		h/π
16,751°	5,28831 Å	307,000	465,275	9,2%		h/π
17,115°	5,17655 Å	285,907	449,158	8,5%		h/π
17,640°	5,02383 Å	602,749	769,733	18,0%		h/π
18,012°	4,92085 Å	165,992	333,173	5,0%		h/π

Угол	Значение d	Чистая интенсивность	Брутто- интенсивность	Rel. Интенсивность	С. Размер	h.k.l
19,065°	4,65126 Å	1017,82	1183,58	30,4%		h/π
19,929°	4,45156 Å	335,459	509,840	10,0%		h/π
20,426°	4,34442 Å	2733,66	2914,14	81,7%		h/π
21,013°	4,22436 Å	609,635	792,650	18,2%		h/π
21,981°	4,04053 Å	490,786	681,079	14,7%		h/π
22,328°	3,97840 Å	628,355	821,098	18,8%		h/π
23,187°	3,83294 Å	1177,32	1372,43	35,2%		h/π
24,017°	3,70231 Å	324,206	521,006	9,7%		h/π
24,665°	3,60659 Å	1706,96	1904,61	51,0%		h/π
26,058°	3,41680 Å	356,474	544,423	10,7%		h/π
26,373°	3,37670 Å	1523,38	1708,15	45,5%		h/π
27,538°	3,23641 Å	525,178	706,431	15,7%		h/π
28,252°	3,15627 Å	541,798	730,277	162%		h/π
28,887°	3,08826 Å	237,005	425,617	7,1%		h/π
29,223°	3,05354 Å	249,312	435,598	7,5%		h/π
29,824°	2,99342 Å	293,183	474,249	8,8%		h/π
30,316°	2,94595 Å	907,731	1082,81	27,1%		h/π
31,139°	2,86994 Å	115,840	275,285	3,5%		h/π
32,514°	2,75163 Å	352,999	505,336	10,6%		h/π
33,363°	2,68347 Å	38,1570	207,750	11%		h/π
33,777°	2,65156 Å	88,1453	262,297	2,6%		h/π
34,057°	2,63040 Å	276,376	452,189	8,3%		h/π
34,575°	2,59214 Å	234,396	410,236	7,0%		h/π
35,545°	2,52361 Å	397,811	575,093	11,9%		h/π
36,338°	2,47035 Å	89,3288	273,685	27%		h/π
36,692°	2,44731 Å	80,1799	267,389	2,4%		h/π
37,161°	2,41752 Å	174,623	362,774	5,2%		h/π
37,964°	2,36817 Å	228,818	411,070	6,8%		h/π
38,228°	2,35242 Å	97,3911	275,630	2,9%		h/π
39,707°	2,26816 Å	219,149	380,761	6,6%		h/π
40,749°	2,21254 Å	69,2190	243,806	2,1%		h/π
41,497°	2,17436 Å	127,204	318,675	3,8%		h/π
41,982°	2,15037 Å	73,9256	271,939	2,2%		h/π
42,218°	2,13887 Å	187,440	387,389	5,6%		h/π
42,946°	2,10428 Å	121,873	322,626	3,6%		h/π
44,173°	2,04866 Å	88,0773	288,021	2,6%		h/π
44,771°	2,02264 Å	101,915	303,899	3,0%		h/π

Угол	Значение d	Чистая интенсивность	Брутто-интенсивность	Rel. Интенсивность	С. Размер	h.k.l
45,529°	1,99073 Å	58,4160	259,184	1,7%		h/п
47,032°	1,93053 Å	67,9829	265,831	2,0%		h/п
47,261°	1,92173 Å	111,501	312,671	3,3%		h/п
47,596°	1,90897 Å	57,4924	262,147	1,7%		h/п
48,056°	1,89178 Å	193,417	400,161	5,8%		h/п
49,792°	1,82982 Å	67,4505	286,327	2,0%		h/п

Пример 23. IR-анализ кристаллической формы В дигидрата формулы P-(II)

5 [00165] Анализ ИК-спектра проводили на ИК-спектрометре Thermo Nicoletis5 FT-IR с дополнительным оборудованием iD7 ATR-Diamond. Соединение помещали в центр поверхности кристалла, а затем вращали кольцо контроля давления до тех пор, пока образец не был плотно прижат к поверхности кристалла, а затем анализировали с использованием способа, показанного в таблице 9. ИК-спектр представлен на Фиг. 5.

Таблица 9. Параметры анализа ИК-спектра

Прибор	ИК-спектрометр Thermo Nicoletis5 FT-IR
Дополнительное	iD7 ATR-Diamond
Число сканирований	32
Разрешение	4
Отсек для образцов	Основные
Детектор	DTGS KBr
Расщепитель пучка	KBr
Источник	ИК
Дополнительное	ID7
Окно	Алмаз
Рекомендуемый	4000–525 см ⁻¹
Коэффициент	1,0
Оптическая скорость	0,4747
Апертура	100

10 Пример 24. ДСК-анализ кристаллической формы В дигидрата формулы P-(II)

Испытание со стандартным тиглем

15 [00166] Дифференциальную сканирующую калориметрию проводили на дифференциальном сканирующем калориметре TA Instruments Discovery DSC-2500, оснащенный блоком охлаждения RCS. Переносят ~ 3,4 мг соединения в стандартный алюминиевый тигель для образцов от TA Instruments. Закрывают тигель для образцов

стандартной крышкой и записывают кривую ДСК. Параметры анализа ДСК с использованием стандартного тигля представлены в таблице 10.

Таблица 10. Параметры анализа ДСК с использованием стандартного тигля

Начальная температура	30 °С
Скорость нагрева	10 °С/мин
Конечная температура	280 °С
Расход азота	50 мл/мин.

5 [00167] Кривая ДСК кристаллической формы В дигидрата формулы *P*-(II), протестированная с помощью стандартного тигля ДСК, демонстрирует один широкий эндотермический пик (средняя точка при 137,4 °С с теплотой плавления 219 Дж/г), который обусловлен дегидратацией воды, присутствующей в кристаллической структуре, сопутствующей плавлению дегидратированной структуры (Фиг. 6).

10 Испытание с герметично закрытым тиглем Tzero

[00168] Дифференциальную сканирующую калориметрию проводили на дифференциальном сканирующем калориметре TA Instruments Discovery DSC-2500, оснащенный блоком охлаждения RCS. Переносят ~ 1,6 мг соединения в алюминиевый тигель для образцов Tzero от TA Instruments. Закрывают тигель для образцов крышкой Tzero (герметично закрывающейся) и записывают кривую ДСК. Параметры анализа ДСК с герметично закрытым тиглем Tzero представлены в таблице 11.

Таблица 11. Параметры анализа ДСК с использованием герметично закрытого тигля Tzero

Начальная	30 °С
Скорость	10 °С/мин
Конечная	280 °С
Расход азота	50 мл/мин.

20 [00169] Кривая ДСК кристаллической формы В гидрата формулы *P*-(II), протестированная с помощью герметично закрытого тигля Tzero, показывает два эндотермических пика, первый эндотермический пик должен представлять собой температуру плавления соединения при 141,8 °С (средняя точка) с теплотой плавления 110 Дж/г, второй эндотермический пик возникает при 155,9 °С (средняя точка) с теплотой плавления 4 Дж/г (Фиг. 7). Вторая эндотермичность не может быть отнесена к
25 определенной форме при определенных условиях измерения.

Пример 25. XRPD-анализ кристаллической формы В дигидрата формулы P-(II)

[00170] Термогравиметрический анализ (ТГА) проводили на термогравиметрическом анализаторе TA Instruments Q5000IR. Около 8,7 мг соединения переносили в стандартный алюминиевый тигель для образцов от TA Instruments после его тарирования и регистрировали кривую ТГА. Параметры тестирования ТГА
5 приведены в таблице 12.

Таблица 12. Параметры ТГА

Начальная	Комнатная температура
Скорость	20 °C/мин
Коэффициент	4 (HiRes TGA)
Конечное состояние	350 °C или < 80[(масс./масс.)%]

[00171] Для кристаллической формы В дигидрата формулы P-(II)
10 регистрируют потерю массы 6,5% (два эквивалента воды) в области температур от 35 °C до 142 °C (Фиг. 8).

Пример 26. Барьер вращения соединения формулы (II)

[00172] Барьер энергии вращения атропоизомеров соединения формулы (II) оценивали в соответствии со способом, известным в данной области. Барьер вращения
15 определяли в нескольких растворителях и их водных смесях, и результаты представлены в таблице 13, где было получено среднее значение 120,5 кДж моль⁻¹ или 28,8 ккал моль⁻¹, соответствующее периодам полураспада эпимеризации 63,8 и 4,0 месяца при 20 °C и 37 °C соответственно, с помещением этого соединения в верхний сегмент атропоизомеров класса 2 в соответствии с системами классификации,
20 известными в данной области. На барьер вращения незначительно влияет растворитель и увеличивает его в таком порядке 1-бутанол < 2-бутанол < 1-пропанол < пропиленкарбонат. Кроме того, увеличение количества воды существенно увеличило барьер вращения во всех растворителях с самым высоким значением, полученным в системе 1-пропанол/вода 33/67 масс./масс. %. К сожалению, из-за низкой
25 растворимости в воде соединения формулы (II) исследования эпимеризации не могли быть точно проведены в чистой воде.

Таблица 13. Экспериментально были определены (80–100 °С) барьеры энергии вращения, ΔG_e^\ddagger и периоды полураспада эпимеризации, $t_{1/2}$ для соединения формулы (II) в спиртах, пропиленкарбонате и их различных водных смесях.

Система растворителей	ΔG_e^\ddagger (кДж моль ⁻¹) / (ккал моль ⁻¹)	$t_{1/2}$ при 20 °С / 37 °С (месяцы)
1-бутанол	119,2/28,5	37,9/2,5
2-бутанол	119,4/28,5	40,1/2,6
1-бутанол/вода 85/15 масс./масс. %	120,0/28,7	52,6/3,3
1-пропанол	120,1/28,7	53,6/3,4
2-бутанол/вода 70/30 масс./масс. %	120,4/28,8	62,5/3,9
1-пропанол/вода 80/20 масс./масс. %	120,6/28,8	66,8/4,2
1-пропанол/вода 67/33 масс./масс. %	120,7/28,9	69,7/4,4
пропиленкарбонат	120,9/28,9	76,1/4,7
пропиленкарбонат/вода 93/7 масс./масс. %	121,1/29,0	83,2/5,2
1-пропанол/вода 50/50 масс./масс. %	121,2/29,0	85,6/5,3
1-пропанол/вода 33/67 масс./масс. %	121,7/29,1	105,9/6,5
Средн. значение	120,5 ± 0,77 / 28,8 ± 0,19	

5 **[00173]** Обогащенное соединение формулы (II) изомера Р растворили в соответствующем растворителе с получением концентрации ~ 1 масс. % и помещали в стандартный флакон с завинчивающейся крышкой (1,8 мл), снабженный магнитной мешалкой. Затем флакон помещали в нагревательный блок параллельной реакторной

10 температуры (80 °С–100 °С, в зависимости от растворителя). Через заданные промежутки времени небольшие аликвоты образцов отбирали во флакон для ВЭЖХ, разводили, а диастереомерный избыток смеси определяли с помощью аппарата для СВЭЖХ, оснащенного колонкой Acquity UPLC VEN C18 (0,6 мл/мин, градиент 10 мМ

15 ацетата аммония ацетонитрила 95–5 об./об. % и ацетонитрила при 35 °С). Временные точки и соответствующий распад диастереомерного избытка (d.e.) наносили на график

как t против $\ln(1/d. e.)$ для определения константы скорости взаимного преобразования, барьера энергии вращения и периода полураспада эпимеризации при соответствующем растворителе и температуре:

$$\ln\left(\frac{1 + [P]/[M]}{1 - [P]/[M]}\right) = 2k_e t + C = \ln(1/d. e.) \quad (1)$$

$$\Delta G_e^\ddagger = -RT \ln\left(\frac{k_e h}{k_B T}\right) \quad (2)$$

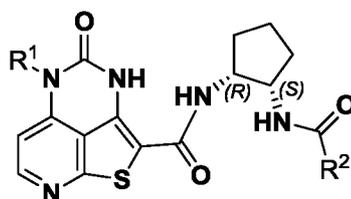
$$t_{1/2} = \ln 2 / 2k_e \quad (3)$$

5 где $[P]$, $[M]$ — концентрации изомеров Р и М соответственно, k_e — константа скорости взаимного преобразования (s^{-1}), ΔG_e^\ddagger — барьер энергии вращения ($kJ \text{ моль}^{-1}$), T — абсолютная температура, k_B , h и R — константы Больцмана, Планка и универсальная газовая константа соответственно и $t_{1/2}$ — период полураспада эпимеризации. Пример
10 обработки данных и процедуры определения для k_e показан на Фиг. 9 для системы пропиленкарбоната при 100 °С.

АСПЕКТЫ

Описание изобретения также направлено на следующие аспекты.

Аспект 1. Способ синтеза соединения формулы (I):

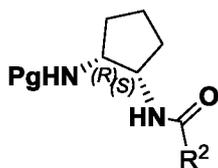


Формула (I)

15 где:

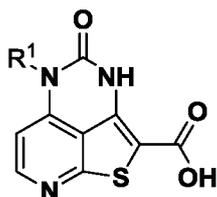
R^1 выбирают из C_{5-10} арила и C_{4-9} гетероарила, где арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из C_{1-6} алкила; и

R^2 выбирают из H, C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкенила;



CMPD-01

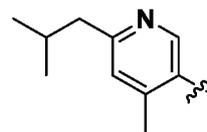
включающему приведение соединения в контакт с кислотой и первым растворителем с последующим приведением в контакт с соединением



CMPD-02

- 5 в присутствии одного или более связующих реагентов, аминного основания и второго растворителя с получением соединения формулы (I).

Аспект 2. Способ по аспекту 1, где R^1 представляет собой C_{4-9} гетероарил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из C_{1-6} алкила.



- 10 Аспект 3. Способ по аспекту 2, где R^1 представляет собой

Аспект 4. Способ по аспекту 1, 2 или 3, где R^2 представляет собой C_{2-6} алкенил.

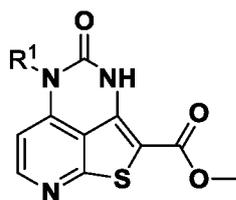
Аспект 5. Способ по аспекту 4, где C_{2-6} алкенил представляет собой .

Аспект 6. Способ по любому из аспектов 1–5, где Pg представляет собой Вос.

Аспект 7. Способ по любому из аспектов 1–6, где кислота представляет собой метансульфоновую кислоту.

- Аспект 8. Способ по любому из аспектов 1–7, где первый растворитель выбирают из дихлорметана (ДХМ), этилацетата (EtOAc), 2-метилтетрагидрофурана (MeTHF), тетрагидрофурана (THF) и ацетонитрила (АН).
- 5 Аспект 9. Способ по аспекту 8, где первый растворитель представляет собой дихлорметан.
- 10 Аспект 10. Способ по любому из аспектов 1–9, где связывающий реагент выбирают из 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI), гидроксibenзотриазола (HOBT), 1-[бис(диметиламино)метилen]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксида гексафторфосфата (HATU), пропилфосфонового ангидрида (ТЗР), 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI), 2-гидроксипиридин-N-оксида (НОРО) и их комбинаций.
- Аспект 11. Способ по аспекту 10, где связывающий реагент представляет собой 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI), гидроксibenзотриазол (HOBT) или их комбинацию.
- 15 Аспект 12. Способ по любому из аспектов 1–11, где аминовое основание выбирают из *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA), триэтиламина, трибутиламина, *N*-метилморфолина и *N*-метилпиперидина.
- Аспект 13. Способ по аспекту 12, где аминовое основание представляет собой *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA).
- 20 Аспект 14. Способ по любому из аспектов 1–13, где второй растворитель выбирают из дихлорметана (ДХМ), этилацетата (EtOAc), 2-метилтетрагидрофурана (MeTHF), тетрагидрофурана (THF) и ацетонитрила (АН).
- Аспект 15. Способ по аспекту 14, где второй растворитель представляет собой дихлорметан.

Аспект 16. Способ по любому из аспектов 1–15, дополнительно включающий



приведение соединения **CMPD-03** в контакт с основанием и солью аммония в растворителе с образованием соединения CMPD-02.

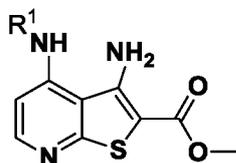
5 Аспект 17. Способ по аспекту 16, где основание, контактирующее с CMPD-03, выбирают из триметилсиланолата калия (TMSOK), гидроксида лития (LiOH) или гидроксида натрия (NaOH).

10 Аспект 18. Способ по аспекту 16 или 17, где соль аммония выбирают из бромида тетрабутиламмония (ТВАВ), гидросульфата тетрабутиламмония, бромида бензилтриметиламмония, хлорида бензилтриметиламмония и аликвата 336.

Аспект 19. Способ по аспекту 18, где соль аммония представляет собой тетрабутиламмония бромид (ТВАВ).

15 Аспект 20. Способ по любому из аспектов 16–19, где растворитель, в котором CMPD-03 превращается в CMPD-02, представляет собой тетрагидрофуран.

Аспект 21. Способ по любому из аспектов 16–20, дополнительно включающий



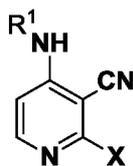
приведение соединения **CMPD-04** в контакт с карбонильным источником и растворителем с образованием соединения CMPD-03.

20 Аспект 22. Способ по аспекту 21, где карбонильный источник выбирают из *N,N'*-карбонилдиимидазола (CDI), фосгена, трифосгена и *N,N'*-дисукцинимидилкарбоната (DSC).

Аспект 23. Способ по аспекту 22, где карбонильный источник представляет собой *N,N'*-карбонилдиимидазол (CDI).

Аспект 24. Способ по аспекту 21, 22 или 23, где растворитель, в котором CMPD-04 превращается в CMPD-03, представляет собой тетрагидрофуран.

5 Аспект 25. Способ по любому из аспектов 21–24, дополнительно включающий



приведение соединения CMPD-05 в контакт с серным реагентом и основанием в растворителе с образованием соединения CMPD-04, где X выбирают из Cl и Br.

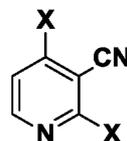
Аспект 26. Способ по аспекту 25, где X представляет собой Cl.

10 Аспект 27. Способ по аспекту 25 или 26, где серный реагент представляет собой 2-меркаптоацетат.

Аспект 28. Способ по аспекту 25, 26 или 27, где основание, контактирующее с CMPD-05, представляет собой NaOMe.

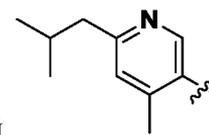
15 Аспект 29. Способ по аспекту 25, 26, 27 или 28, где растворитель, в котором CMPD-05 превращается в CMPD-04, представляет собой метанол.

Аспект 30. Способ по любому из аспектов 25, 26, 27, 28 или 29, дополнительно



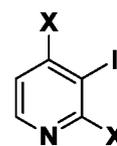
включающий приведение соединения CMPD-06 в контакт с соединением R^1-NH_2 с основанием и аминовым основанием в системе растворителей с образованием соединения CMPD-05.

20 Аспект 31. Способ по аспекту 30, где X представляет собой Cl.



- Аспект 32. Способ по аспекту 30 или 31, где R¹ представляет собой
- Аспект 33. Способ по аспекту 30, 31 или 32, где основание, контактирующее с SMPD-06, представляет собой K₂CO₃.
- 5 Аспект 34. Способ по аспекту 30, 31, 32 или 33, где аминное основание, контактирующее с SMPD-06, представляет собой *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA).
- Аспект 35. Способ по аспекту 30, 31, 32, 33 или 34, где система растворителей, в которой SMPD-06 превращается в SMPD-05, представляет собой толуол/NMP.
- 10 Аспект 36. Способ по аспекту 30, 31, 32, 33, 34 или 35, дополнительно включающий приведение соединения R¹-NO₂ в контакт с источником водорода, катализатором и системой растворителей с образованием соединения R¹-NH₂.
- 15 Аспект 37. Способ по аспекту 36, где источник водорода представляет собой NaBH₄ или H₂.
- Аспект 38. Способ по аспекту 36 или 37, где катализатор выбирают из NiCl₂, Pd/C, Pd(OAc)₂, Pd(OH)₂, Ni Ренея, губчатого Ni, Pt/V/C, Pt/Fe/C, NiBr₂, NiCl₂(DME).
- 20 Аспект 39. Способ по аспекту 38, где катализатор представляет собой NiCl₂ или Pd/C.
- Аспект 40. Способ по аспекту 36, 37, 38 или 39, где систему растворителей, в которой R¹-NO₂ превращается в R¹-NH₂, выбирают из толуола/воды, ксилола, ТГФ, MeТГФ, MeOH, ТГФ/MeOH, толуола/MeOH, MeТГФ/воды и ТГФ/воды.
- 25 Аспект 41. Способ по аспекту 40, где система растворителей, в которой R¹-NO₂ превращается в R¹-NH₂, представляет собой толуол/воду.

Аспект 42. Способ согласно аспекту 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41 или 41,



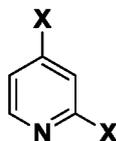
дополнительно включающий приведение соединения **СМРD-07** в контакт с источником циано и растворителем с образованием соединения **СМРD-06**.

5 Аспект 43. Способ по аспекту 42, где X представляет собой Cl.

Аспект 44. Способ по аспекту 42 или 43, где источник циано представляет собой CuCN.

Аспект 45. Способ по аспекту 42, 43 или 44, где растворитель, в котором **СМРD-07** превращается в **СМРD-06**, представляет собой бутиронитрил.

10 Аспект 46. Способ по аспекту 42, 43, 44 или 45, дополнительно включающий



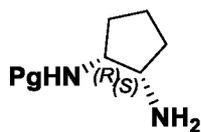
приведение соединения **СМРD-08** в контакт с основанием и электрофильным галогеном в растворителе с образованием соединения **СМРD-07**.

Аспект 47. Способ по аспекту 46, где X представляет собой Cl.

15 Аспект 48. Способ по аспекту 46 или 47, где основание, контактирующее с **СМРD-08**, представляет собой диизопропиламин лития.

Аспект 49. Способ по аспекту 46, 47 или 48, где растворитель, в котором **СМРD-08** превращается в **СМРD-07**, представляет собой тетрагидрофуран.

Аспект 50. Способ по любому из аспектов 1–49, дополнительно включающий



приведение соединения **CMPD-09** в контакт с основанием,  и растворителем с образованием соединения **CMPD-01**.

Аспект 51. Способ по аспекту 50, где R² представляет собой C₂₋₆ алкенил.

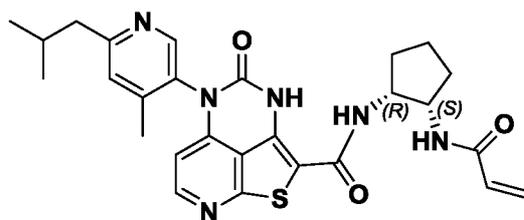
5 Аспект 52. Способ по аспекту 51, где C₂₋₆ алкенил представляет собой .

Аспект 53. Способ по аспекту 50, 51 или 52, где Pg представляет собой Boc.

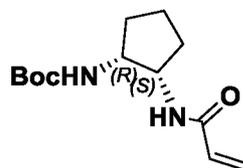
Аспект 54. Способ по аспекту 50, 51, 52 или 53, где основание, контактирующее с **CMPD-09**, представляет собой NaHCO₃.

10 Аспект 55. Способ по аспекту 50, 51, 52, 53 или 54, где растворитель, в котором **CMPD-09** превращается в **CMPD-01**, представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

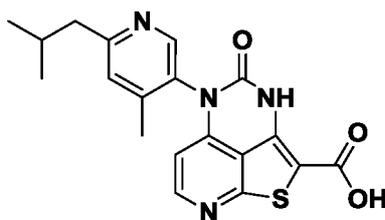
Аспект 56. Способ синтеза соединения формулы (II):



Формула (II)

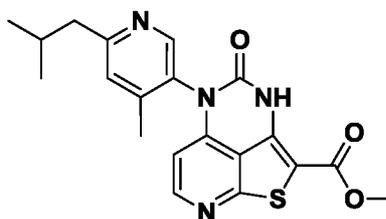


включающий приведение соединения **CMPD-10** в контакт с кислотой и первым растворителем с последующим приведением в



контакт с соединением **CMPD-11** в присутствии одного или более связующих реагентов, аминного основания и второго растворителя с получением соединения формулы (II).

- 5 Аспект 57. Способ по аспекту 56, где кислота представляет собой метансульфоновую кислоту.
- Аспект 58. Способ по аспекту 56 или 57, где первый растворитель представляет собой дихлорметан.
- Аспект 59. Способ по аспекту 56, 57 или 58, где связывающий реагент представляет собой 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI).
- 10 Аспект 60. Способ по аспекту 56, 57, 58 или 59, где аминное основание представляет собой *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA).
- Аспект 61. Способ по аспекту 56, 57, 58, 59 или 60, где второй растворитель представляет собой дихлорметан.
- Аспект 62. Способ по аспекту 56, 57, 58, 59, 60 или 61, дополнительно включающий



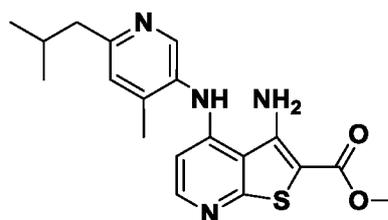
- 15 приведение соединения **CMPD-12** в контакт с основанием и солью аммония в растворителе с образованием соединения **CMPD-11**.

Аспект 63. Способ по аспекту 62, где основание, контактирующее с **CMPD-12**, представляет собой триметилсиланолат калия (TMSOK).

Аспект 64. Способ по аспекту 62 или 63, где соль аммония представляет собой тетрабутиламмония бромид (ТВАВ).

Аспект 65. Способ по аспекту 62, 63 или 64, где растворитель, в котором CMPD-12 превращается в CMPD-11, представляет собой тетрагидрофуран.

5 Аспект 66. Способ по аспекту 62, 63, 64 или 65, дополнительно включающий



приведение соединения

CMPD-13

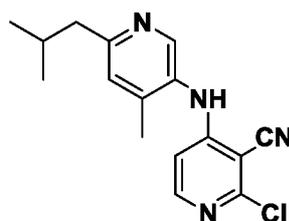
в контакт с

карбонильным источником и растворителем с образованием соединения CMPD-12.

10 Аспект 67. Способ по аспекту 66, где карбонильный источник представляет собой *N,N'*-карбонилдиимидазол (CDI).

Аспект 68. Способ по аспекту 66 или 67, где растворитель, в котором CMPD-13 превращается в CMPD-12, представляет собой тетрагидрофуран.

Аспект 69. Способ по аспекту 66, 67 или 68, дополнительно включающий



приведение соединения

CMPD-14

в контакт с серным

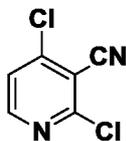
15 реагентом и основанием в растворителе с образованием соединения CMPD-13.

Аспект 70. Способ по аспекту 69, где серный реагент представляет собой 2-меркаптоацетат.

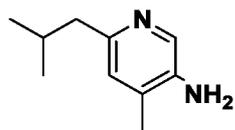
20 Аспект 71. Способ по аспекту 69 или 70, где основание, контактирующее с CMPD-14, представляет собой NaOMe.

Аспект 72. Способ по аспекту 69, 70 или 71, где растворитель, в котором CMPD-14 превращается в CMPD-13, представляет собой метанол.

Аспект 73. Способ по аспекту 69, 70, 71 и 72, дополнительно включающий



приведение соединения **CMPD-15** в контакт с соединением



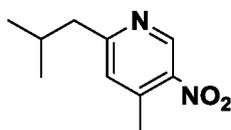
5 **CMPD-16** с основанием и аминовым основанием в системе растворителей с образованием соединения CMPD-14.

Аспект 74. Способ по аспекту 73, где основание, контактирующее с CMPD-15 и CMPD-16, представляет собой K_2CO_3 .

10 Аспект 75. Способ по аспекту 73 или 74, где аминовое основание, контактирующее с CMPD-15 и CMPD-16, представляет собой *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA).

Аспект 76. Способ по аспекту 73, 74 или 75, где система растворителей, в которой CMPD-15 и CMPD-16 превращаются в CMPD-14, представляет собой толуол/NMP.

15 Аспект 77. Способ по аспекту 73, 74, 75 или 76, дополнительно включающий



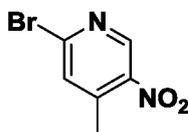
приведение соединения **CMPD-17** в контакт с источником гидрида, катализатором и системой растворителей с образованием соединения CMPD-16.

Аспект 78. Способ по аспекту 77, где источник гидрида представляет собой $NaBH_4$.

20 Аспект 79. Способ по аспекту 77 или 78, где катализатор представляет собой $NiCl_2$.

Аспект 80. Способ по аспекту 77, 78 или 79, где система растворителей, в которой SMPD-17 превращается в SMPD-14, представляет собой толуол/воду.

Аспект 81. Способ по аспекту 77, 78, 79 или 80, дополнительно включающий



5 приведение соединения **SMPD-21** в контакт с катализатором, фосфорным реагентом, борным реагентом, первым основанием, вторым основанием и системой растворителей с образованием соединения SMPD-17.

Аспект 82. Способ по аспекту 81, где катализатор, контактирующий с SMPD-17, представляет собой Pd(OAc)₂.

10 Аспект 83. Способ по аспекту 81 или 82, где фосфорный реагент представляет собой ди(1-адамантил)-*n*-бутилфосфин.

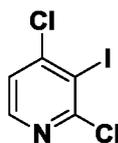
Аспект 84. Способ по аспекту 81, 82 или 83, где борный реагент представляет собой изобутилбороновую кислоту.

15 Аспект 85. Способ по аспекту 81, 82, 83 или 84, где первое основание представляет собой K₂CO₃.

Аспект 86. Способ по аспекту 81, 82, 83, 84 или 85, где второе основание представляет собой KOAc.

20 Аспект 87. Способ по аспекту 81, 82, 83, 84, 85 или 86, где система растворителей, в которой SMPD-20 превращается в SMPD-17, представляет собой толуол/воду.

Аспект 88. Способ по любому из аспектов 81–87, дополнительно включающий

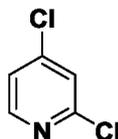


приведение соединения **SMPD-18** в контакт с источником циано и растворителем с образованием соединения SMPD-15.

Аспект 89. Способ по аспекту 88, где источник циано представляет собой CuCN.

Аспект 90. Способ по аспекту 88 или 89, где растворитель, в котором CMPD-18 превращается в CMPD-15, представляет собой бутиронитрил.

Аспект 91. Способ по аспекту 88, 89 или 90, дополнительно включающий



5 приведение соединения **CMPD-19** в контакт с основанием и электрофильным галогеном в растворителе с образованием соединения CMPD-18.

Аспект 92. Способ по аспекту 91, где основание, контактирующее с CMPD-19, представляет собой диизопропиламин лития.

10 Аспект 93. Способ по аспекту 91 или 92, где растворитель, в котором CMPD-19 превращается в CMPD-18, представляет собой тетрагидрофуран.

Аспект 94. Способ по аспекту 91, 92 или 93, дополнительно включающий



приведение соединения **CMPD-20** в контакт с основанием, и растворителем с образованием соединения CMPD-10.



15 Аспект 95. Способ по аспекту 94, где основание, контактирующее с CMPD-20, представляет собой NaHCO₃.

Аспект 96. Способ по аспекту 94 или 95, где растворитель, в котором CMPD-20 превращается в CMPD-10, представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

20 Аспект 97. Способ выделения атропоизомера *P* из смеси *M*- и *P*-изомеров соединения формулы (II), включающий такие стадии:

- 1) Растворяют соединение формулы (II) в одном или более растворителях в сосуде с образованием раствора.

- 2) Необязательно нагревают раствор до первой температуры от около 75 °С до около 140 °С в течение первого периода времени от около 8 часов до около 12 часов и охлаждают раствор до второй температуры от около 20 °С до около 30 °С.
- 5 3) Добавляют воду и оставляют на второй период времени от около 2 часов до 24 часов для получения суспензии. На этой стадии необязательно выполняют затравку соединением формулы *P*-(II). Необязательно охлаждают раствор до третьей температуры от около 5 °С до около 15 °С в течение третьего периода времени от около 6 часов до около 12 часов с
- 10 получением суспензии.
- 4) Фильтруют суспензию с получением кристаллов соединения формулы *P*-(II).
- 5) Собирают фильтрат и нагревают его до четвертой температуры от около 75 °С до около 150 °С в течение четвертого периода времени от около 5 минут до около 1 часа.
- 15 6) Повторяют стадии 3–5 около 20–100 раз до тех пор, пока весь *M*-изомер не превратится в *P*-изомер.
- 7) Собирают осадок, промывают и высушивают твердое вещество в увлажненных условиях.

Аспект 98. Способ по аспекту 97, где первый один или более растворителей

20 выбирают из группы, состоящей из изопропанола, пропиленкарбоната, воды, 1-пропанола, 1-бутанола, 2-бутанола, изобутанола, пропиленгликоля, этиленгликоля, диметилацетамида (DMA), бензилового спирта, *N*-метил-2-пирролидона (NMP), метилового эфира пропиленгликоля, 2-этоксиэтанола, (s)-1,2-бутандиола, транскутола,

25 диацетата этиленгликоля и их комбинаций.

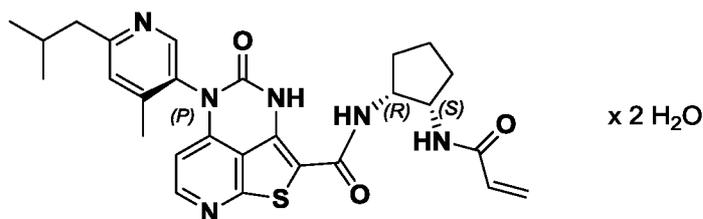
Аспект 99. Способ по аспекту 98, где первый один или более растворителей представляют собой 1-пропанол.

Аспект 100. Способ по аспекту 97, 98 или 99, где первая температура составляет около 95 °С.

- Аспект 101. Способ по аспекту 97, 98, 99 или 100, где первый период времени составляет около 10 часов.
- Аспект 102. Способ по аспекту 97, 98, 99, 100 или 101, где вторая температура составляет около 25 °С.
- 5 Аспект 103. Способ по аспекту 97, 98, 99, 100, 101 или 102, где второй период времени составляет около 5 часов.
- Аспект 104. Способ по аспекту 97, 98, 99, 100, 101, 102 или 103, где третья температура составляет около 10 °С.
- 10 Аспект 105. Способ по аспекту 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103 или 104, где третий период времени составляет около 8 часов.
- Аспект 106. Способ преобразования соединения формулы (II) в соединение формулы *P*-(II), включающий такие стадии:
- 1) Растворение соединения формулы (II) в первом одном или более растворителях в первом сосуде с образованием раствора.
 - 15 2) Нагрев раствора до первой температуры от около 75 °С до около 120 °С и выдерживание при первой температуре в течение первого периода времени от около 4 часов до около 8 часов.
 - 3) Охлаждение раствора до второй температуры от около 60 °С до около 100 °С.
 - 20 4) Добавление воды и к раствору соединения формулы (II).
 - 5) Охлаждение раствора до третьей температуры от около 10 °С до около 30 °С в течение второго периода времени от около 2 часов до около 8 часов и ожидание в течение третьего периода времени от около 3 часов до около 9 часов для образования суспензии формы В.
 - 25 6) Перенос маточного раствора из сформированной суспензии во второй сосуд.

- 7) Нагрев маточного раствора до четвертой температуры от около 110 °С до около 150 °С в течение четвертого периода времени от около 30 часов до около 70 часов.
- 8) Возвращение маточного раствора в первый сосуд.
- 5 9) Сбор образовавшихся кристаллов соединения формулы *P*-(II) фильтрованием.
- 10) Промывание кристаллов вторым одним или более растворителями.
- 11) Высушивание кристаллов соединения формулы *P*-(II) при пятой температуре от около 30 °С до около 50 °С при увлажненных условиях в течение пятого периода времени от около 12 часов до около 36 часов.
- 10
- Аспект 107. Способ по аспекту 106, где первый один или более растворителей выбирают из группы, состоящей из изопропанола, пропиленкарбоната, воды, 1-пропанола, 1-бутанола, 2-бутанола, изобутанола, пропиленгликоля, этиленгликоля, диметилацетамида (DMA), бензилового спирта, *N*-метил-2-пирролидона (NMP), метилового эфира пропиленгликоля, 2-этоксиэтанола, (s)-1,2-бутандиола, транскутола, диацетата этиленгликоля и их комбинаций.
- 15
- Аспект 108. Способ по аспекту 107, где первый один или более растворителей представляют собой пропиленкарбонат.
- 20
- Аспект 109. Способ по аспекту 106, 107 или 108, где первая температура составляет около 100 °С.
- Аспект 110. Способ по аспекту 106, 107, 108 или 109, где первый период времени составляет около 6 часов.
- Аспект 111. Способ по аспекту 106, 107, 108, 109 или 110, где вторая температура составляет около 80 °С.
- 25
- Аспект 112. Способ по аспекту 106, 107, 108, 109, 110 или 111, где третья температура составляет около 25 °С.

- Аспект 113. Способ по аспекту 106, 107, 108, 109, 110, 111 или 112, где второй период времени составляет около 4 часов.
- Аспект 114. Способ по аспекту 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112 или 113, где третий период времени составляет около 5 часов.
- 5 Аспект 115. Способ по аспекту 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113 или 114, где четвертая температура составляет около 130 °С.
- Аспект 116. Способ по аспекту 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114 или 115, где четвертый период времени составляет около 52 часов.
- Аспект 117. Способ по любому из аспектов 106–116, где второй один или более растворителей выбирают из группы, состоящей из изопропанола, пропиленкарбоната, воды, 1-пропанола, 1-бутанола, 2-бутанола, изобутанола, пропиленгликоля, этиленгликоля, диметилацетамида (DMA), бензилового спирта, N-метил-2-пирролидона (NMP), метилового эфира пропиленгликоля, 2-этоксиэтанола, (s)-1,2-бутандиола, транскутола, диацетата этиленгликоля и их комбинаций.
- 10
- Аспект 118. Способ по аспекту 117, где второй один или более растворителей представляют собой пропиленкарбонат и воду.
- Аспект 119. Способ по любому из аспектов 106–118, где пятая температура составляет около 45 °С.
- 15
- Аспект 120. Способ по любому из аспектов 106–119, где пятый период времени составляет около 24 часов.
- 20
- Аспект 121. Кристаллическая форма В дигидрата формулы P-(II):

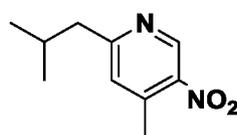


Дигидрат формулы P-(II)

- Аспект 122. Кристаллическая форма В по аспекту 121, которая характеризуется XRPD-рентгенограммой, имеющей пик, выраженный в градусах $2\theta (\pm 0,2)$ при около $5,599^\circ$.
- 5 Аспект 123. Кристаллическая форма В по аспекту 122, которая дополнительно характеризуется XRPD-рентгенограммой, имеющей пик, выраженный в градусах $2\theta (\pm 0,2)$ при около $20,426^\circ$.
- Аспект 124. Кристаллическая форма В по аспекту 123, которая дополнительно характеризуется XRPD-рентгенограммой, имеющей пик, выраженный в градусах $2\theta (\pm 0,2)$ при около $24,665^\circ$.
- 10 Аспект 125. Кристаллическая форма В по аспекту 124, которая дополнительно характеризуется XRPD-рентгенограммой, имеющей пики, выраженные в градусах $2\theta (\pm 0,2)$ при около $11,135^\circ$ и около $26,373^\circ$.
- Аспект 126. Кристаллическая форма В по аспекту 125, которая дополнительно характеризуется XRPD-рентгенограммой, имеющей пики, выраженные в градусах $2\theta (\pm 0,2)$ при около $12,134^\circ$, около $23,187^\circ$, около $19,065^\circ$ и около $30,316^\circ$.
- 15 Аспект 127. Кристаллическая форма В по аспекту 121, которая характеризуется XRPD-рентгенограммой по существу такой, как показано на Фиг. 4.
- Аспект 128. Кристаллическая форма В по любому из аспектов 121–127, которая характеризуется ИК-пиком при около 1522 см^{-1} .
- 20 Аспект 129. Кристаллическая форма В по аспекту 128, которая дополнительно характеризуется ИК-пиком при около 1714 см^{-1} .
- Аспект 130. Кристаллическая форма В по аспекту 129, которая дополнительно характеризуется ИК-пиком при около 1642 см^{-1} и около 1622 см^{-1} .
- 25 Аспект 131. Кристаллическая форма В по аспекту 130, которая дополнительно характеризуется ИК-пиком при около 1270 см^{-1} и около 1251 см^{-1} .
- Аспект 132. Кристаллическая форма В по аспекту 131, которая дополнительно характеризуется ИК-пиком при около 1541 см^{-1} и около 1494 см^{-1} .

Аспект 133. Кристаллическая форма В по аспекту 121, которая характеризуется ИК-рентгенограммой по существу такой, как показано на Фиг. 5.

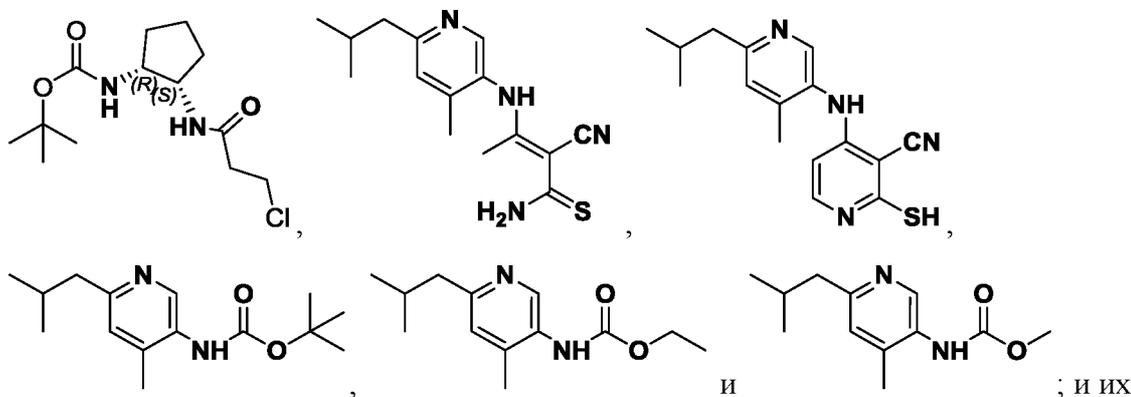
Аспект 134. Кристаллическая форма В по аспекту 121, которая характеризуется одним или более из следующего: 1) термограмма ДСК с использованием условий стандартного тигля, демонстрирующая эндотермичность при около 196,8 °С; 2) термограмма ДСК с использованием условий герметично закрытого тигля Tzero, демонстрирующая первую эндотермичность при около 141,8 °С и вторую эндотермичность при около 155,9 °С; и 3) потеря воды, измеренная термогравиметрическим анализом, около 6,5 масс. %.



CMPD-17

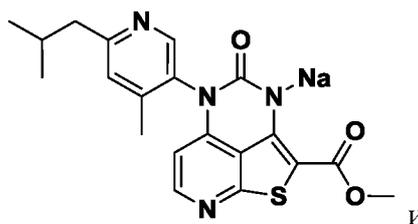
Аспект 135. Соединение, имеющее структуру:

Аспект 136. Соединение, выбранное из:

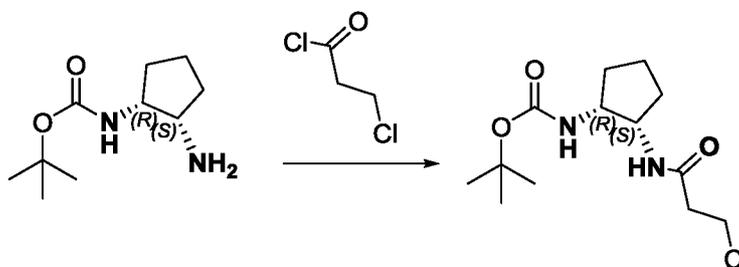


15 фармацевтически приемлемых солей.

Аспект 137. Соединение, выбранное из



Аспект 138. Способ получения *трет*-бутил ((1*R*,2*S*)-2-(3-хлорпропанамидо)циклопентил)карбамата



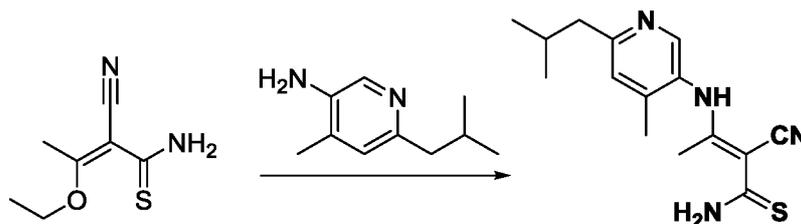
5

включающий приведение *трет*-бутил ((1*R*,2*S*)-2-аминоциклопентил)карбамата в контакт с 3-хлорпропионилхлоридом в присутствии растворителя и основания.

Аспект 139. Способ по аспекту 138, где растворитель представляет собой метилтетрагидрофуран.

10 Аспект 140. Способ по аспекту 138 или 139, где основание представляет собой гидрокарбонат натрия.

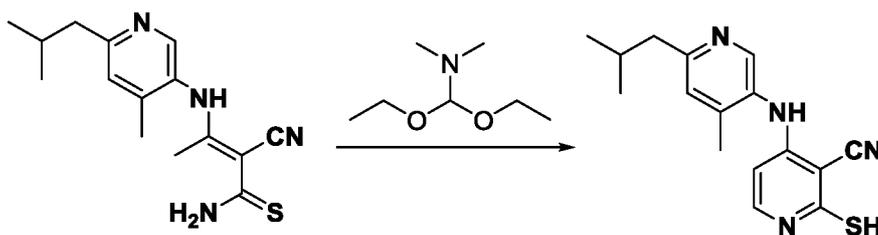
Аспект 141. Способ получения (*E*)-2-циано-3-((6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)амино)бут-2-ентиоамида



включающий приведение 2-циано-3-этоксипут-2-ентиамида в контакт с 6-изобутил-4-метилпиридин-3-амином в присутствии растворителя.

Аспект 142. Способ по аспекту 141, в котором растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

5 Аспект 143. Способ получения 4-((6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)амино)-2-меркаптоникотинитрила



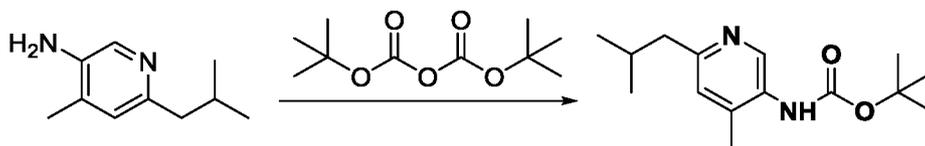
10 включающий приведение 2-циано-3-((6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)амино)бут-2-ентиамида в контакт с *N,N*-диметилформамид диэтилацеталем в растворителе в присутствии основания с последующим добавлением кислоты.

Аспект 144. Способ по аспекту 143, где растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

Аспект 145. Способ по аспекту 143 или 144, где основание представляет собой K_2CO_3 .

15 Аспект 146. Способ по аспекту 143, 144 или 145, где кислота представляет собой уксусную кислоту.

Аспект 147. Способ получения *трет*-бутил-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)карбамата

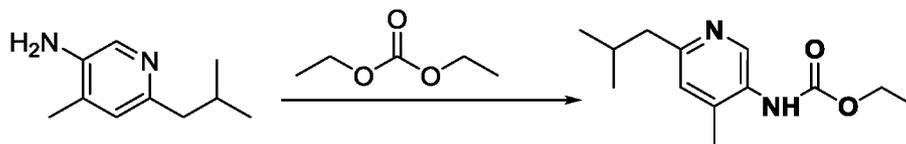


20 включающий приведение 6-изобутил-4-метилпиридин-3-амина в контакт с ди-*трет*-бутилдекарбонатом в присутствии системы растворителей и соли.

Аспект 148. Способ по аспекту 147, где система растворителей представляет собой толуол и воду.

Аспект 149. Способ по аспекту 147 или 148, где соль представляет собой хлорид аммония.

Аспект 150. Способ получения этил(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)карбамата

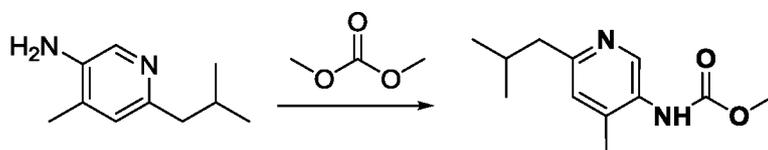


5 включающий приведение 6-изобутил-4-метилпиридин-3-амина в контакт с диэтилкарбонатом в присутствии растворителя и основания.

Аспект 151. Способ по аспекту 150, где растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

10 Аспект 152. Способ по аспекту 150 или 151, где основание представляет собой трет-бутоксид калия.

Аспект 153. Способ получения метил (6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)карбамата

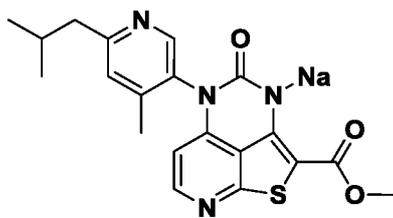


включающий приведение 6-изобутил-4-метилпиридин-3-амина в контакт с диметилкарбонатом в присутствии растворителя и основания.

15 Аспект 154. Способ по аспекту 153, где растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

Аспект 155. Способ по аспекту 153 или 154, где основание представляет собой трет-бутоксид калия.

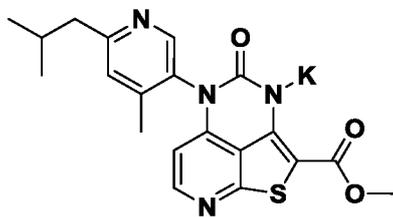
20 Аспект 156. Способ получения 5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-2-(метоксикарбонил)-4-оксо-4,5-дигидро-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-3-ида натрия



включающий следующие стадии:

- a) получение смеси *трет*-бутил-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)карбамата с 2,4-дихлор-3-йодпиридином и бромидом тетрабутиламмония в толуоле;
- 5 b) получение второй реакционной смеси путем добавления воды и гидроксида натрия к смеси, полученной на стадии а, с последующим перемешиванием второй реакционной смеси в течение интервала времени от 10 минут до 10 часов;
- 10 c) по завершении интервала времени со стадии b, получение третьей реакционной смеси путем добавления воды и метилтиогликолята ко второй реакционной смеси с последующим перемешиванием в течение интервала времени от 10 минут до 10 часов;
- г) по завершении интервала времени со стадии с, разделение реакционной смеси на водный и органический слой;
- 15 e) получение четвертой реакционной смеси путем добавления метанола к органическому слою со стадии d;
- f) получение пятой реакционной смеси путем добавления гидроксида натрия к четвертой реакционной смеси с последующим нагреванием указанной пятой реакционной смеси до температуры от 40 °С до 70 °С в течение интервала времени от 10 минут до 10 часов;
- 20 g) по завершении интервала времени со стадии f, охлаждение пятой реакционной смеси до температуры от 10 °С до 30 °С с последующим фильтрованием с выделением 5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-2-(метоксикарбонил)-4-оксо-4,5-дигидро-1-гиа-3,5,8-триазааценафтилен-3-ида натрия.

Аспект 157. Способ получения 5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-2-(метоксикарбонил)-4-оксо-4,5-дигидро-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-3-ида калия



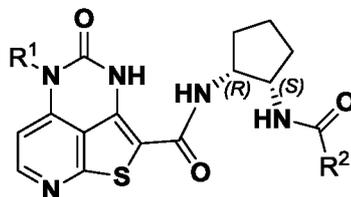
5 включающий следующие стадии:

- a) получение смеси *трет*-бутил-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)карбамата с 2,4-дихлор-3-йодпиридином и бромидом тетрабутиламмония в толуоле;
- b) получение второй реакционной смеси путем добавления воды и гидроксида натрия к смеси, полученной на стадии а, с последующим перемешиванием второй реакционной смеси в течение интервала времени от 10 минут до 10 часов;
- c) по завершении интервала времени со стадии b, получение третьей реакционной смеси путем добавления воды и метилтиогликолята ко второй реакционной смеси с последующим перемешиванием в течение интервала времени от 10 минут до 10 часов;
- d) по завершении интервала времени со стадии c, разделение реакционной смеси на водный и органический слои;
- e) получение четвертой реакционной смеси путем добавления тетрагидрофурана к органическому слою со стадии d;
- f) получение пятой реакционной смеси путем добавления *трет*-бутоксид калия к четвертой реакционной смеси в течение интервала времени от 10 минут до 10 часов;
- g) по завершении интервала времени со стадии f, охлаждение пятой реакционной смеси до температуры от -5 °С до 15 °С с последующим фильтрованием с

выделением 5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-2-(метоксикарбонил)-4-оксо-4,5-дигидро-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-3-ида калия.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ синтеза соединения формулы (I):

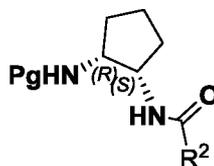


Формула (I)

5 где:

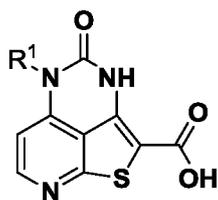
R^1 выбирают из C_{5-10} арила и C_{4-9} гетероарила, где арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из C_{1-6} алкила; и

R^2 выбирают из H, C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкенила;



CMPD-01

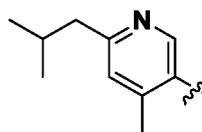
10 включающему приведение соединения в контакт с кислотой и первым растворителем с последующим приведением в контакт с соединением



CMPD-02

в присутствии одного или более связующих реагентов, аминного основания и второго растворителя с получением соединения формулы (I).

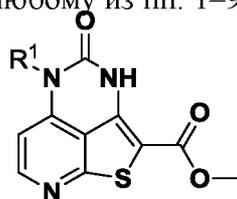
2. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой



15 3. Способ по п. 1 или 2, где R^2 представляет собой C_{2-6} алкенил.

4. Способ по п. 1, 2 или 3, где Rg представляет собой Вос.
5. Способ по п. 1, 2, 3 или 4, где кислота представляет собой метансульфоновую кислоту.
6. Способ по п. 1, 2, 3, 4 или 5, где первый растворитель выбирают из дихлорметана (ДХМ), этилацетата (EtOAc), 2-метилтетрагидрофурана (MeТГФ),
5 тетрагидрофурана (ТГФ) и ацетонитрила (АЦН).
7. Способ по любому из пп. 1–6, где связывающий реагент выбирают из 1-этил-3-(3-
10 диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI), гидроксibenзотриазола (HOBT), 1-
[бис(диметиламино)метилen]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксида
гексафторфосфата (HATU), пропилфосфонового ангидрида (ТЗР), 1,1'-
карбонилдидиазола (CDI), 2-гидроксипиридин-N-оксида (НОРО) и их
комбинаций.
8. Способ по любому из пп. 1–7, где аминное основание выбирают из N,N-
15 диизопропилэтиламина (DIPEA), триэтиламина, трибутиламина, N-
метилморфолина и N-метилпиперидина. В некоторых аспектах второй
растворитель выбирают из дихлорметана, этилацетата, 2-метилтетрагидрофурана,
тетрагидрофурана и ацетонитрила.
9. Способ по любому из пп. 1–8, где второй растворитель выбирают из дихлорметана
20 (ДХМ), этилацетата (EtOAc), 2-метилтетрагидрофурана (MeТГФ),
тетрагидрофурана (ТГФ) и ацетонитрила (АЦН).

10. Способ по любому из пп. 1–9, дополнительно включающий приведение



CMPD-03

соединения

в контакт с основанием и солью аммония в



CMPD-02

растворителе с образованием соединения

5 11. Способ по п. 10, где основание выбирают из триметилсиланолата калия (TMSOK), гидроксида лития (LiOH) или гидроксида натрия (NaOH).

12. Способ по п. 10 или 11, где соль аммония выбирают из бромиды тетрабутиламмония (ТВАВ), гидросульфата тетрабутиламмония, бромиды бензилтриметиламмония, хлорида бензилтриметиламмония и аликвата 336.

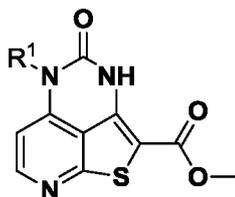
13. Способ по п. 10, 11 или 12, где растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

10 14. Способ по п. 12, дополнительно включающий приведение соединения



CMPD-04

в контакт с карбонильным источником и растворителем с

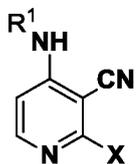


CMPD-03

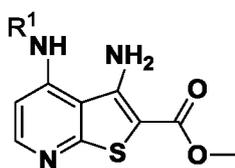
образованием соединения

15. Способ по п. 14, где карбонильный источник выбирают из N,N' -карбонилдиимидазола (CDI), фосгена, трифосгена и N,N' -дисукцинимидилкарбоната (DSC).

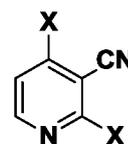
16. Способ по любому из пп. 14–15, дополнительно включающий приведение



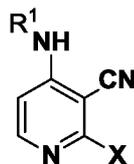
5 соединения **CMPD-05** в контакт с серным реагентом и основанием в растворителе



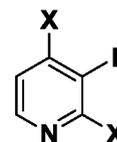
с образованием соединения **CMPD-04**, где X выбирают из Cl и Br.



17. Способ по п. 16, дополнительно включающий приведение соединения **CMPD-06** в контакт с соединением R^1-NH_2 с основанием и аминовым основанием в системе

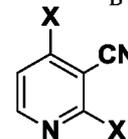


растворителей с образованием соединения **CMPD-05**.



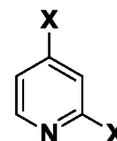
18. Способ по п. 17, дополнительно включающий приведение соединения

CMPD-07 В



CMPD-06

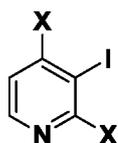
контакт с источником циано и растворителем с образованием соединения



19. Способ по п. 18, дополнительно включающий приведение соединения

CMPD-08 В

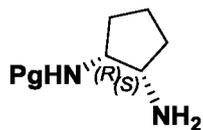
контакт с основанием и электрофильным галогеном в растворителе с образованием



5

соединения CMPD-07

20. Способ по п. 1, дополнительно включающий приведение соединения

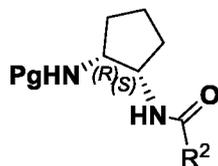


CMPD-09

в контакт с основанием,



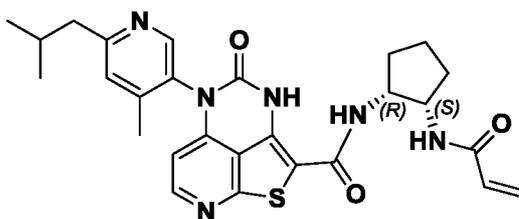
и растворителем с образованием



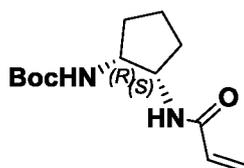
соединения

CMPD-01

21. Способ синтеза соединения формулы (II):

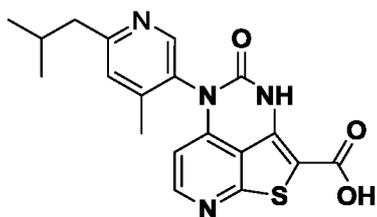


Формула (II)



CMPD-10

включающий приведение соединения CMPD-10 в контакт с кислотой и первым растворителем с последующим приведением в контакт с соединением



CMPD-11

5 в присутствии одного или более связующих реагентов, аминового основания и второго растворителя с получением соединения формулы (II).

22. Способ по п. 21, где кислота представляет собой метансульфоновую кислоту.

23. Способ по п. 21 или 22, где первый растворитель представляет собой дихлорметан.

10 24. Способ по п. 21, 22 или 23, где связывающий реагент представляет собой 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI).

25. Способ по п. 21, 22, 23 или 24, где аминовое основание представляет собой *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA).

26. Способ по п. 21, 22, 23 или 24, где второй растворитель представляет собой дихлорметан.

15

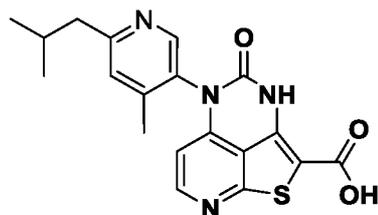
27. Способ по любому из пп. 21–26, дополнительно включающий приведение



соединения

CMPD-12

в контакт с основанием и солью аммония в



растворителе с образованием соединения

CMPD-11

28. Способ по п. 27, дополнительно включающий приведение соединения



5

CMPD-13

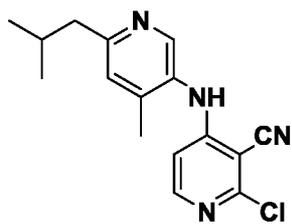
в контакт с карбонильным источником и



растворителем с образованием соединения

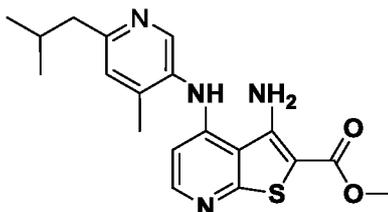
CMPD-12

29. Способ по п. 28, дополнительно включающий приведение соединения



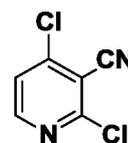
CMPD-14

в контакт с серным реагентом и основанием в растворителе с



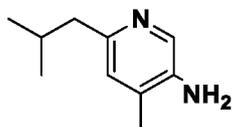
CMPD-13

образованием соединения



CMPD-15

30. Способ по п. 29, дополнительно включающий приведение соединения

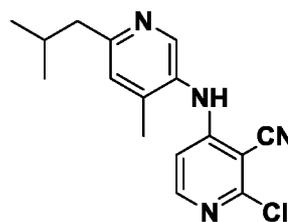


CMPD-16

5

контакт с соединением

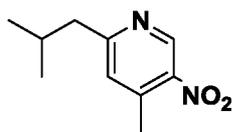
с основанием и аминовым основанием в



CMPD-14

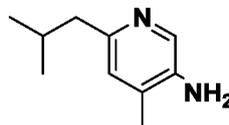
системе растворителей с образованием соединения

31. Способ по п. 30, дополнительно включающий приведение соединения



CMPD-17

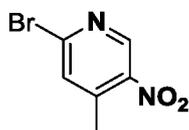
в контакт с источником гидрида, катализатором и системой



CMPD-16

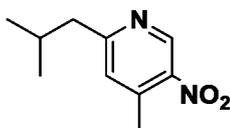
растворителей с образованием соединения

32. Способ по п. 31, дополнительно включающий приведение соединения



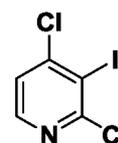
CMPD-20

5 в контакт с катализатором, фосфорным реагентом, борным реагентом, первым основанием, вторым основанием и системой растворителей с



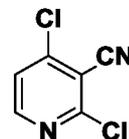
CMPD-17

образованием соединения



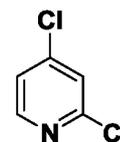
CMPD-18

33. Способ по п. 32, дополнительно включающий приведение соединения

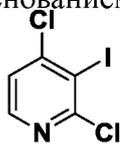


CMPD-15

в контакт с источником циано и растворителем с образованием соединения



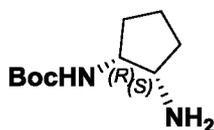
34. Способ по п. 33, дополнительно включающий приведение соединения **CMPD-19** в контакт с основанием и электрофильным галогеном в растворителе с образованием



CMPD-18

соединения

35. Способ по п. 34, дополнительно включающий приведение соединения



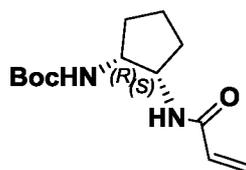
CMPD-20

в контакт с основанием,



и растворителем с образованием

5



CMPD-10

соединения

36. Способ выделения атропоизомера *P* из смеси *M*- и *P*-изомеров соединения формулы (II), включающий следующие стадии:

10

1) Растворение соединения формулы (II) в одном или более растворителях в сосуде с образованием раствора.

2) Добавление воды к раствору и ожидание в течение второго периода времени от около 2 часов до 24 часов для получения суспензии.

3) Фильтрация суспензии с получением кристаллов соединения формулы *P*-
(II).

15

4) Сбор фильтрата и нагрев фильтрата до температуры от около 75 °С до около 150 °С в течение периода времени от около 5 минут до около 1 часа.

5) Охлаждение фильтрата до температуры от около 20 °С до около 30 °С.

6) Повторение стадий 3–5 около 20–100 раз до тех пор, пока весь *M*-изомер не превратится в *P*-изомер.

5 7) Сбор осадка, промывание осадка и высушивание осадка в увлажненных условиях с получением соединения формулы *P*-(II).

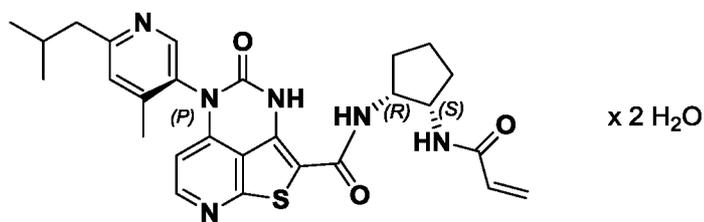
10 37. Способ по п. 36, где первый один или более растворителей выбирают из группы, состоящей из изопропанола, пропиленкарбоната, воды, 1-пропанола, 1-бутанола, 2-бутанола, изобутанола, пропиленгликоля, этиленгликоля, диметилацетамида (DMA), бензилового спирта, *N*-метил-2-пирролидона (NMP), метилового эфира пропиленгликоля, 2-этоксиэтанола, (*s*)-1,2-бутандиола, транскутола, диацетата этиленгликоля и их комбинаций.

15 38. Способ по п. 36, дополнительно включающий нагревание раствора со стадии 1 до температуры от около 75 °С до около 140 °С в течение периода времени от около 8 часов до около 12 часов, охлаждение раствора до температуры от около 20 °С до около 30 °С и выполнение стадии 2.

39. Способ по п. 36, дополнительно включающий приведение в контакт нескольких кристаллов соединения формулы *P*-(II) на стадии 2.

20 40. Способ по п. 39, дополнительно включающий охлаждение раствора до температуры от около 5 °С до около 15 °С в течение периода времени от около 6 часов до около 12 часов с получением суспензии.

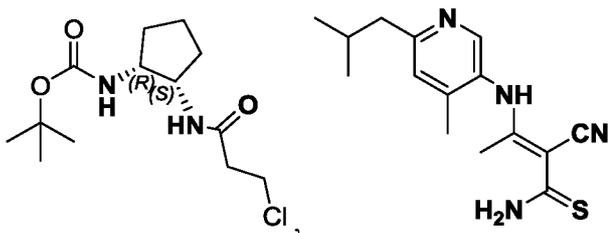
41. Кристаллическая форма В дигидрата формулы *P*-(II):



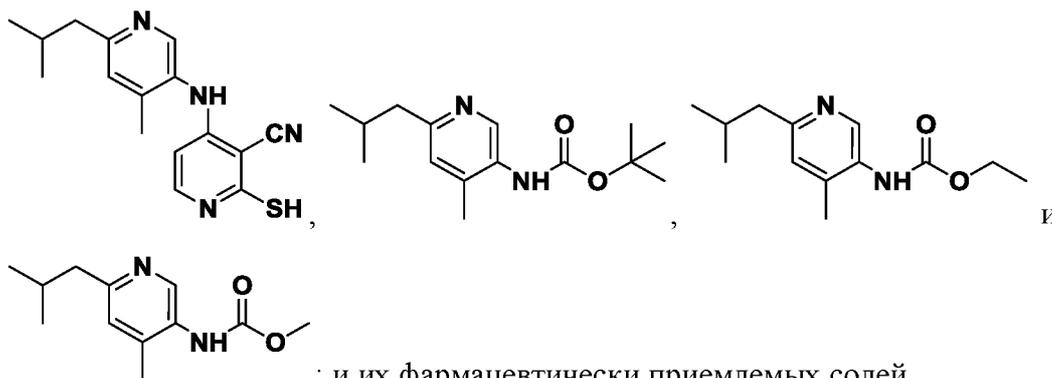
Дигидрат формулы *P*-(II)

42. Кристаллическая форма В по п. 41, которая характеризуется XRPD-рентгенограммой, имеющей пик, выраженный в градусах $2\theta (\pm 0,2)$ при около $5,599^\circ$.

5 43. Кристаллическая форма В по п. 42, которая дополнительно характеризуется XRPD-рентгенограммой, имеющей пики, выраженные в градусах $2\theta (\pm 0,2)$ при около $20,426^\circ$, около $24,665^\circ$, около $11,135^\circ$, около $26,373^\circ$, около $12,134^\circ$, около $23,187^\circ$, около $19,065^\circ$ и около $30,316^\circ$.

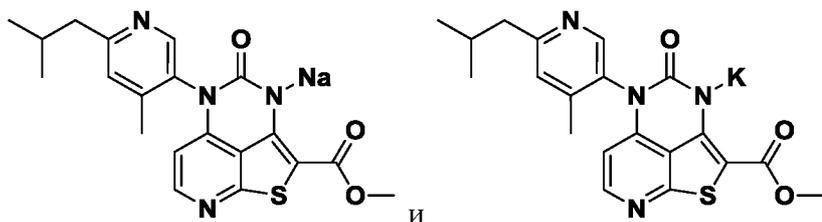


44. Соединение, выбранное из

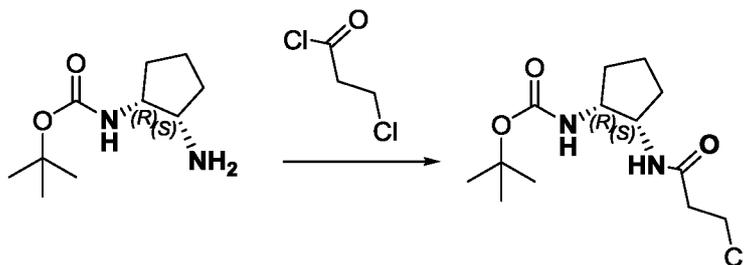


10 ; и их фармацевтически приемлемых солей.

45. Соединение, выбранное из:

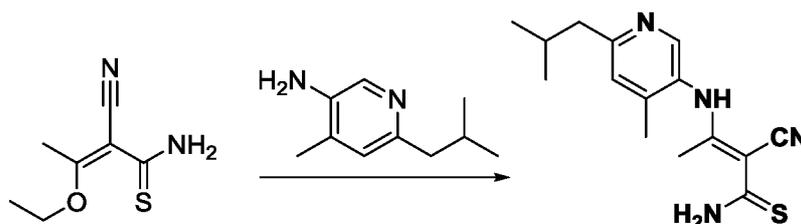


46. Способ получения *трет*-бутил ((1*R*,2*S*)-2-(3-хлорпропанамидо)циклопентил)карбамата



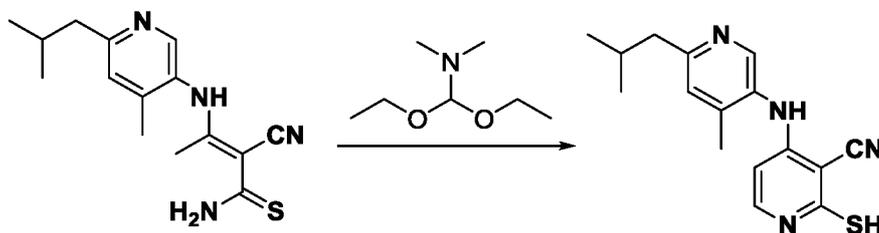
5 включающий приведение в контакт *трет*-бутил ((1*R*,2*S*)-2-аминоциклопентил)карбамата с 3-хлорпропионилхлоридом в присутствии растворителя и основания.

47. Способ получения (*E*)-2-циано-3-((6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)амино)бут-2-ентиамида



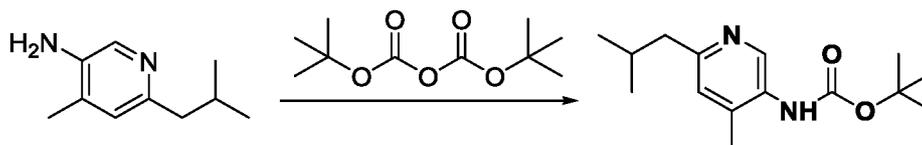
10 включающий приведение 2-циано-3-этоксидбут-2-ентиамида в контакт с 6-изобутил-4-метилпиридин-3-амином в присутствии растворителя.

48. Способ получения 4-((6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)амино)-2-меркаптотонитрила



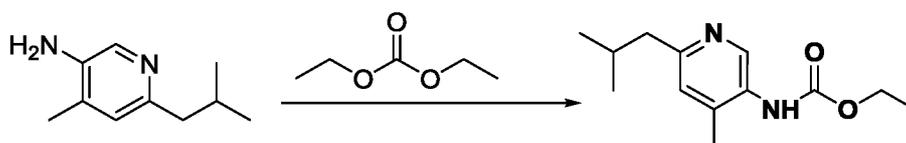
15 включающий приведение 2-циано-3-((6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)амино)бут-2-ентиамида в контакт с *N,N*-диметилформамид диэтилацеталем в растворителе в присутствии основания с последующим добавлением кислоты.

49. Способ получения *трет*-бутил-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)карбамата



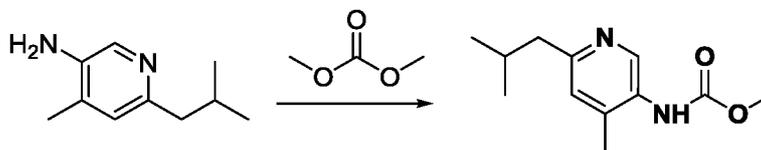
включающий приведение 6-изобутил-4-метилпиридин-3-амина в контакт с ди-*трет*-бутилдекарбонатом в присутствии системы растворителей и соли.

5 50. Способ получения этил(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)карбамата



включающий приведение 6-изобутил-4-метилпиридин-3-амина в контакт с диэтилкарбонатом в присутствии растворителя и основания.

51. Способ получения метил (6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)карбамата



10

52. включающий приведение 6-изобутил-4-метилпиридин-3-амина в контакт с диметилкарбонатом в присутствии растворителя и основания.

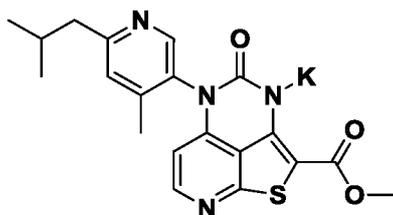
53. Способ получения 5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-2-(метоксикарбонил)-4-оксо-4,5-дигидро-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-3-ида натрия



15

включающий следующие стадии:

- 5 a. приведение *трет*-бутил-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)карбамата в контакт с 2,4-дихлор-3-йодпиридином и бромидом тетрабутиламмония в толуоле с образованием первой реакционной смеси;
- b. приведение первой реакционной смеси в контакт с водой и гидроксидом натрия с образованием второй реакционной смеси;
- 10 c. приведение второй реакционной смеси в контакт с водой и метилтиогликолятом с образованием третьей реакционной смеси;
- d. разделение третьей реакционной смеси на водный и органический слой;
- e. приведение органического слоя в контакт с метанолом с образованием четвертой реакционной смеси;
- f. приведение четвертой реакционной смеси в контакт с гидроксидом натрия с образованием пятой реакционной смеси и нагревание указанной пятой реакционной смеси до температуры от 40 °С до 70 °С в течение промежутка времени от 10 минут до 10 часов; и
- 15 g. охлаждение пятой реакционной смеси до температуры от 10 °С до 30 °С с последующим фильтрованием с выделением 5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-2-(метоксикарбонил)-4-оксо-4,5-дигидро-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-3-ида натрия.
- 20 54. Способ получения 5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-2-(метоксикарбонил)-4-оксо-4,5-дигидро-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-3-ида калия

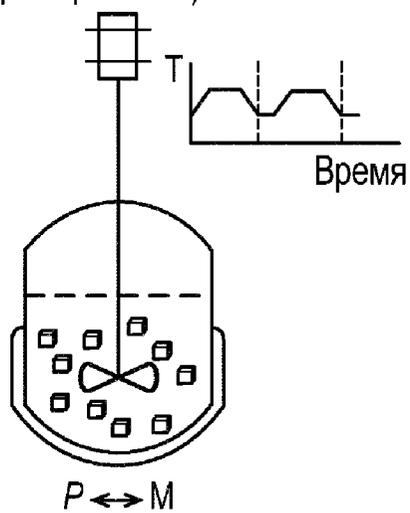


включающий следующие стадии:

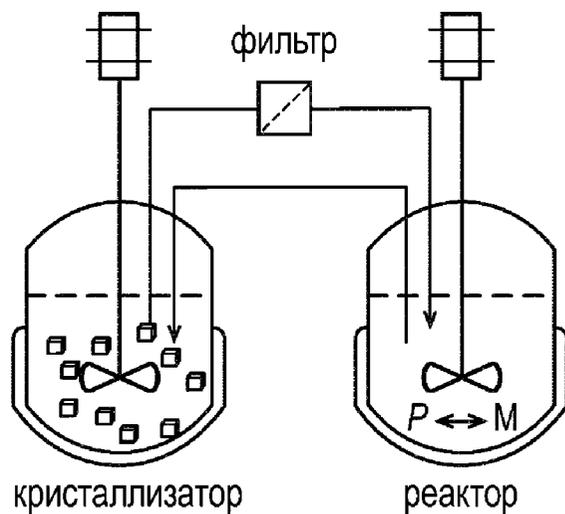
- а) приведение *трет*-бутил-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)карбамата в контакт с 2,4-дихлор-3-йодпиридином и бромидом тетрабутиламмония в толуоле с образованием первой реакционной смеси;
- 5 б) приведение первой реакционной смеси в контакт с водой и гидроксидом натрия с образованием второй реакционной смеси;
- с) приведение второй реакционной смеси в контакт с водой и метилтиогликолятом с образованием третьей реакционной смеси;
- д) разделение третьей реакционной смеси на водный и органический слой;
- 10 е) приведение органического слоя в контакт с тетрагидрофураном с образованием четвертой реакционной смеси;
- ф) приведение четвертой реакционной смеси в контакт с *трет*-бутоксидом калия с образованием пятой реакционной смеси; и
- 15 г) охлаждение пятой реакционной смеси до температуры от -5 °С до 15 °С с последующим фильтрованием с выделением 5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-2-(метоксикарбонил)-4-оксо-4,5-дигидро-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-3-ида калия.

Фиг. 1

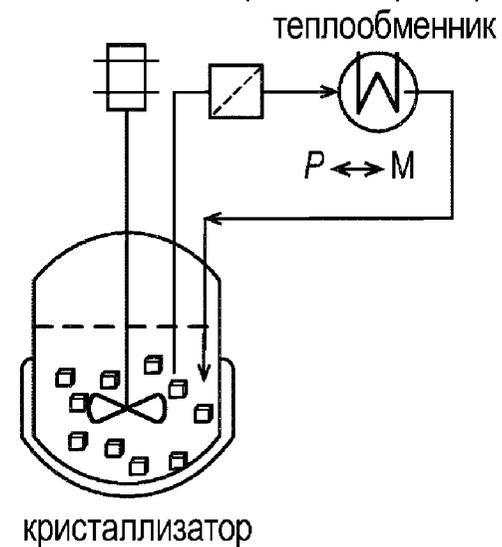
Вариант 1 Комбинированная кристаллизация/эпимеризация в одном тигле (высокая T или T -циклирование)

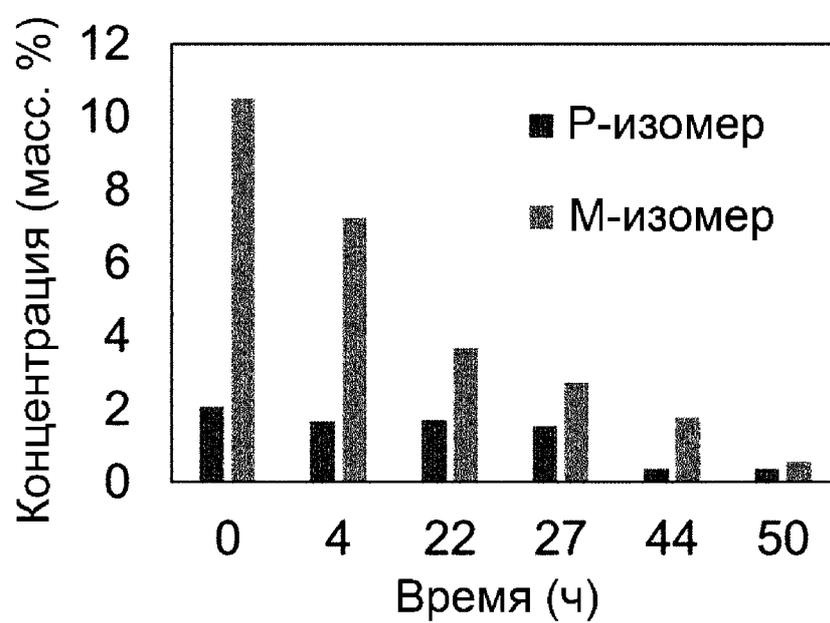


Вариант 2: Раздельная кристаллизация и эпимеризация (2 реактора с рециркуляцией)

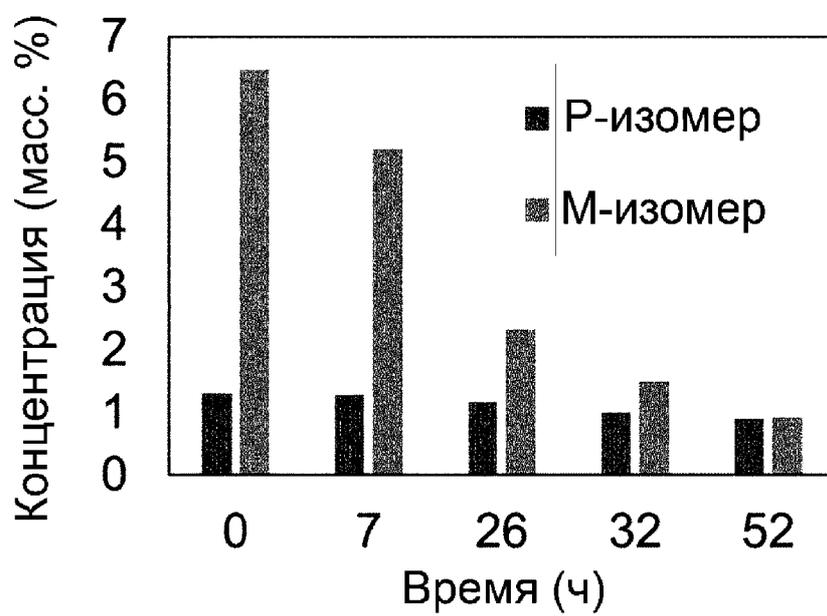


Вариант 3: Циклический реактор с теплообменником (требует относительно быстрой эпимеризации)

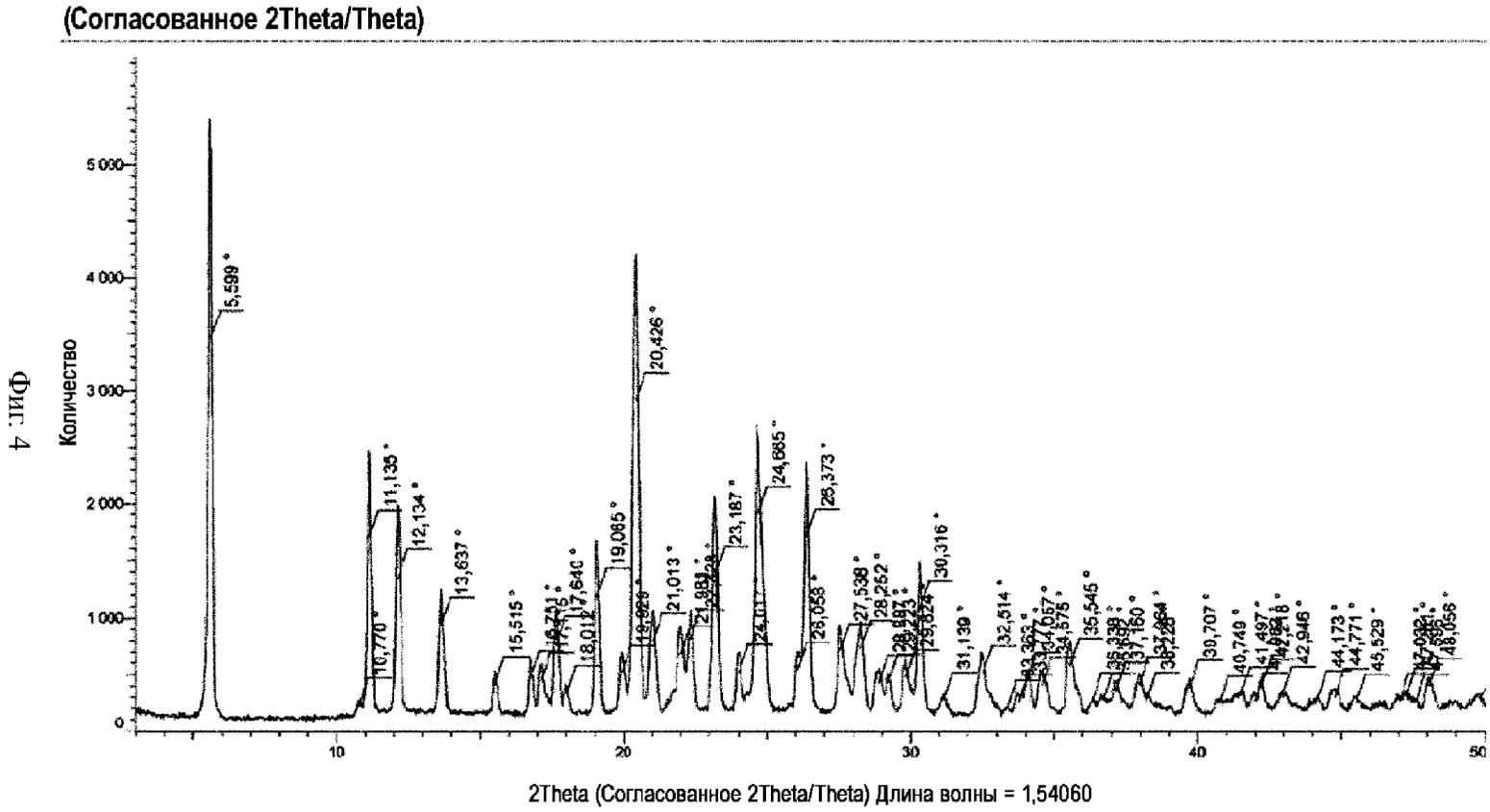




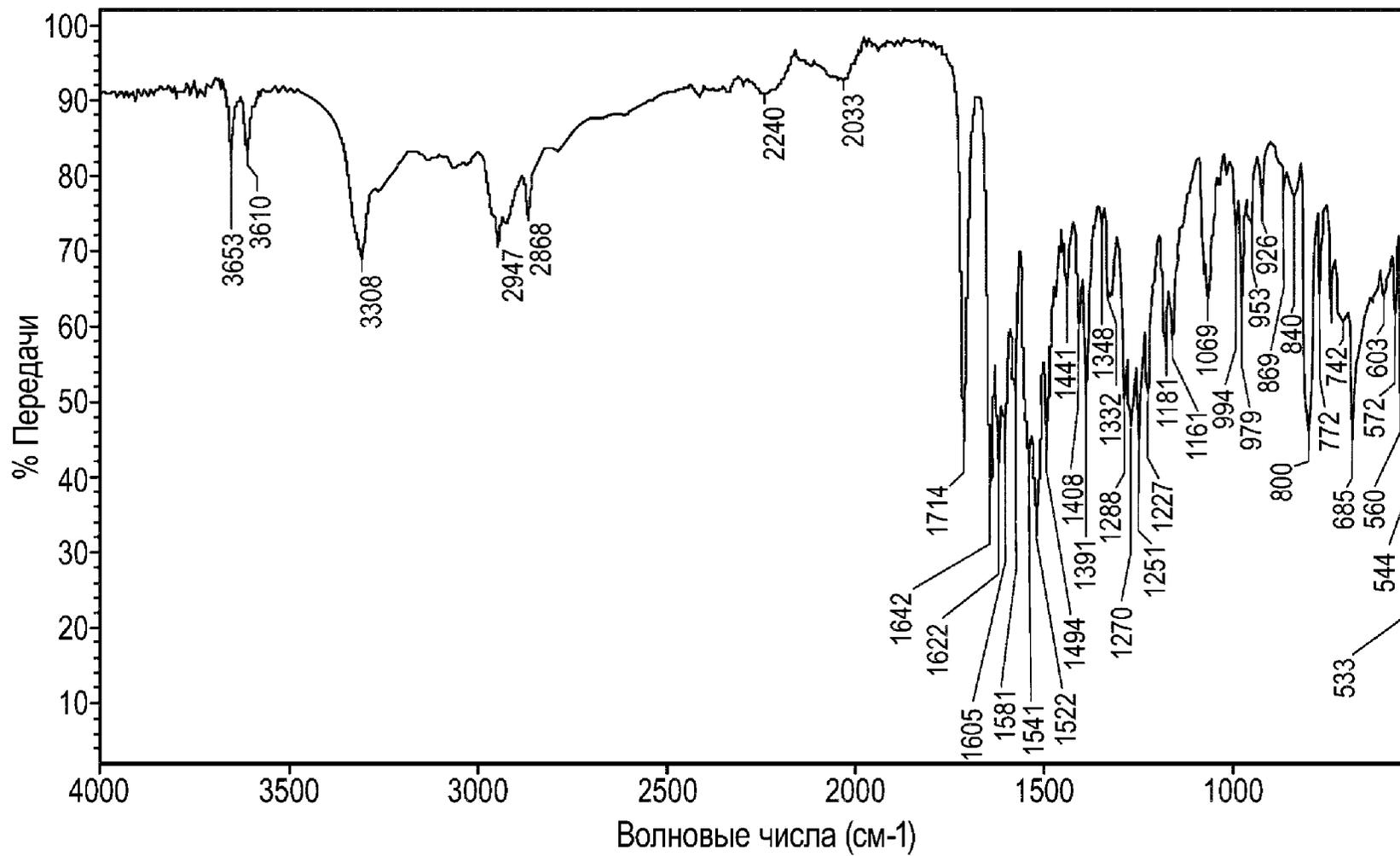
Фиг. 2



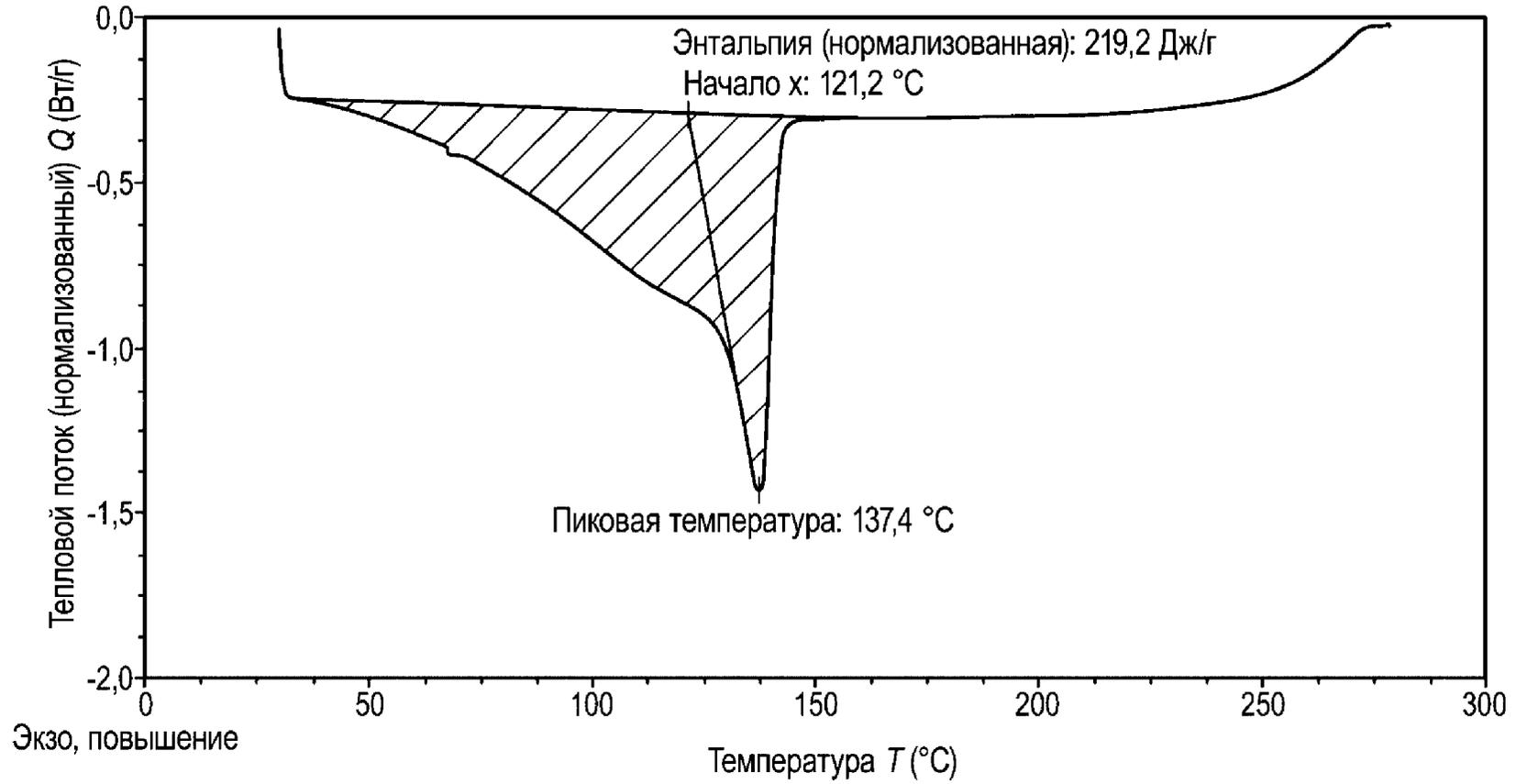
Фиг. 3



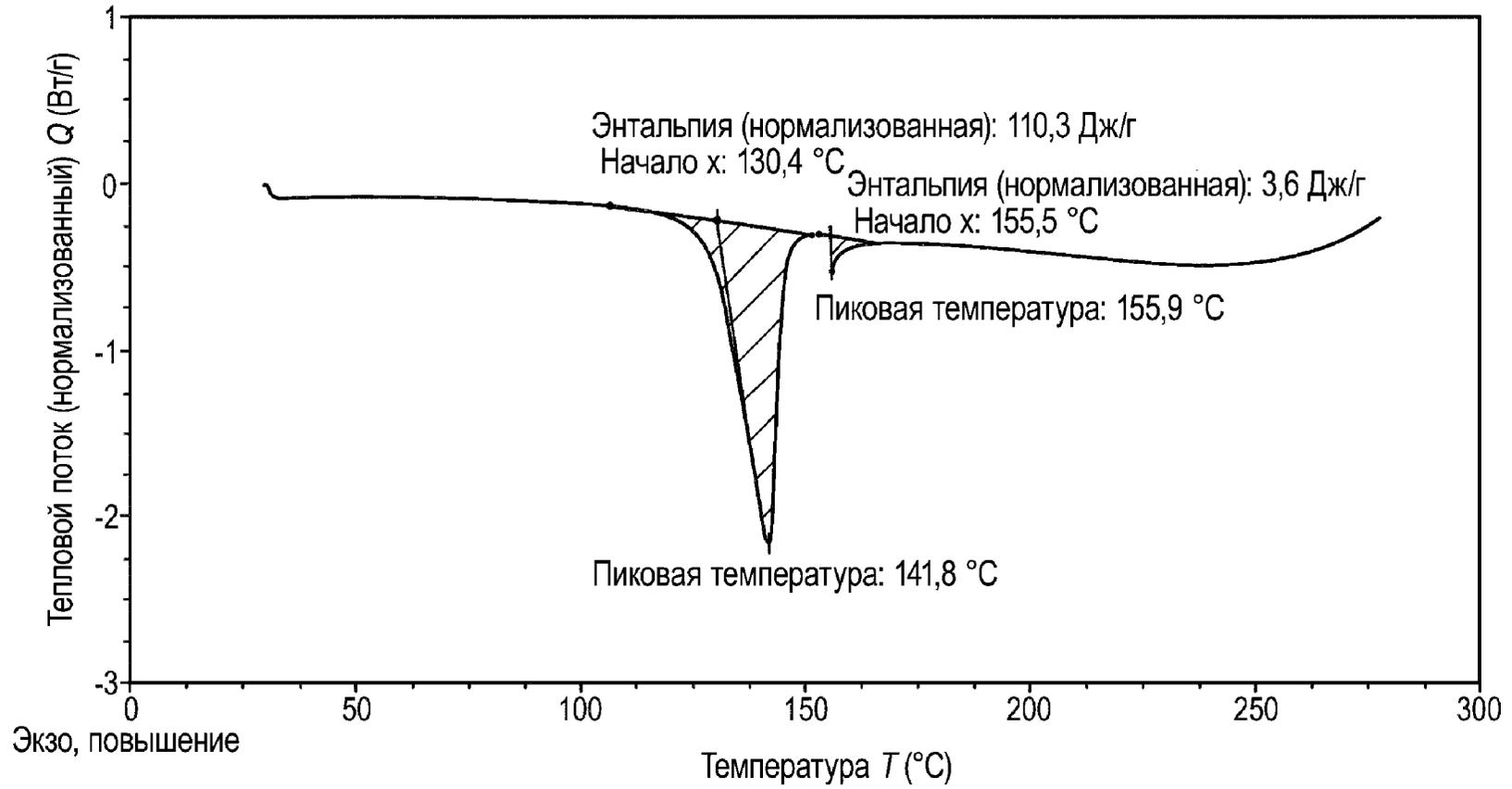
Фиг. 5



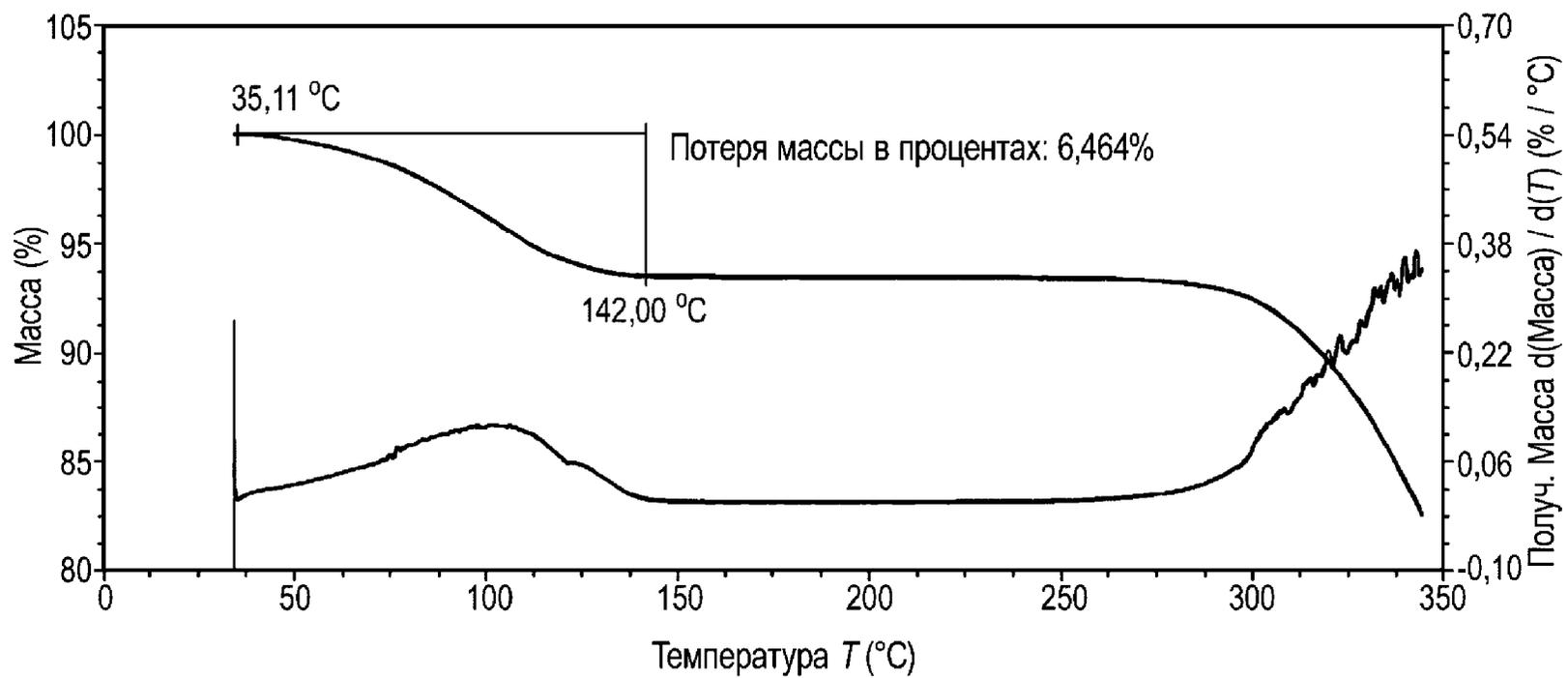
Фиг. 6

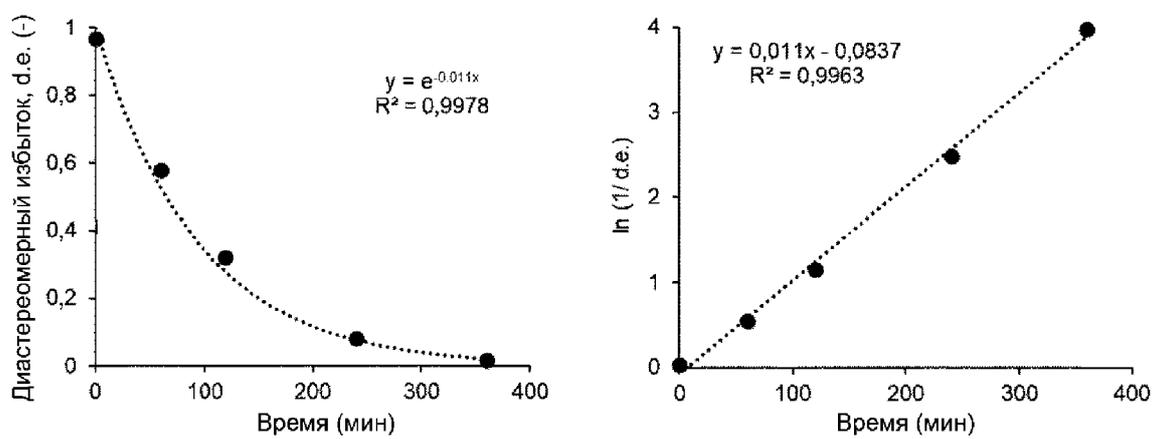


Фиг. 7



Фиг. 8





Фиг. 9