

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201790983 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2017.10.31

(51) Int. Cl. C07D 233/24 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2015.11.05

(54) СИНТЕЗ КОПАНЛИСИБА И ЕГО ДИГИДРОХЛОРИДА

(31) 14192203.9

(32) 2014.11.07

(33) EP

(86) PCT/EP2015/075789

(87) WO 2016/071435 2016.05.12

(88) 2016.06.30

(71) Заявитель:
БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(72) Изобретатель:
Петерс Ян-Георг, Рубенбауэр Филипп,
Гётц Даниэль, Гроссбах Даня, Маис
Франц-Йозеф, Ширмер Хайко, Штиль
Йюрген, Ловис Кай, Лендер Андреас
(DE), Зайфрид Мартин, Цвайфель
Теодор, Марти Морус, Вайнгертнер
Гюнтер (CH)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., 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 новому способу получения копанлисиба, дигидрохлорида копанлисиба, или гидратов дигидрохлорида копанлисиба, к новым промежуточным соединениям и к применению указанных новых промежуточных соединений для приготовления указанного копанлисиба, дигидрохлорида копанлисиба, или гидратов дигидрохлорида копанлисиба. Настоящее изобретение также относится к гидратам дигидрохлорида копанлисиба в качестве соединений.

A1

201790983

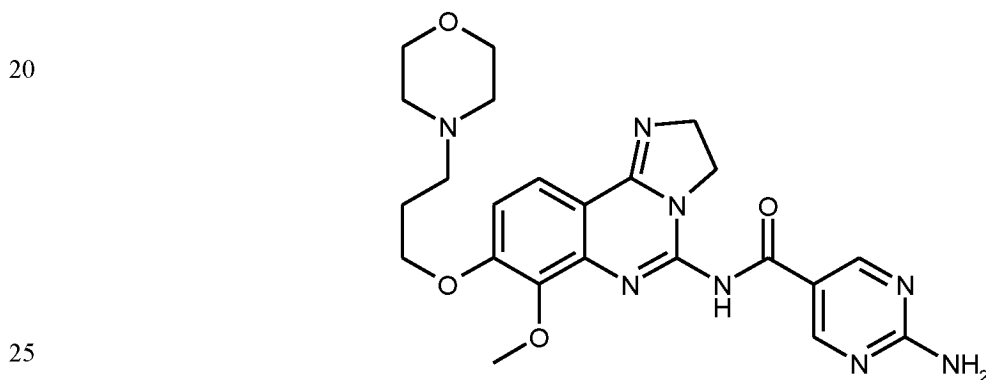
201790983

A1

СИНТЕЗ КОПАНЛИСИБА И ЕГО ДИГИДРОХЛОРИДА

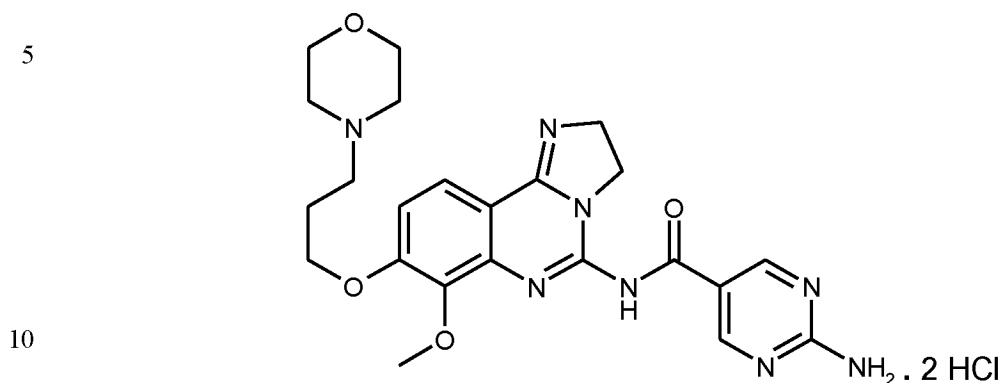
5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к новому способу получения 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо-[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида (10), дигидрохлорида 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо-[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида (11), дигидрохлорида 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо-[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида гидрата I, и дигидрохлорида 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо-[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида гидрата II, и к новым промежуточным соединениям, и к применению указанных новых промежуточных соединений для приготовления указанного 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо-[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида (10):



2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо-
-[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид,
КОПАНЛИСИБ,
(10);

дигидрохлорид 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо-[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида (11):



2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо-
-[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид дигидрохлорид,
(11),

15 дигидрохлорид 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-
дигидроимидазо-[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида гидрат I, и
дигидрохлорид 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-
дигидроимидазо-[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида гидрат II.

20 Настоящее изобретение также относится к гидратам дигидрохлорида копанлисиба
в качестве соединений.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

25 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-
с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид (10), (который далее в настоящей
заявке обозначается как „копанлисиб“), представляет собой запатентованное
противораковое средство с новым механизмом действия, ингибирующее
фосфатидилинозитол-3-киназы I класса (PI3K). Этот класс киназ представляет
30 собой привлекательную мишень, поскольку PI3K играют центральную роль при
передаче клеточных сигналов от поверхностных рецепторов для выживания и
пролиферации. Копанлисиб проявляет широкий спектр активности по отношению
к опухолям различных гистологических типов, как *in vitro*, так и *in vivo*.

Копанлисиб может быть синтезирован в соответствии с методами, описанными в международной патентной заявке РСТ/ЕР2003/010377, опубликованной как WO 04/029055 А1 8 апреля 2004 г., (которая включена в настоящую заявку полностью в качестве ссылки), на стр. 26 и далее.

Копанлисиб опубликован в международной патентной заявке РСТ/US2007/024985, опубликованной как WO 2008/070150 А1 12 июня 2008 г., (которая включена в настоящую заявку полностью в качестве ссылки), как соединению из Примера 13: 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид.

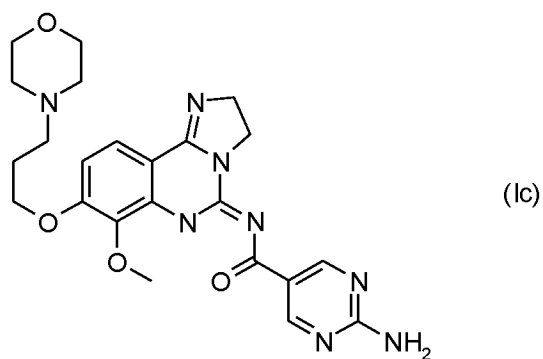
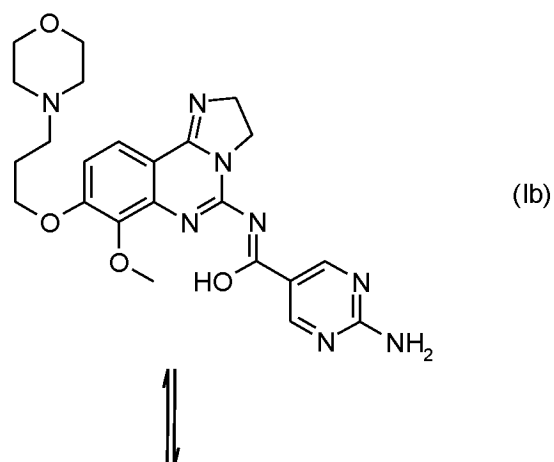
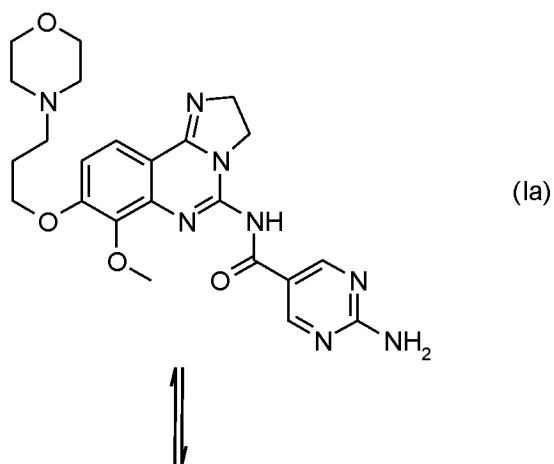
Копанлисиб может быть синтезирован в соответствии с методами, представленными в WO 2008/070150, стр. 9 и далее, и на стр. 42 и далее. Данные биологических тестов для указанного соединения формулы (I) представлено в WO 2008/070150 на сс. 101 - 107.

дигидрохлорид 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимид-азо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида (11), (который далее в настоящей заявке обозначается как „дигидрохлорид копанлисиба“) опубликован в международной патентной заявке РСТ/ЕР2012/055600, опубликованной как WO 2012/136553 11 октября 2012 г., (которая включена в настоящую заявку полностью в качестве ссылки), как соединение из Примеров 1 и 2: дигидрохлорид 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида: он может быть синтезирован в соответствии с методами, представленными в указанных Примерах 1 и 2.

Копанлисиб может существовать в одной или нескольких таутомерных формах: таутомеры, иногда обозначаемые как таутомеры с протонными сдвигами, представляют собой два или больше соединений, которые связаны миграцией

атома водорода, сопровождаемой миграцией одного или нескольких простых связей и одной или нескольких кумулированных двойных связей.

5 Копанлисиб может существовать, например, в таутомерной форме (Ia), таутомерной форме (Ib), или таутомерной форме (Ic), или может существовать в виде смеси любой из этих форм, как представлено ниже. Подразумевается, что все такие таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения.



Копанлисиб может существовать в виде сольвата: сольват для целей настоящего изобретения представляет собой комплекс растворителя и копанлисиба в твердом состоянии. Примеры сольватов включают, но не ограничиваясь только ими, комплексы копанлисиба с этанолом или метанолом.

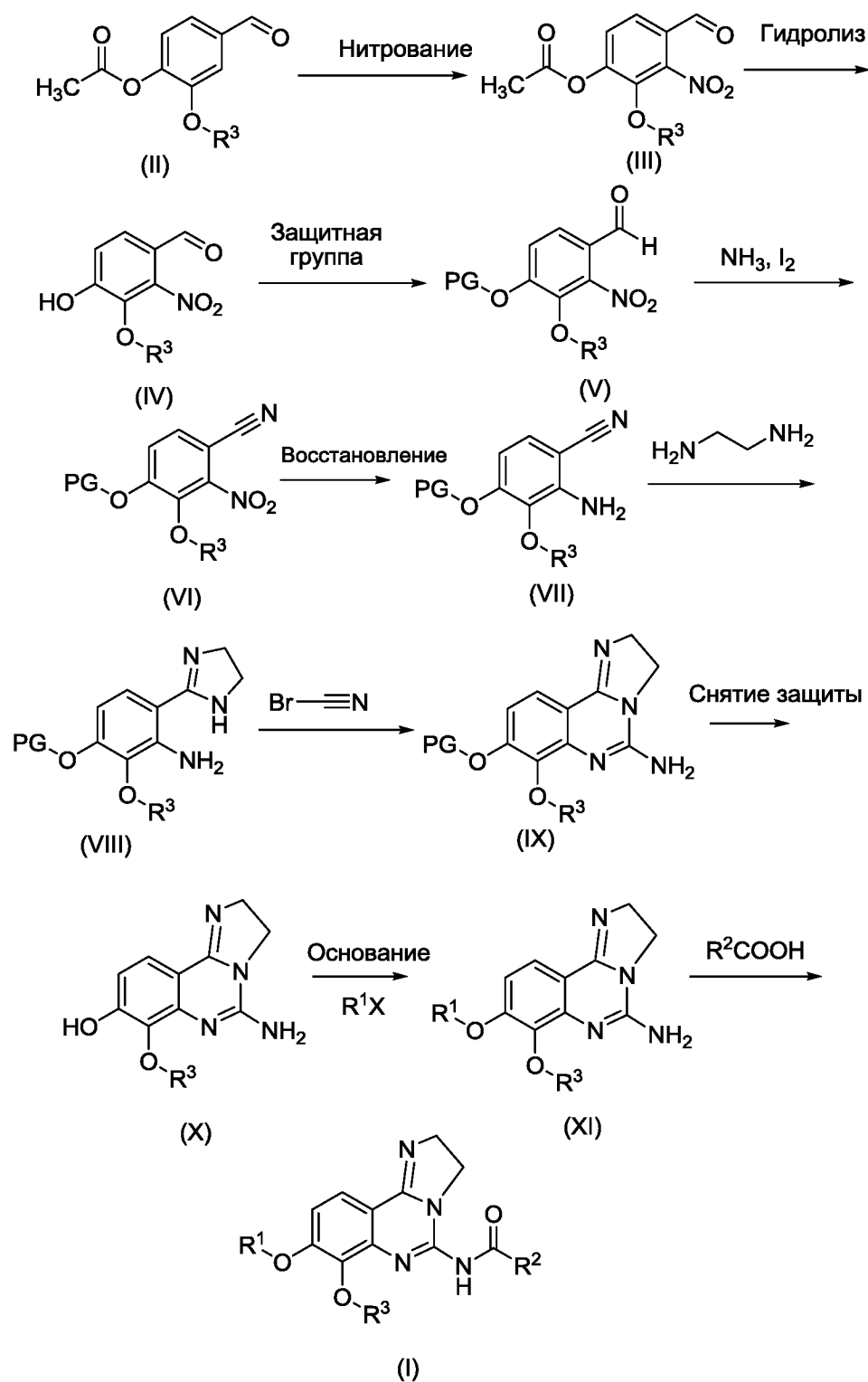
5

Копанлисиб и дигидрохлорид копанлисиба может существовать в виде гидрата. Гидраты представляют собой специфическую форму сольвата, в котором растворителем является вода, где указанная вода является структурным элементом кристаллической решетки копанлисиба или дигидрохлорида копанлисиба.

- 10 Представляется возможным, что количество указанной воды существует в стехиометрическом или не-стехиометрическом соотношении. В случае стехиометрических гидратов, возможны геми-, (семи-), моно-, полутора-, ди-, три-, тетра-, или пента-гидрат копанлисиба или дигидрохлорида копанлисиба. Также вода может присутствовать на поверхности кристаллической решетки
- 15 копанлисиба или дигидрохлорида копанлисиба. Настоящее изобретение включает все такие гидраты копанлисиба или дигидрохлорида копанлисиба, в частности гидрат дигидрохлорида копанлисиба обозначается как “гидрат I”, как получен и охарактеризован в экспериментальном разделе настоящей заявки, или как “гидрат II”, как получен и охарактеризован в экспериментальном разделе настоящей
- 20 заявки.

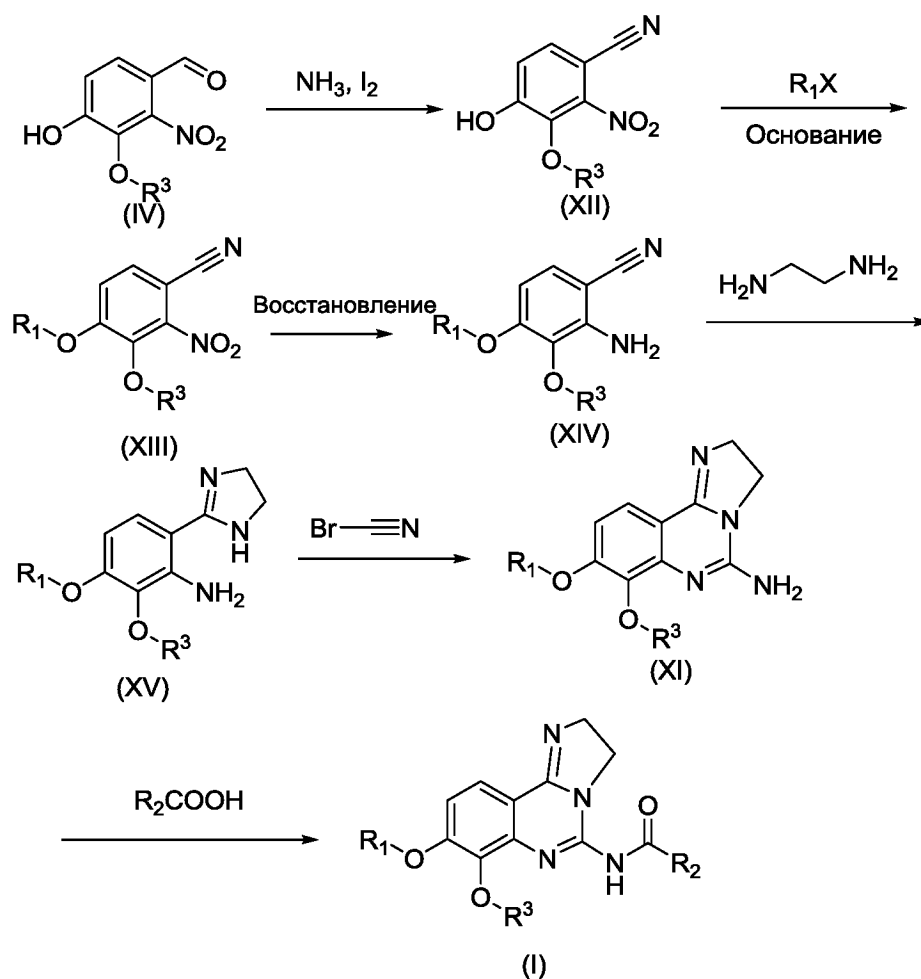
Как было указано выше, копанлисиб, в WO 2008/070150, описан на стр. 9 и далее, и может быть синтезирован в соответствии с методами, представленными в этом документе на стр. 42 и далее, а именно:

Реакционная схема 1:



На реакционной схеме 1, ацетат ванилина может быть превращен в промежуточное соединение (III) с помощью условий нитрования, таких как чистая дымящая азотная кислота или азотная кислота в присутствии другой сильной кислоты, такой как серная кислота. Гидролиз ацетата в промежуточном

соединении (III) будут предполагать в присутствии оснований, таких как гидроксид натрия, гидроксид лития, или гидроксид калия в протонном растворителе, таком как метанол. Защиту промежуточного соединения (IV) для получения соединений формулы (V) можно осуществлять с помощью стандартных методов (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1999). Превращение соединений формулы (V) в соединения формулы (VI) можно осуществлять, используя аммиак в присутствии йода в апротонном растворителе, таком как ТГФ или диоксан. Восстановление нитрогруппы в формуле (VI) можно осуществлять, используя железо в уксусной кислоте или газообразный водород в присутствии подходящего палладиевого, платинового или никелевого катализатора. Превращение соединений формулы (VII) в имидазолин формулы (VIII) наилучше осуществлять, используя этилендиамин в присутствии катализатора, такого как элементарная сера с нагреванием. Циклизацию соединений формулы (VIII) в соединения формулы (IX) осуществляют, используя бромистый цианоген в присутствии аминового основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, или пиридин в галогенированном растворителе, таком как ДХМ или дихлорэтан. Удаление защитной группы в формуле (IX) будет зависеть от выбранной группы и может быть осуществлено с помощью стандартных методов (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1999). Алкилирование фенола в формуле (X) можно осуществлять, используя основание, такое как карбонат цезия, гидрид натрия, или т-бутоксид калия в полярном апротонном растворителе, таком как ДМФА или ДМСО с введением боковой цепи, несущей подходящую уходящую группу, такую как галогенид, или сульфонатную группу. В заключение, амиды формулы (I) могут быть образованы, используя активированные сложные эфиры, такие как хлорангидриды и ангидриды кислот или альтернативно образованные, используя карбоновые кислоты и подходящие связующие агенты, такие как PYBOP, DCC, или EDCI в полярных апротонных растворителях.

Реакционная схема 2:

- 5 На реакционной схеме 2, соединение формулы (IV), приготовленное, как описано выше, может быть превращено в структуру формулы (XII), используя аммиак в присутствии йода в апротонном растворителе, таком как ТГФ или диоксан. Алкилирование фенола в формуле (XII) можно осуществлять, используя основание, такое как карбонат цезия, гидрид натрия, или *m*-бутоксид калия в
- 10 полярном апротонном растворителе, таком как ДМФА или ДМСО с введением боковой цепи, несущей подходящую уходящую группу, такую как галогенид, или сульфонатную группу. Восстановление нитрогруппы в формуле (XIII) можно осуществлять, используя железо в уксусной кислоте или газообразный водород в присутствии подходящего палладиевого, платинового или никелевого
- 15 катализатора. Превращение соединений формулы (XIV) в имидазолин формулы (XV) наилучше осуществлять, используя этилендиамин в присутствии

катализатора, такого как элементарная сера с нагреванием. Циклизацию соединений формулы (XV) в соединения формулы (XVI) осуществляют, используя бромистый цианоген в присутствии аминного основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, или пиридин в галогенированном растворителе, таком как ДХМ или дихлорэтан. В заключение, амиды формулы (I) могут быть образованы, используя активированные сложные эфиры, такие как хлорангидриды и ангидриды кислот или альтернативно образованные, используя карбоновые кислоты и подходящие связующие агенты, такие как PYBOP, DCC, или EDCI в полярных апротонных растворителях.

Эти два уже известные пути синтеза, Реакционные схемы 1 и 2, описанные выше, характеризуются различными недостатками, которые позиционируют, в особенности, проблемы в бóльшем масштабе:

- Порционное нитрование молекулы, которая чувствительна к окислению, является проблемным для осуществления в промышленном масштабе из соображений безопасности. В связи с этим, нами был разработан непрерывный процесс с помощью технологии микрореакции, как проиллюстрировано в Примере 1 (*см. ниже*).

- Превращение альдегидной группы в нитрил с аммиаком и йодом в качестве реагентов является опасным, так как аммиак и йод могут образовывать трёхйодистый азот, высокочувствительное взрывчатое вещество.

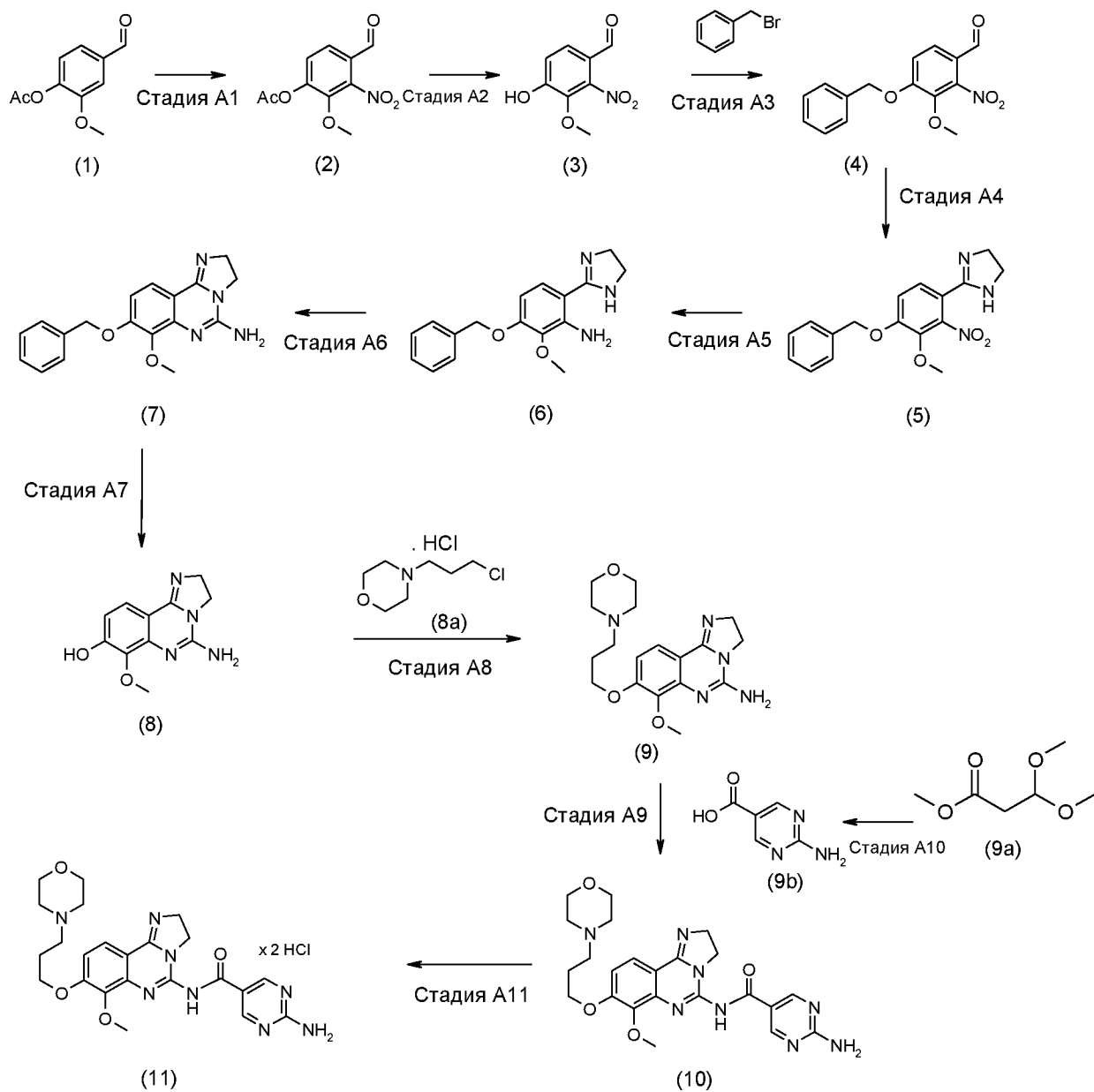
- Для циклизации с этилендиамином в имидазолиновое кольцо необходима сера. Поскольку сера является чрезвычайно сложной в процессах очистки в технических системах с реакторами непрерывного действия и трубами, то эта реакция циклизации является непригодной для осуществления в промышленном масштабе.

- Восстановление нитрогруппы до соответствующего амина в промышленном масштабе является сложным с железом и кислотой. При стандартных каталитических восстановлениях часто наблюдаются побочные реакции,

например, размыкание имидазолинового кольца, что существенно уменьшает выход.

5 Следовательно, является желательным разработать новый синтез, в котором устранены эти недостатки и который является пригодным для промышленного масштаба / производственного масштаба.

10 Неожиданно было обнаружено, и это положено в основу настоящего изобретения, что соединения со структурой следующего типа, в частности копанлисиб, могут быть синтезированы в соответствии со следующей схемой, см. Реакционную схему 3, *ниже*:

Реакционная схема 3:

5 Следующие преимущества специфических стадий синтеза согласно настоящему изобретению, как представлено на реакционной схеме 3, *выше*, представлены ниже:

- Стадия A1: Реакцию нитрования можно осуществлять в системе проточного реактора. Таким образом экзотермическая реакция легко контролируется и отсутствует опасность неконтролируемого осуществления данной реакции. Килограммовые количества 2-нитрованилина легко могут быть

приготовлены в течение дней или нескольких недель. Выделенный материал содержит нежелательный региоизомер 6-нитрованилина сходных количествах (прибл. 10%) как материал, полученный путем периодического нитрования.

5

- Стадия А3: Алкилирование опосредовано основанием, таким как карбонат калия, продукт легко выделяют с высоким выходом путем фильтрации после добавления воды к реакционной смеси. Концентрирование реакционной смеси, и водная обработка с разделением фаз не являются необходимыми.

10

- Стадия А4: Реакция в одном реакционном сосуде циклизации и окисления с этилендиамином и N-бромсукцинимидом ("NBS"). Новый процесс решает два задачи, а также их недостатки:

15

а) применение аммиака/йода для превращения альдегида в нитрил (опасения относительно безопасности), и

20

б) применение серы в процессе синтеза имидазолина (осуществление в промышленном масштабе. Осуществление в метаноле и ацетонитриле приводит к меньшему количеству побочных продуктов, что делает осуществление процесса более легким (дозирование NBS раствора) и делает его безопасным в промышленном масштабе. Дополнительным, неожиданным преимуществом является удаление неправильного нитро региоизомера при этих условиях обработки.

25

- Стадия А5: Восстановление с водородом и специфически приготовленный катализатор. Он состоит из платины и железа на угле. Неожиданно, на этом катализаторе не наблюдается дебензилирования. Кристаллизация и выделение продукта из изопропанола и воды с чрезвычайно хорошим выходом. Быстрое гидрирование в ТГФ уже при 3 бар

30

- Стадия А6: Дихлорметан может быть заменен на ацетонитрил. Перевешивание продукта в толуоле приводит к получению продукта с чрезвычайно хорошим качеством.

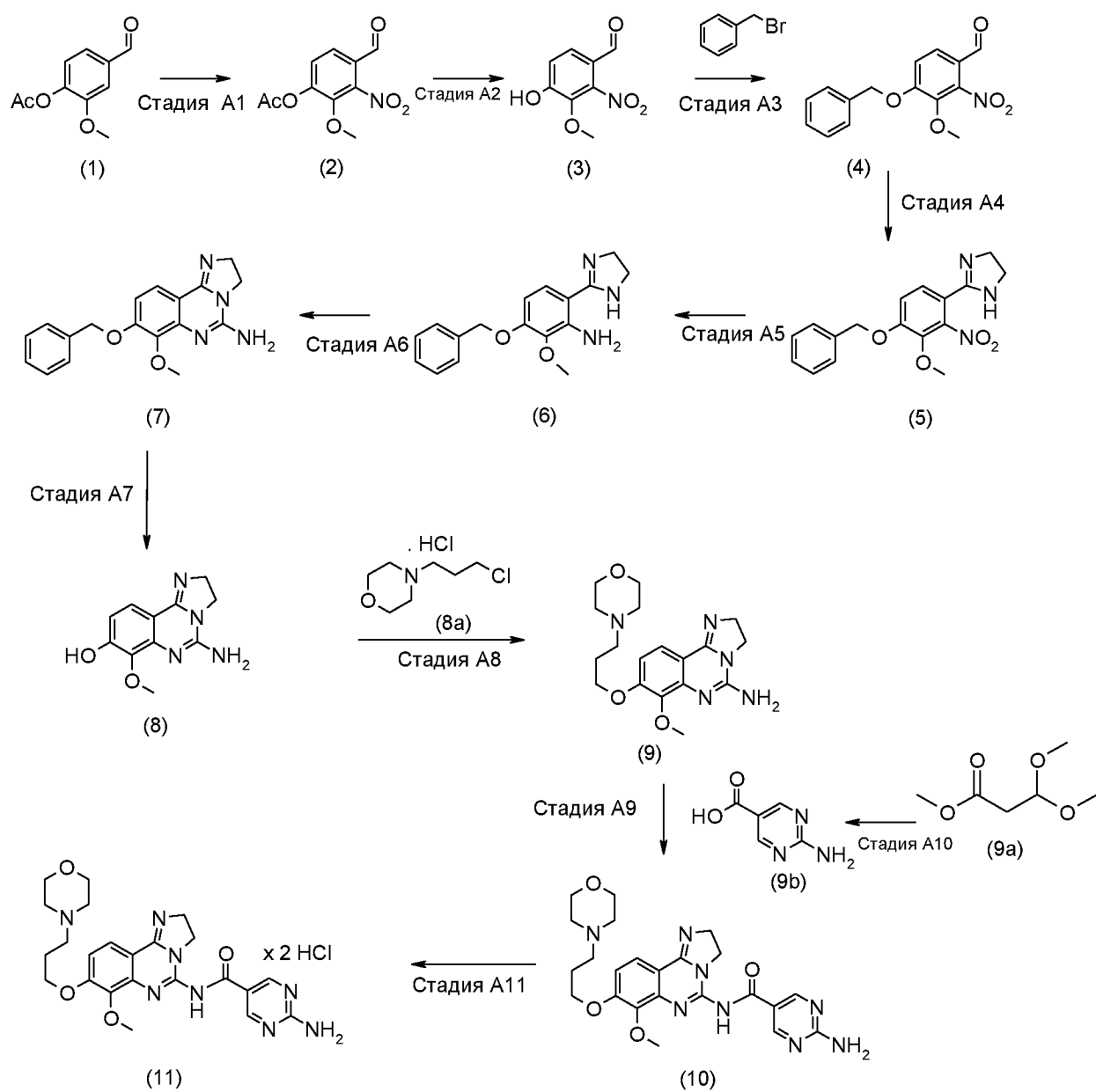
5 • Стадия А7: Удаление бензильной защитной группы путем простого гидрирования с палладием на угле. Продукт легко выделяют путем фильтрации.

10 • Стадия А8: Алкилирование в *n*-бутаноле или смесях *n*-бутанола с другими растворителями, такими как ДМФА и вода, например, предоставляет возможность легкой обработки, и выделения путем кристаллизации продукт из *n*-бутанол-*трет*-бутил метилового эфира (“МТВЕ”). При перекристаллизации из воды удаляются неорганические примеси и получают продукт с чрезвычайно хорошим качеством.

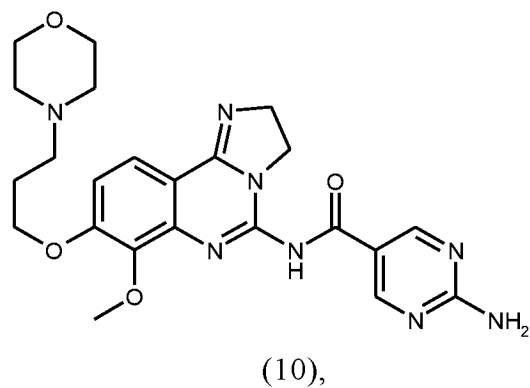
15 • Стадия А9: N-[3-(диметиламино)пропил]-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид (“EDCI”) используется в качестве связующего реагента. Копанлисиб выделяют путем простой фильтрации.

20 • Стадия А11: легкая очистка копанлисиба посредством его дигидрохлорида (дигидрохлорид представляет собой конечный продукт)

25 Таким образом, в первом аспекте, настоящее изобретение относится к способу получения копанлисиба (10) с помощью следующих стадий, представленных на реакционной схеме 3, *ниже*:

Реакционная схема 3:

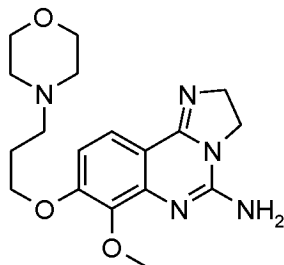
В варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к способу получения копанлисиба (10):



который включает следующие стадии:

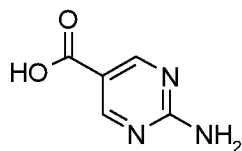
стадия А9:

в которой соединению формулы (9):



(9)

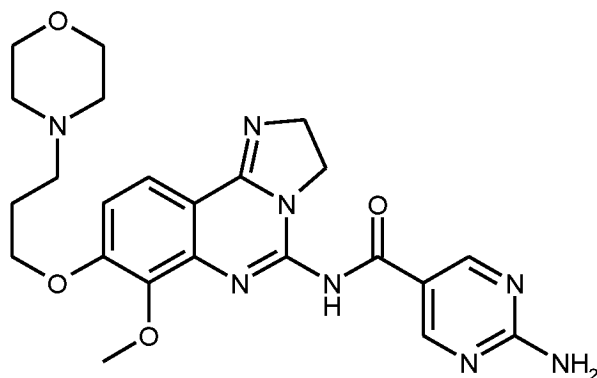
предоставляют возможность реагировать с соединением формулы (9b):



(9b)

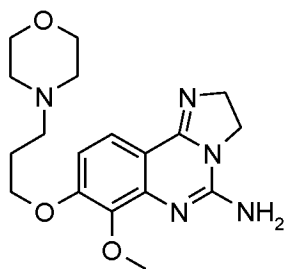
необязательно в присутствии катализатора, такого как N,N-диметил-4-аминопиридин, например, необязательно в присутствии связующего агента, такого как гидрохлорид N-[3-(диметиламино)пропил]-N'-этилкарбодиимида, например, необязательно в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, например,

таким образом получая копанлисиб (10):



(10);

указанное соединение формулы (9):

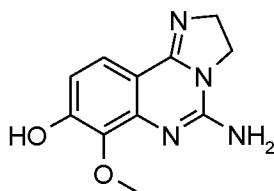


(9)

5

которое приготавливают с помощью следующей стадии А8:

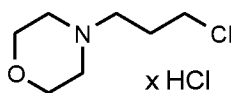
в которой соединению формулы (8):



(8),

10

предоставляют возможность реагировать с соединением формулы (8a):



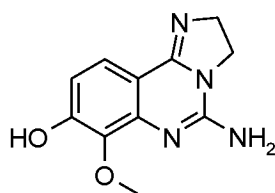
(8a)

15

необязательно в присутствии основания, такого как карбонат калия, например, в растворителе, таком как *n*-бутанол, *N,N*-диметилформамид и вода, например, необязательно с нагреванием, таким как, например, в колбе с обратным холодильником,

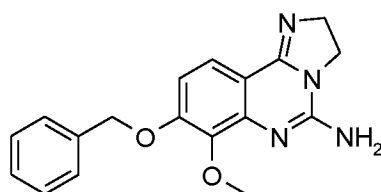
20 таким образом получая соединение формулы (9) ;

указанное соединение формулы (8):



(8)

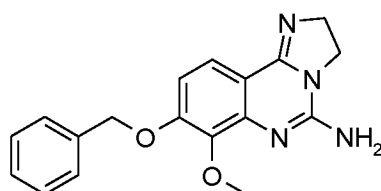
- 5 которое приготавливают с помощью следующей стадии А7:
 в которой соединению формулы (7):



(7),

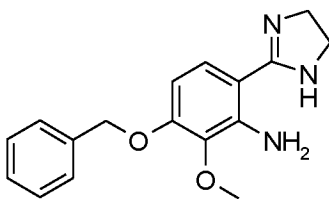
- 10 предоставляют возможность реагировать с восстановителем, таким как водород,
 например, необязательно в присутствии катализатора, такого как металлический
 катализатор, такой как палладий на угле, например, в особенности 5% палладий
 на угле, который смачивается водой, необязательно растворенный в растворителе
 15 или в суспензии в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, например,
 таким образом получая соединение формулы (8) ;

указанное соединение формулы (7):



(7)

которое приготавливают с помощью следующей стадии А6:
 в которой соединению формулы (6):

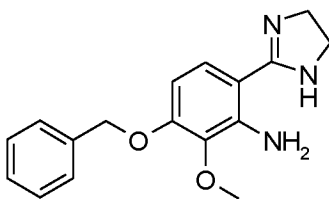


(6)

5 предоставляют возможность реагировать, необязательно в присутствии основания, такого как триэтиламин, например, с аннелирующим агентом, таким как бромистый цианоген (также известный как бромцианид), например, необязательно в растворителе, таком как ацетонитрил или дихлорметан, например,

10 таким образом получая соединение формулы (7) ;

указанное соединение формулы (6):

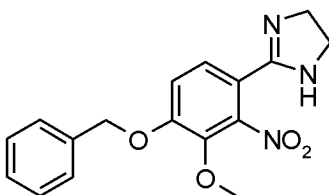


15

(6)

которое приготавливают с помощью следующей стадии A5:

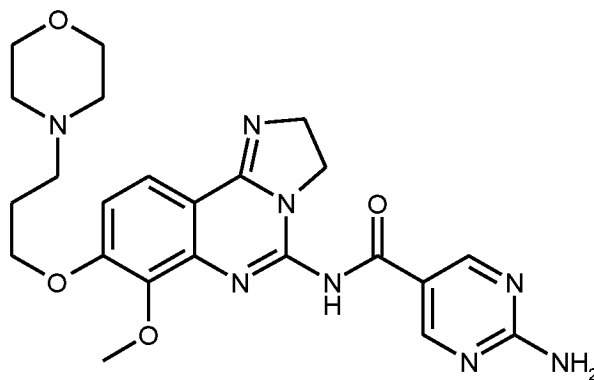
в которой соединению формулы (5):



20

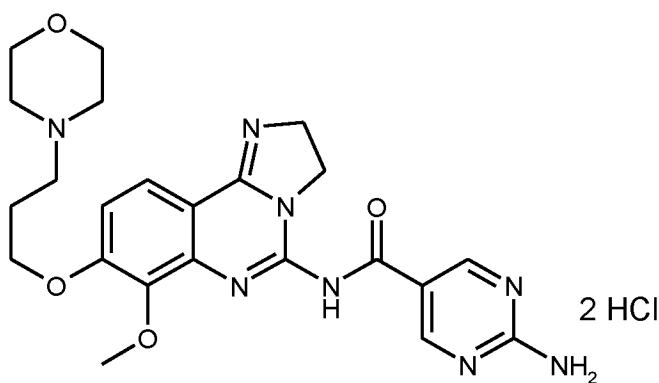
(5)

предоставляют возможность реагировать с восстановителем, таким как водород, например, необязательно в присутствии катализатора, такого как биметаллический катализатор, такой как платина/железо на угле, например, в особенности 1% Pt/0,2% Fe/C, необязательно смачиваемый водой, необязательно
 5 растворенный в растворителе или в суспензии в растворителе, таком как тетрагидрофуран, например, таким образом получая соединение формулы (6) ;
 указанный копанлисиб формулы (10):



(10)

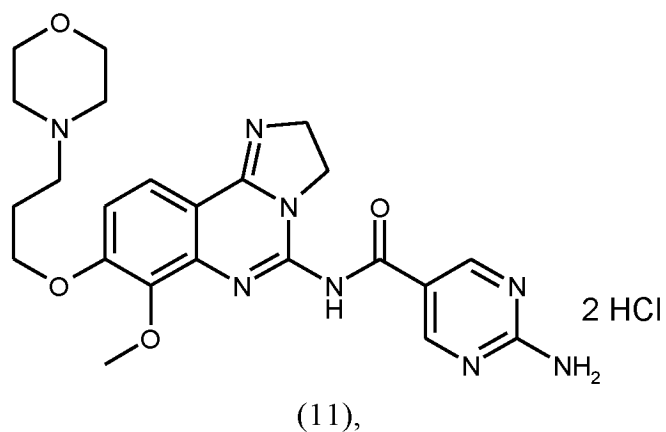
необязательно превращают в дигидрохлорид копанлисиба (11) путем предоставления возможности реагировать с хлористым водородом, необязательно
 20 соляной кислотой,
 таким образом получая дигидрохлорид копанлисиба (11):



(11).

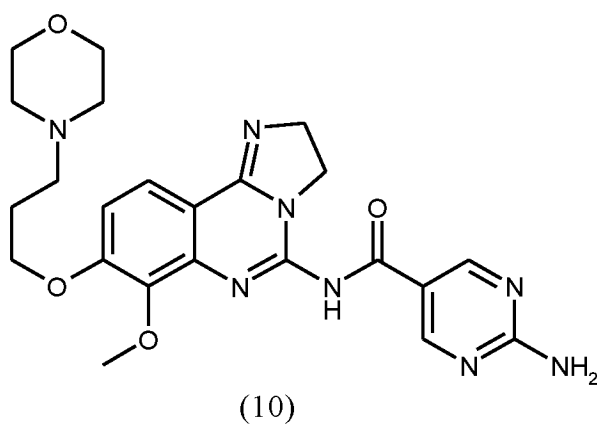
В варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к способу получения дигидрохлорида копанлисиба (11):

5



10 который включает следующую стадию A11:
 в которой копанлисиб, формулы (10):

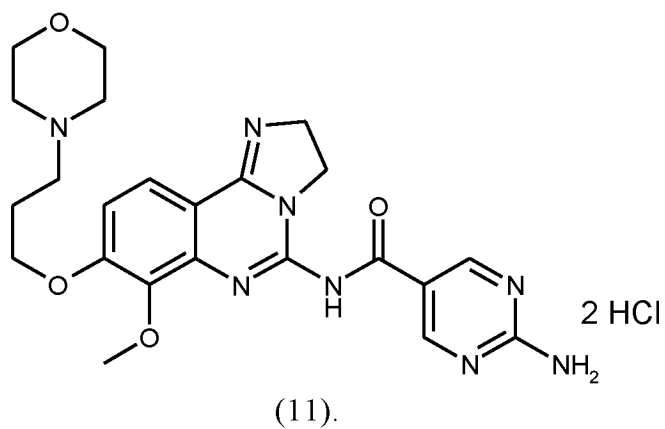
15



20

предоставляют возможность реагировать с хлористым водородом, необязательно
 соляной кислотой,
 таким образом получая дигидрохлорид копанлисиба (11):

25

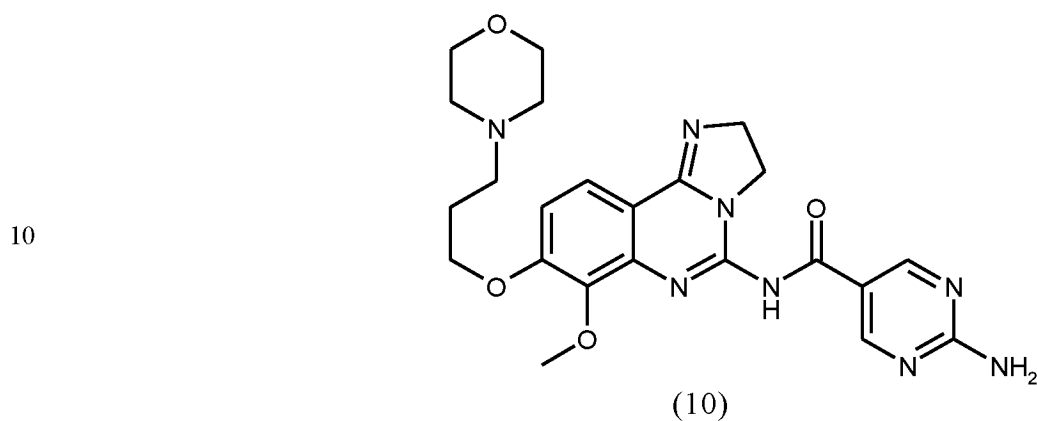


30

В варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к способу получения дигидрохлорида копанлисиба гидрат I,

который включает следующую стадию A11:

5 в которой копанлисиб, формулы (10):

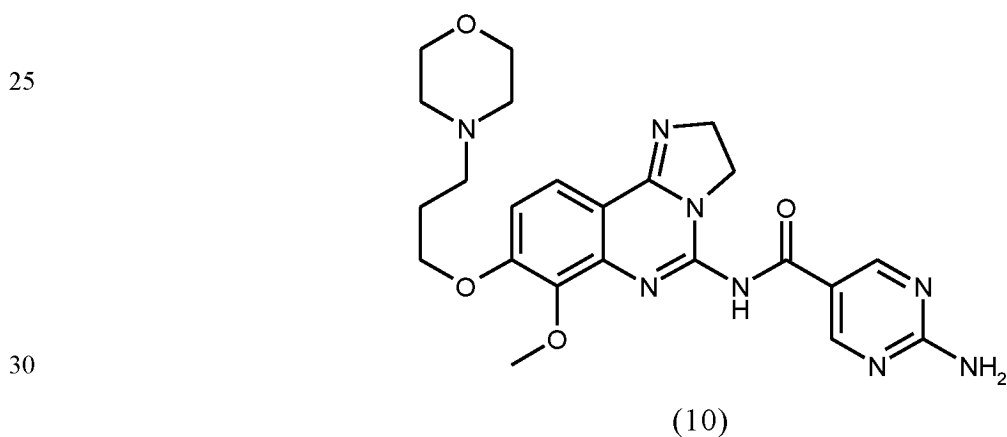


15 предоставляют возможность реагировать с хлористым водородом, необязательно соляной кислотой,
таким образом получая дигидрохлорид копанлисиба гидрат I.

20 В варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к способу получения дигидрохлорида копанлисиба гидрат II,

который включает следующую стадию A11:

в которой копанлисиб, формулы (10):

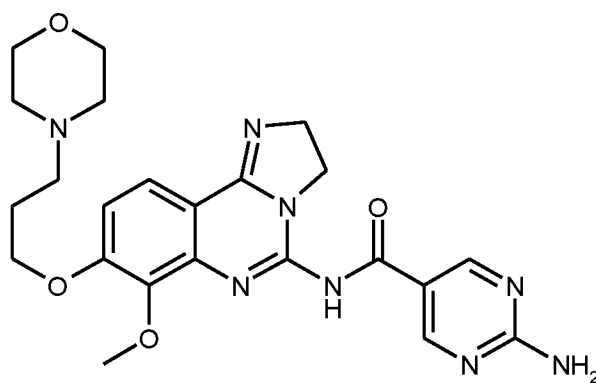


предоставляют возможность реагировать с хлористым водородом, необязательно соляной кислотой,

таким образом получая дигидрохлорид копанлисиба гидрат II.

- 5 В варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к способу получения копанлисиба (10):

10

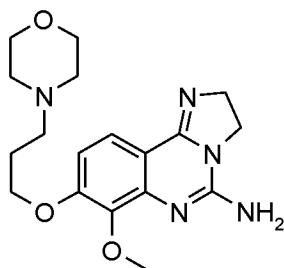


(10),

15

который включает следующую стадию A9:

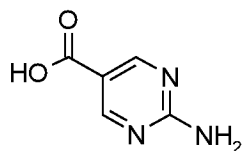
в которой соединению формулы (9):



(9)

20

предоставляют возможность реагировать с соединением формулы (9b):

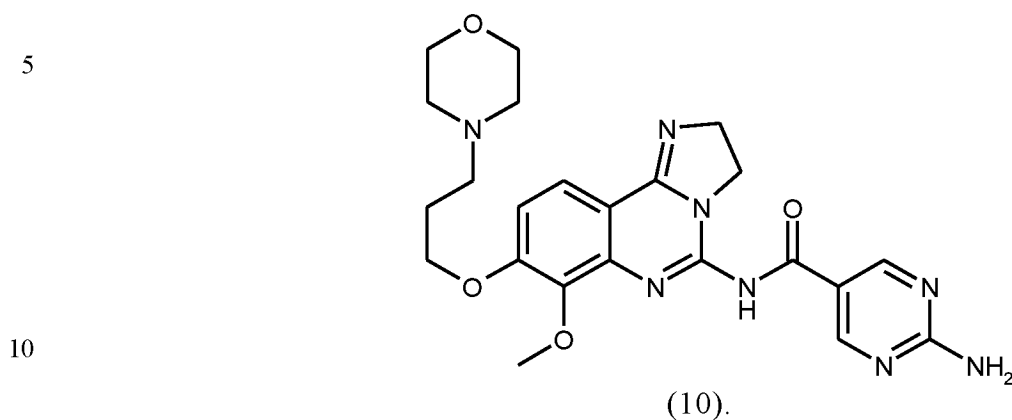


(9b)

- 25 необязательно в присутствии катализатора, такого как N,N-диметил-4-аминопиридин, например, необязательно в присутствии связующего агента, такого как гидрохлорид N-[3-(диметиламино)пропил]-N'-этилкарбодиимида,

например, необязательно в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, например,

таким образом получая копанлисиб (10):

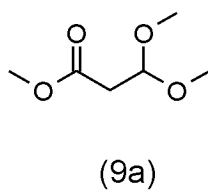


В варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к способу получения вышеуказанного соединения формулы (9b):



включающий следующую стадию A10:

20 в которой соединению формулы (9a):



а) предоставляют возможность реагировать с основанием, таким как метилат натрия, например, необязательно в растворителе, таком как 1,4-диоксан, например, с нагреванием, таким как, например, в колбе с обратным холодильником, после этого,

25

б) после охлаждения, такого как, например, до комнатной температуры, добавляют метил формиат, после этого

в) добавляют гуанидин гидрохлорид, с последующим нагреванием, таким как, например, в колбе с обратным холодильником, после этого,

г) добавляют воду и водный раствор основания, такого как гидроксид натрия, например, с последующим нагреванием, после этого,

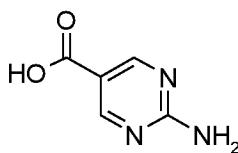
5 д) добавляют водный раствор минеральной кислоты, такой как, например, соляная кислота,

е) добавляют амин, такой как, например, дициклогексиламин, и фильтруют, после этого

10 ж) добавляют водный раствор сильного основания, такого как гидроксид натрия, после этого

з) добавляют водный раствор минеральной кислоты, такой как, например, соляная кислота,

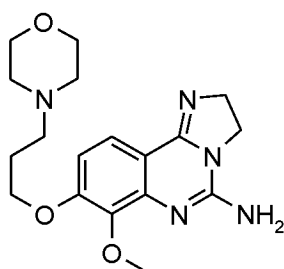
таким образом получая соединение формулы (9b):



15

(9b).

В варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к способу получения вышеуказанного соединения формулы (9):

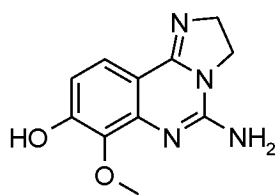


20

(9)

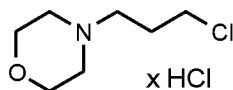
который включает следующую стадию A8:

в которой соединению формулы (8):



(8),

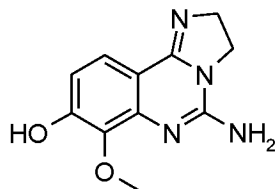
предоставляют возможность реагировать с соединением формулы (8a):



(8a)

необязательно в присутствии основания, такого как карбонат калия, например, в растворителе, таком как *n*-бутанол, например, необязательно с нагреванием, таким как, например, в колбе с обратным холодильником, таким образом получая соединение формулы (9).

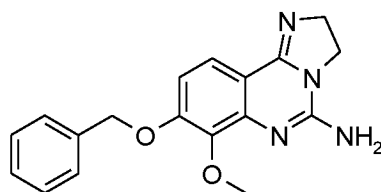
В варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к способу получения вышеуказанного соединения формулы (8):



(8)

включающий следующую стадию A7:

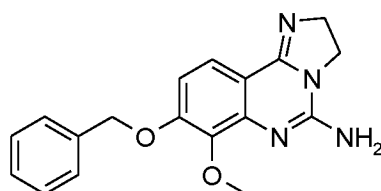
в которой соединению формулы (7):



(7),

предоставляют возможность реагировать с восстановителем, таким как водород, например, необязательно в присутствии катализатора, такого как металлический катализатор, такой как палладий на угле, например, в особенности 5% палладий на угле, который смачивается водой, необязательно растворенный в растворителе или в суспензии в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, например, необязательно в присутствии кислоты, такой как трифторуксусная кислота, например, таким образом получая соединение формулы (8).

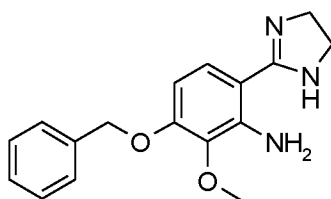
В варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к способу получения вышеуказанного соединения формулы (7):



(7)

включающий следующую стадию А6:

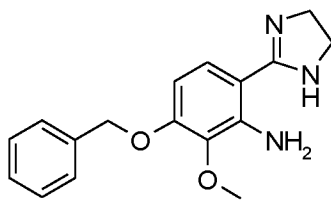
в которой соединению формулы (6):



(6)

предоставляют возможность реагировать, необязательно в присутствии основания, такого как триэтиламин, например, с аннелирующим агентом, таким как бромистый цианоген (также известный как бромцианид), например, необязательно в растворителе, таком как ацетонитрил или дихлорметан, например, таким образом получая соединение формулы (7).

В варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к способу получения вышеуказанного соединения формулы (6):

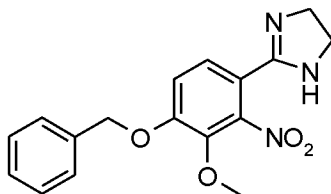


5

(6)

включающий следующую стадию A5:

в которой соединению формулы (5):

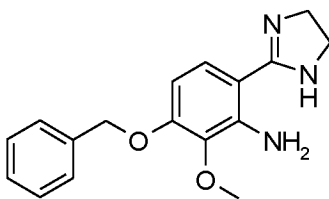


10

(5)

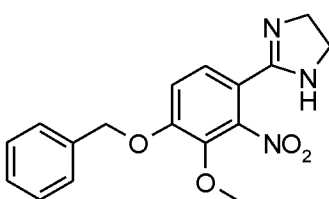
предоставляют возможность реагировать с восстановителем, таким как водород, например, необязательно в присутствии катализатора, такого как биметаллический катализатор, такой как платина/железо на угле, например, в особенности 1% Pt/0,2% Fe/C, который смачиваемый водой, необязательно растворенный в растворителе или в суспензии в растворителе, таком как тетрагидрофуран, например, таким образом получая соединение формулы (6).

В предпочтительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к способу получения вышеуказанного соединения формулы (6):



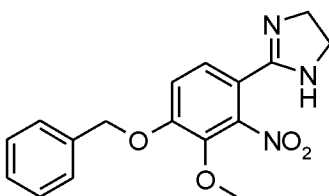
(6)

- 5 включающий следующую стадию A5:
в которой соединению формулы (5):



(5)

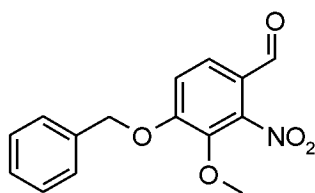
- 10 предоставляют возможность реагировать с водородом в присутствии биметаллического катализатора, который представляет собой 1% Pt/0,2% Fe/C, который смачивается водой, в суспензии в тетрагидрофуране, таким образом получая соединение формулы (6).
- 15 В варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к способу получения вышеуказанного соединения формулы (5):



(5)

- 20 включающий следующую стадию A4:

в которой соединению формулы (4):



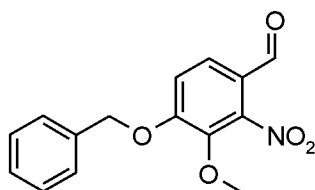
(4)

5

предоставляют возможность реагировать с этилендиамином, необязательно в присутствии N-бромсукцинимид, необязательно в смеси растворителей, такой как, например, метанол и ацетонитрил, таким образом получая соединение формулы (5).

10

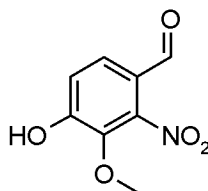
В предпочтительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к способу получения вышеуказанного соединения формулы (4):



15

(4),

включающий следующую стадию А3, в которой соединению формулы (3):

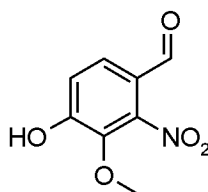


20

(3),

необязательно в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, например, необязательно в присутствии основания, такого как карбонат калия, например, предоставляют возможность реагировать с бензилбромидом, необязательно с нагреванием, таким как, например, в колбе с обратным холодильником, таким образом получая соединение формулы (4).

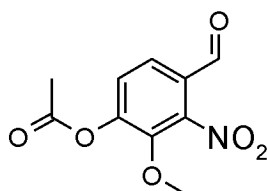
В предпочтительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к способу получения вышеуказанного соединения формулы (3):



(3),

включающий следующую стадию A2,

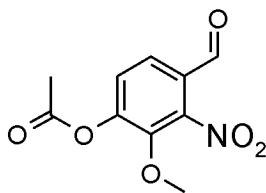
в которой соединению формулы (2):



(2),

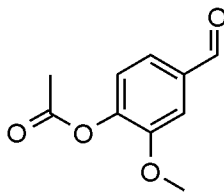
предоставляют возможность реагировать с основанием, таким как карбонат калия, например, в растворителе, таком как метанол, например, таким образом получая соединение формулы (3).

В предпочтительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к способу получения вышеуказанного соединения формулы (2):



(2),

- 5 включающий следующую стадию A1,
в которой соединению формулы (1):



(1)

- 10 предоставляют возможность реагировать в растворе в растворителе, таком как дихлорметан, например, с азотной кислотой и серной кислотой таким образом получая соединение формулы (2).

- В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение
15 относится к способу получения копанлисиба (10), или дигидрохлорида копанлисиба (11), или дигидрохлорида копанлисиба гидрата I, или дигидрохлорида копанлисиба гидрата II, где каждая из указанных стадий A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10 и A11 как показано на Схеме 3, *выше*, осуществляют, как описано выше.

20

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к способу получения дигидрохлорида копанлисиба (11), который представлен в форме дигидрохлорида копанлисиба гидрат I, как приготовлено и охарактеризовано в экспериментальном разделе.

25

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к дигидрохлориду копанлисиба гидрату I, как приготовлено и охарактеризовано в экспериментальном разделе.

- 5 В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к дигидрохлориду копанлисиба гидрату I.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к дигидрохлориду копанлисиба гидрату I, имеющему максимум пика
10 XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Медь (Cu)) 5,6.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к дигидрохлориду копанлисиба гидрату I, имеющему максимум пика
15 XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Медь (Cu)) 7,0.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к дигидрохлориду копанлисиба гидрату I, имеющему максимум пика
XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Медь (Cu)) 15,4.

20 В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к дигидрохлориду копанлисиба гидрату I, имеющему максимум пика XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Медь (Cu)) 26,4.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение
25 относится к дигидрохлориду копанлисиба гидрату I, имеющему максимум пиков XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Медь (Cu)) 5,6, 7,0, 15,4 и 26,4.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к способу получения дигидрохлорида копанлисиба (11), который
30 представлен в форме дигидрохлорида копанлисиба гидрат II, как приготовлено и охарактеризовано в экспериментальном разделе.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к дигидрохлориду копанлисиба гидрату II, как приготовлено и охарактеризовано в экспериментальном разделе.

- 5 В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к дигидрохлориду копанлисиба гидрату II.

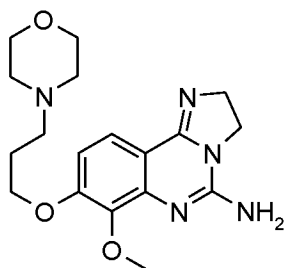
В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к дигидрохлориду копанлисиба гидрату II, имеющему максимум пика XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Медь (Cu)) 5,7.

В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к дигидрохлориду копанлисиба гидрату II, имеющему максимум пика XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Медь (Cu)) 7,3.

15 В дальнейшем варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к дигидрохлориду копанлисиба гидрату II, имеющему максимум пиков XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Медь (Cu)) 5,7 и 7,3.

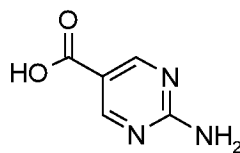
20 В соответствии со вторым аспектом, настоящее изобретение относится к промежуточным соединениям, которые пригодны для получения копанлисиба (10) и дигидрохлорида копанлисиба (11), дигидрохлорида копанлисиба гидрата I и дигидрохлорида копанлисиба гидрата II.

25 В варианте осуществления указанного второго аспекта, настоящее изобретение относится к соединению:



(9).

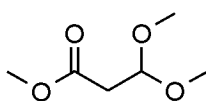
В варианте осуществления указанного второго аспекта, настоящее изобретение относится к соединению:



(9b).

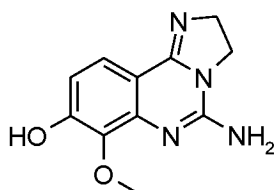
5

В варианте осуществления указанного второго аспекта, настоящее изобретение относится к соединению:



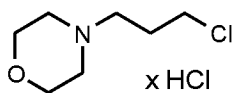
(9a)

10 В варианте осуществления указанного второго аспекта, настоящее изобретение относится к соединению:



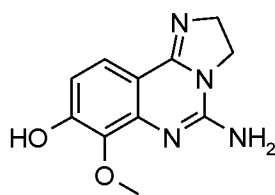
(8).

15 В варианте осуществления указанного второго аспекта, настоящее изобретение относится к соединению:



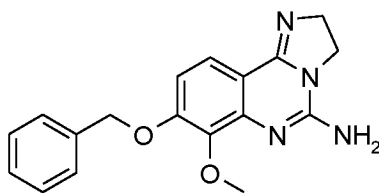
(8a).

20 В варианте осуществления указанного второго аспекта, настоящее изобретение относится к соединению:



(8).

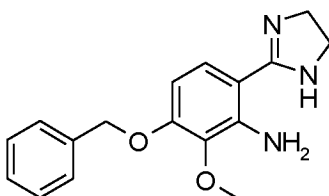
- 5 В варианте осуществления указанного второго аспекта, настоящее изобретение относится к соединению:



(7).

10

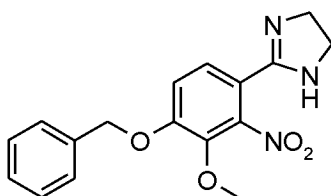
- В варианте осуществления указанного второго аспекта, настоящее изобретение относится к соединению:



15

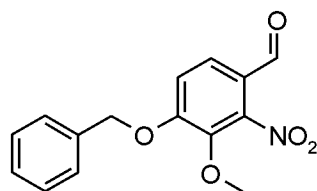
(6).

- В варианте осуществления указанного второго аспекта, настоящее изобретение относится к соединению:



(5).

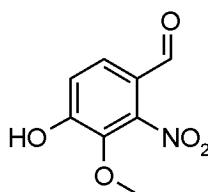
В варианте осуществления указанного второго аспекта, настоящее изобретение относится к соединению:



5

(4).

В варианте осуществления указанного второго аспекта, настоящее изобретение относится к соединению:

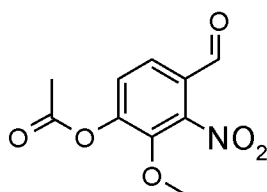


10

(3).

В варианте осуществления указанного второго аспекта, настоящее изобретение относится к соединению:

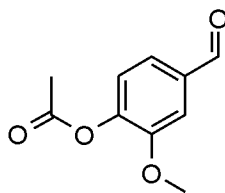
15



(2).

В варианте осуществления указанного второго аспекта, настоящее изобретение относится к соединению:

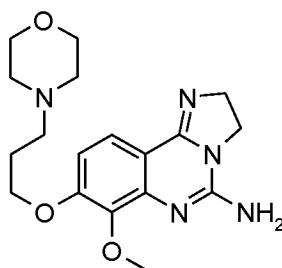
20



(1).

В соответствии с третьим аспектом, настоящее изобретение относится к
5 применению промежуточных соединений указанного второго аспекта для
получения копанлисиба (10), дигидрохлорида копанлисиба (11), дигидрохлорида
копанлисиба гидрата I или дигидрохлорида копанлисиба гидрата II.

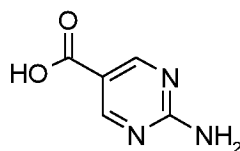
В варианте осуществления указанного третьего аспекта, настоящее изобретение
10 относится к применению:



(9)

для получения копанлисиба (10) или дигидрохлорида копанлисиба (11),
дигидрохлорида копанлисиба гидрата I или дигидрохлорида копанлисиба гидрата
15 II.

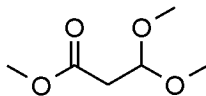
В варианте осуществления указанного третьего аспекта, настоящее изобретение
относится к применению:



(9b)

20 для получения копанлисиба (10) или дигидрохлорида копанлисиба (11),
дигидрохлорида копанлисиба гидрата I или дигидрохлорида копанлисиба гидрата
II.

В варианте осуществления указанного третьего аспекта, настоящее изобретение относится к применению:

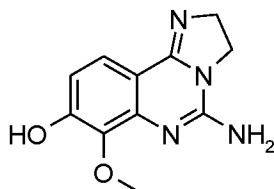


(9a)

5 для получения копанлисиба (10), дигидрохлорида копанлисиба (11) дигидрохлорида копанлисиба гидрата I или дигидрохлорида копанлисиба гидрата II.

В варианте осуществления указанного третьего аспекта, настоящее изобретение

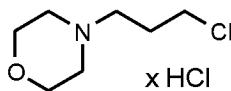
10 относится к применению:



(8)

15 для получения копанлисиба (10), дигидрохлорида копанлисиба (11), дигидрохлорида копанлисиба гидрата I или дигидрохлорида копанлисиба гидрата II.

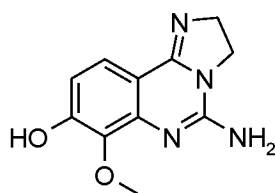
В варианте осуществления указанного третьего аспекта, настоящее изобретение относится к применению:



(8a)

20 для получения копанлисиба (10), дигидрохлорида копанлисиба (11), дигидрохлорида копанлисиба гидрата I или дигидрохлорида копанлисиба гидрата II.

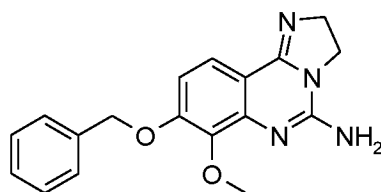
25 В варианте осуществления указанного третьего аспекта, настоящее изобретение относится к применению:



(8)

для получения копанлисиба (10), дигидрохлорида копанлисиба (11)
 5 дигидрохлорида копанлисиба гидрата I или дигидрохлорида копанлисиба гидрата II.

В варианте осуществления указанного третьего аспекта, настоящее изобретение относится к применению:

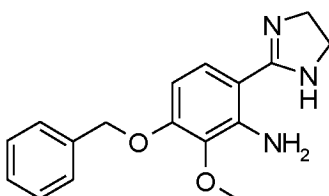


10

(7)

для получения копанлисиба (10), дигидрохлорида копанлисиба (11),
 дигидрохлорида копанлисиба гидрата I или дигидрохлорида копанлисиба гидрата
 15 II.

В варианте осуществления указанного третьего аспекта, настоящее изобретение относится к применению:

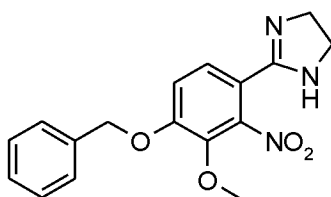


20

(6)

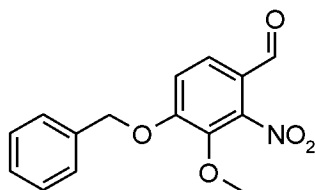
для получения копанлисиба (10), дигидрохлорида копанлисиба (11),
 дигидрохлорида копанлисиба гидрата I или дигидрохлорида копанлисиба гидрата
 II.

В варианте осуществления указанного третьего аспекта, настоящее изобретение относится к применению:



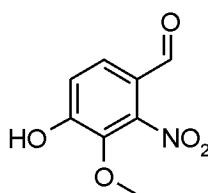
- 5 (5)
для получения копанлисиба (10), дигидрохлорида копанлисиба (11)
дигидрохлорида копанлисиба гидрата I или дигидрохлорида копанлисиба гидрата
II.

- 10 В варианте осуществления указанного третьего аспекта, настоящее изобретение
относится к применению:



- (4)
15 для получения копанлисиба (10), дигидрохлорида копанлисиба (11),
дигидрохлорида копанлисиба гидрата I или дигидрохлорида копанлисиба гидрата
II.

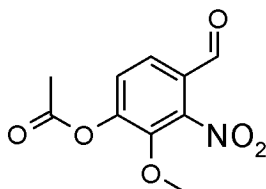
- В варианте осуществления указанного третьего аспекта, настоящее изобретение
20 относится к применению:



(3)

для получения копанлисиба (10), дигидрохлорида копанлисиба (11), дигидрохлорида копанлисиба гидрата I или дигидрохлорида копанлисиба гидрата II.

- 5 В варианте осуществления указанного третьего аспекта, настоящее изобретение относится к применению:

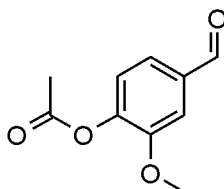


(2)

- 10 для получения копанлисиба (10), дигидрохлорида копанлисиба (11), дигидрохлорида копанлисиба гидрата I или дигидрохлорида копанлисиба гидрата II.

В варианте осуществления указанного третьего аспекта, настоящее изобретение

- 15 относится к применению:



(1)

- 20 для получения копанлисиба (10), дигидрохлорида копанлисиба (11), дигидрохлорида копанлисиба гидрата I или дигидрохлорида копанлисиба гидрата II.

- В контексте настоящего изобретения термин “растворитель”, который необязательно присутствует на любой реакционной стадии способа согласно изобретению, понимается, как очевидно квалифицированному специалисту в данной области техники, для обозначения любого вещества, в котором растворяются другие материалы с образованием раствора, такого как, но не
- 25

ограничиваясь только ими: полярный растворитель, такой как полярный протонный растворитель, такой как, например, вода, н-бутанол, изопропанол, н-пропанол, этанол, метанол, или муравьиная кислота или уксусная кислота, и др.; полярный апротонный растворитель, такой как, например, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, ацетон, ацетонитрил, диметилформамид, сульфолан, пиридин или диметилсульфоксид, и др.; или неполярные растворители, такие как, например, пентан, гексан, бензол, толуол, простой диэтиловый эфир, метил этил кетон, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорметан, этил ацетат, и др.; или любая смесь растворителей, перечисленных выше.

Подразумевается, что любая комбинация определений, представленных в вышеописанных вариантах осуществления изобретения, возможна в контексте настоящего изобретения.

Изобретение будет лучше пониматься после прочтения примеров, представленных ниже, которые обеспечиваются в качестве иллюстрации настоящего изобретения. Примеры, представленные ниже, никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения, как описано в тексте настоящей заявки и как определено в пунктах приложенной формулы изобретения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

Используемые сокращения:

Следующие используемые сокращения в примерах имеют следующие значения:

¹H-ЯМР спектроскопия протонным ядерным магнитным резонансом
(химические сдвиги (δ) представлены в виде част. на млн)

Ac ацетил

Boc *трет*-бутилоксикарбонил

bm широкий мультиплет

br широкий

bs широкий синглет

	c-	цикло-
	d	дублет
	dd	дублет дублетов
	ДХМ д	ихлорметан
5	DME	1,2-диметоксиэтан
	DIPE	диизопропиловый эфир
	DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
	ДМФА	N,N-диметилформамид
	ДМСО	диметилсульфоксид
10	EDCI	N-[3-(диметиламино)пропил]-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид
	экв	эквивалент
	ESI	электрораспылительная ионизация
	НАТUN-гексафторфосфат [(диметиламино)(3H-[1,2,3]триазо[4,5-b]пиридин-3-илокси)метиле́н]-N-метилметанамина	
15	основание Хунига	N,N-диизопропилэтиламин
	m	мультиплет
	t _{пл}	точка плавления в °C
	МС	масс-спектрометрия
	MTBE	<i>трет</i> -бутил метиловый эфир
20	МВ	молекулярный вес
	NaOtBu	<i>трет</i> -бутилат натрия; 2-метилпропан-2-олят натрия
	NMP	N-метилпирролидинон
	ЯМР	спектроскопия ядерного магнитного резонанса: химические сдвиги (δ) представлены в виде част. на млн.
25	q	квартет
	quin	квинтет
	Рац	рацемический
	КТ	комнатная температура
	к.т.	комнатная температура
30	RT	время удерживания в минутах
	s	синглет
	t	триплет
	TBAF	фторид тетрабутиламмония

TBTU	Тетрафторборат N-[(1H-бензотриазол-1-илокси)(диметиламино)метиле]N-метилметанамина
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
5 TGF	тетрагидрофуран
TMS	триметилсилил
Ts	пара толуолсульфонил; (тозил)
УЭЖХ	ультраэффективная жидкостная хроматография

10

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Стадия А1: Получение 4-ацетокси-3-метокси-2-нитробензальдегида (2)

15 3,94 кг азотной кислоты (65 мас.%) добавляли к 5,87 кг концентрированной серной кислоте при 0°C (нитрующая кислота). 1,5 кг ацетата ванилина растворяли в 2,9 кг дихлорметана (раствор ацетата ванилина). Оба раствора реагировали в микрореакторе со скоростью потока прибл. 8,0 мл/мин (нитрующая кислота) и прибл. 4,0 мл/мин (раствор ацетата ванилина) при 5°C. Реакционную смесь

20 непосредственно дозировали в 8 кг воды при 3°C. Через 3 часа скорости потоков повышали до 10 мл/мин (нитрующая кислота) и 5,0 мл/мин (раствор ацетата ванилина). Через дополнительные 9 ч реакция в потоке завершилась. Слои разделяли при к.т., и водную фазу экстрагировали с помощью 2 л дихлорметана. Объединенные органические фазы промывали с помощью 2 л насыщенного

25 бикарбоната натрия, и после этого 0,8 л воды. Дихлорметановый раствор концентрировали в вакууме до около 3 л, добавляли 3,9 л метанола и прибл. такой же объем удаляли снова путем перегонки. Дополнительно добавляли 3,9 л метанола, и раствор концентрировали до объема прибл. 3,5 л. Этот раствор 4-ацетокси-3-метокси-2-нитробензальдегида (2) непосредственно использовали на

30 следующей стадии.

Пример 2: Стадия A2: Получение 4-гидрокси-3-метокси-2-нитробензальдегида (2-нитро-ванилин) (3)

К раствору 4-ацетокси-3-метокси-2-нитробензальдегида (2), приготовленного, как описано в примере 1 (см. выше), добавляли 1,25 кг метанола, после этого 2,26 кг карбоната калия. Смесь перемешивали при 30°C в течение 3 ч. 7,3 кг дихлорметана и 12,8 кг водной соляной кислоты (10 мас.%) добавляли при < 30°C (pH 0,5 - 1). Смесь перемешивали в течение 15 мин, и слои разделяли. Органический слой фильтровали, и осадок на фильтре промывали с помощью 0,5 л дихлорметана. Водный слой экстрагировали два раза с помощью 4,1 кг дихлорметана. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме до около 4 л. добавляли 3,41 кг толуола, и смесь концентрировали до конечного объема прибл. 4 л. Смесь охлаждали до 0°C. Через 90 мин суспензию фильтровали. Собранные твердые вещества промывали холодным толуолом и высушивали, получая 0,95 кг (62 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): δ = 3,84 (s, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 9,74 (s, 1H), 11,82 (brs, 1H).

ЯМР спектр также содержит сигналы региоизомера 6-нитрованилин (прибл. 10%): δ = 3,95 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 11,11 (brs, 1H).

Пример 3: Стадия A3: Получение 4-(бензилокси)-3-метокси-2-нитробензальдегида (4):

10 г **3** растворяли в 45 мл ДМФА при 25 °C. Этот раствор загружали с 14 г карбонатом калия и температуру повышали до около 30 °C. В этой суспензии 7,1 мл бензилбромид дозировали в течение 15 минут при температуре 30 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов до завершения реакции. После охлаждения до 25 °C добавляли 125 мл воды. Суспензию фильтровали, промывали два раза с помощью 50 мл воды и один раз с помощью воды / метанола (10 мл / 10 мл) и исследовали при 40 °C при пониженном давлении. Таким образом 14,2 г (97% выход) получали **4** в виде желтоватого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, d6-ДМСО): 3,86 (s, 3H); 5,38 (s, 2 H); 7,45 (m, 5H); 7,62 (d, 2H); 7,91 (d, 2H); 9,81 (s, 1H).

5 **Пример 4а: Стадия А4: 2-[4-(бензилокси)-3-метокси-2-нитрофенил]-4,5-дигидро-1H-имидазола (5): Метод А**

10 г **4** растворяли в 100 мл метанола и добавляли 2,5 г этилендиамина при 20-25 °С. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение одного часа, охлаждали до 0 °С и добавляли раствор N- бромсукцинимид (8,1 г) в 60 мл ацетонитрила. Продолжали перемешивать в течение 1,5 ч и реакционную смесь нагревали до 20 °С и перемешивали дополнительно в течение 60 минут. Реакцию закаливали с помощью раствора 8,6 г NaHCO₃ и 2,2 г Na₂SO₃ в 100 мл воды. Через 10 минут добавляли 230 мл воды, продукт фильтровали, промывали с помощью 40 мл воды и исследовали при 40 °С при пониженном давлении. Таким образом получали 8,9 г (78% выход) **5** в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, d6-ДМСО): 3,31 (s, 4H); 3,83 (s, 3H); 5,29 (s, 2 H); 6,88 (s, 1 H); 7,37 (t, 1H); 7,43 (m, 3H); 7,50 (m, 3H).

20 **Пример 4b: Стадия А4: 2-[4-(бензилокси)-3-метокси-2-нитрофенил]-4,5-дигидро-1H-имидазола (5): Метод В**

28,7 кг соединения **4** растворяли в 231 кг дихлорметана при 20 °С и добавляли 8,2 кг этилендиамина. После перемешивания в течение 60 минут добавляли N-бромсукцинимид 4 порциями (4 x 5,8 кг), контролируя, чтобы температура не превышала 25 °С. После завершения добавления продолжали перемешивать в течение 90 минут при 22 °С. К реакционной смеси добавляли 9 кг карбоната калия в 39 кг воды и слои разделяли. Из органического слоя удаляли 150 кг растворителя путем перегонки и добавляли 67 кг толуола. Другие 50 кг растворителя удаляли при пониженном давлении и добавляли 40 кг толуола. После перемешивания в течение 30 минут при 35-45 °С реакцию охлаждали до 20 °С и продукт выделяли путем фильтрации. Продукт промывали с помощью

толуола (19 кг), исследовали при пониженном давлении и получали 26,6 кг (81% выход) коричневого продукта.

Пример 5: Стадия А5: 3-(бензилокси)-6-(4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-ил)-2-метоксианилина (6):

8,6 г соединения **5** суспендировали в 55 мл ТГФ и добавляли 1,4 г 1%Pt/0,2% Fe/C в 4 мл воды. Смесь нагревали до 45 °С и гидрировали под давлением водорода 3 бар в течение 30 минут. Катализатор отфильтровали и промывали два раза с помощью ТГФ. ТГФ удаляли путем перегонки и к реакционной смеси добавляли 65 мл изопропанола/воды 1/1. Растворитель, оставшийся ТГФ, удаляли путем перегонки и добавляли 86 мл изопропанола/воды 1/1. Суспензию перемешивали в течение одного часа, фильтровали, промывали два раза с помощью изопропанола/воды 1/1 и высушивали при пониженном давлении, получая 7,8 г (99% выход) белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО): 3,26 (t, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,82 (t, 2H); 5,13 (s, 2 H); 6,35 (d, 1 H); 6,70 (s, 1 H); 6,93 (bs, 2 H); 7,17 (d, 1 H); 7,33 (t, 1H); 7,40 (t, 2H); 7,45 (d, 2H).

Пример 6а: Стадия А6: 8-(бензилокси)-7-метокси-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-амин (7): Метод А

10 г **6** суспендировали в 65 мл ацетонитрила и добавляли 6,1 мл триэтиламина. При 5-10 °С добавляли 8,4 мл бромцианида 50% в ацетонитриле в течение одного часа и продолжали перемешивать в течение одного часа. 86 мл 2% NaOH добавляли и реакционную смесь нагревали до 45 °С и перемешивали в течение одного часа. Суспензию охлаждали до 10 °С, фильтровали и промывали с помощью воды/ацетона 80/20. Для дальнейшего улучшения качества материала, влажный продукт перемешивали в 50 мл толуола при 20-25 °С. Продукт отфильтровали, промывали с помощью толуола и высушивали при пониженном давлении. Таким образом 8,8 г (81% выход) **7** выделяли в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО): 3,73 (s, 3H); 3,87 (m, 4H); 5,14 (s, 2 H); 6,65 (bs, 2 H); 6,78 (d, 1 H); 7,33 (m, 1 H); 7,40 (m, 3 H); 7,46 (m, 2H).

Пример 6b: Стадия А6: 8-(бензилокси)-7-метокси-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-амин (8): Метод В

20 кг соединения **6** растворяли в 218 кг дихлорметана при 20 °С и смесь охлаждали до 5 °С. При этой температуре 23,2 кг триэтиламина дозировали в 15 минут и затем 25,2 кг бромцианида (3 М в дихлорметане) дозировали в 60 минут к реакционной смеси. После перемешивания в течение одного часа при 22 °С реакцию концентрировали и 188 кг растворителя удаляли при пониженном давлении. Добавляли ацетон (40 кг) и воду (50 кг) и другие 100 кг растворителя удаляли путем перегонки. Добавляли ацетон (40 кг) и воду (150 кг) и продолжали перемешивать в течение 30 минут при 36°С. После охлаждения до 2 °С суспензию перемешивали в течение 30 минут, выделяли, промывали с помощью 80 кг холодной воды и исследовали при пониженном давлении. С помощью этой процедуры получали 20,7 кг (95% выход) не совсем белого продукта.

Пример 7a: Стадия А7: Метод А: получение 5-амино-7-метокси-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-8-ола (8):

Смесь 2 кг 8-(бензилокси)-7-метокси-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-амин, 203 г 5% Палладия на угле (50% смачиваемого водой) и 31,8 кг N,N-диметилформамина перемешивали при 60°С под давлением водорода 3 бар в течение 18 ч. Смесь фильтровали, и остаток промывали с помощью 7,5 кг N,N-диметилформамина. Фильтрат (38,2 кг) концентрировали в вакууме (прибл. 27 л дистиллята собирали и отбрасывали). Оставшуюся смесь охлаждали от 50°С до 22°С в течение 1 ч, в течение этой фазы охлаждения добавляли 14,4 кг воды в течение 30 мин. Полученную суспензию перемешивали при 22°С в течение 1 ч и после этого фильтровали. Собранные твердые вещества промывали водой и высушивали в вакууме, получая 0,94 кг (65 %).

^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): δ = 3,72 (s, 3H), 3,85 (m, 4H), 6,47 (d, 1H), 6,59 (bs, 1H), 7,29 (d, 1H), 9,30 (bs, 1H).

Пример 7b: Стадия А7 Метод В: получение 5-амино-7-метокси-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-8-ола (8):

222,8 г трифторуксусной кислоты добавляли к смеси 600 г 8-(бензилокси)-7-метокси-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-амин и 2850 г ДМФА. Добавляли 18 г 5% палладия на угле (50% смачиваемого водой). Смесь перемешивали под давлением водорода 3 бар в течение ночи. Катализатор удаляли путем фильтрации и промывали с помощью 570 г ДМФА. Фильтрат концентрировали в вакууме (432 г дистиллята собирали и отбрасывали). Добавляли 4095 мл 0,5 М водного раствора гидроксида натрия в течение 2 часов. Полученную суспензию перемешивали в течение ночи. Продукт выделяли, используя центрифугу. Собранные твердые вещества промывали водой. Выделенный материал (480,2 г; содержащего прибр. 25 мас.% воды) можно использовать непосредственно на следующей стадии (пример 8b).

Пример 8a: Стадия А8: Метод А: получение 7-метокси-8-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-амин (9):

2,5 кг карбоната калия добавляли к смеси 1,4 кг 5-амино-7-метокси-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-8-ола, 14 л *n*-бутанола, 1,4 л N,N-диметилформамида и 1,4 л воды. Добавляли 1,57 кг гидрохлорида 4-(3-хлорпропил)морфолина. Полученную суспензию нагревали до 90°C и перемешивали при этой температуре в течение 5 ч. Смесь охлаждали до к.т. При 50°C добавляли 8,4 кг воды. Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. После разделения фаз водную фазу экстрагировали с помощью 12 л *n*-бутанола. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме до объема прибр. 11 л. Добавляли 10,7 л *трет*-бутил метилового эфира при 50°C. Реакционную смесь охлаждали в течение 2 ч до 0°C и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Суспензию фильтровали, и собранные твердые вещества промывали с помощью *трет*-бутил метилового эфира и высушивали, получая 1,85 кг (86 %).

Выделенные 1,85 кг объединяли с дополнительными 0,85 кг материала, полученного в соответствии с идентичным процессом. Добавляли 10,8 л воды и смесь нагревали вплоть до 60°C. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 мин, после этого охлаждали до 45°C в течение 30 мин и после этого до 0°C в течение 1 ч. Суспензию перемешивали при 0°C в течение 2 ч и после этого фильтровали. Твердые вещества промывали холодной водой и высушивали, получая 2,5 кг.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): δ = 1,88 (m, 4H), 2,36 (m, 4H), 2,44 (t, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,88 (m, 4H), 4,04 (t, 2H), 6,63 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,41 (d, 1H).

ВЭЖХ: неподвижная фаза: Kinetex C18 (150 мм, 3,0 мм ID, размер частиц 2,6 мкм); подвижная фаза А: 0,5 мл трифторуксусной кислоты / 1 л воды; подвижная фаза В: 0,5 мл трифторуксусной кислоты / л ацетонитрила; УФ обнаружение при 256 нм; температурный режим термостата: 40°C; объем вводимой пробы: 2,0 мкл; поток 1,0 мл/мин; линейный градиент для 4 стадий: 0% В -> 6% В (20 мин), 6 % В -> 16% В (5 мин), 16% В -> 28 % В (5 мин), 28 % В -> 80 % В (4 мин), 4 минут время выдерживания при 80% В; чистота: >99,5 % (КТ=11,0 мин), релевантный потенциал побочных продуктов: разложение продукта 1 при RRT (относительное время удерживания) 0,60 (6,6 мин) типично <0,05 %, 5-амино-7-метокси-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-8-ол RRT 0,71 (7,8 мин): типично <0,05 %, разложение продукта 2 RRT 1,31 (14,4 мин): типично <0,05 %, 7-метокси-5-{[3-(морфолин-4-ил)пропил]амино}-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-8-ол RRT 1,39 (15,3 мин): типично <0,05 %, 9-метокси-8-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-амин RRT 1,43 (15,7 мин): типично <0,05 %, разложение продукта 3 RRT 1,49 (16,4 мин): типично <0,05 %, 7-метокси-8-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-N-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-амин RRT 1,51 (16,7 мин): типично <0,10 %, 8-(бензилокси)-7-метокси-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-амин RRT 2,56 (28,2 мин): типично <0,05 %, 8-(бензилокси)-7-метокси-N-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-амин RRT 2,59 (28,5 мин): типично <0,05 %.

Пример 8b:: Стадия A8 (Метод В): получение 7-метокси-8-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-амин (9):

13,53 г 5-амино-7-метокси-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-8-ола (содержащего приibl. 26 мас.% воды) суспендировали в 110 г *n*-бутанола. Смесь концентрировали в вакууме (13,5 г дистиллята собирали и отбрасывали). Добавляли 17,9 г карбоната калия и 11,2 г гидрохлорида 4-(3-хлорпропил)морфолина. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали при этой температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до 50°C, и 70 г воды добавляли. Слои разделяли. Органический слой концентрировали в вакууме (54 г дистиллята собирали и отбрасывали). Добавляли 90 г *трет*-бутил метилового эфира при 65°C. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Смесь фильтровали, и собранные твердые вещества промывали с помощью *трет*-бутил метилового эфира и после этого высушивали в вакууме, получая 13,4 г (86%).

13,1 г выделенного материала суспендировали в 65,7 г воды. Смесь нагревали до 60°C. Полученный раствор медленно охлаждали до 0°C. Эти осажденные твердые вещества выделяли путем фильтрации, промывали водой и высушивали в вакууме, получая 12,0 г (92%).

Пример 9: Стадия A10: Получение 2-аминопиримидин-5-карбоновой кислоты (9b)

1 кг метил 3,3-диметоксипропаноата растворяли в 7 л 1,4-диоксана. добавляли 1,58 кг раствора метилата натрия (30 мас.% в метаноле). Смесь нагревали до появления конденсации, и приibl. 4,9 кг дистиллята удаляли. Полученную суспензию охлаждали до к.т., и добавляли 0,5 кг метилформиата. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, после этого добавляли 0,71 кг гидрохлорида гуанидина, и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После этого реакционную смесь нагревали до конденсации, и перемешивали в течение 2 ч. добавляли 13,5 л воды, после этого 0,72 кг водного раствора гидроксида натрия (45 мас.%). Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником дополнительно в течение 0,5 ч, и после этого охлаждали до 50°C. Добавляли 0,92 кг водной соляной кислоты (25 мас.%) до достижения pH 6. Добавляли затравочные кристаллы, и дополнительные 0,84 кг водной соляной кислоты (25 мас.%) добавляли при 50°C до достижения pH 2. Смесь охлаждали до 20°C и

перемешивали в течение ночи. Суспензию фильтровали, собранные твердые вещества промывали два раза водой, после этого два раза метанолом, получая 0,61 кг (65%).

5 Четыре партии, полученные в соответствии с вышеописанной процедурой, объединяли (всего 2,42 кг). Добавляли 12 л этанола, и полученную суспензию перемешивали при к.т. в течение 2,5 ч. Смесь фильтровали. Собранные твердые вещества промывали с помощью этанола и высушивали в вакууме, получая 2,38 кг.

10 К 800 г этого материала добавляли 2,5 л дихлорметана и 4 л воды, после этого 1375 мл дициклогексиламина. Смесь перемешивали в течение 30 минут при к.т. и фильтровали. Собранные твердые вещества отбрасывали. Фазы фильтрата разделяли, и органическую фазу отбрасывали. 345 мл водного раствора гидроксида натрия (45 мас.%) добавляли к водной фазе. Водную фазу экстрагировали с помощью 2,5 л этилацетата. Фазы разделяли и органическую фазу отбрасывали. Значение pH водной фазы доводили до pH 2, используя около 500 мл соляной кислоты (37 мас.%). Смесь фильтровали, и собранные твердые вещества промывали водой и высушивали, получая 405 г.

405 г объединяли со второй партией сопоставимого качества (152 г). Добавляли 2 л этилацетата и 6 л воды, после этого 480 мл водного раствора гидроксида натрия 20 (45 мас.%). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Фазы разделяли. Значение pH водной фазы доводили до pH 2 с помощью прибл. 770 мл водной соляной кислоты (37 мас.%). Смесь фильтровали, и собранные твердые вещества промывали водой и высушивали, получая 535 г.

25 ^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): δ = 7,46 (bs, 2H); 8,66 (s, 2H), 12,72 (bs, 1H).

Пример 10: Стадия A9: получение копанлисиба (10)

30 Смесь 1250 г 7-метокси-8-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-амин, 20,3 кг N,N-диметилформамида, 531 г 2-аминопиримидин-5-карбоновой кислоты, 425 г N,N-диметиламинопиридина и 1000 г гидрохлорида N-[3-(диметиламино)пропил]-N'-этилкарбодиимида перемешивали при к.т. в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтровали. Собранные твердые вещества

промывали с помощью N,N-диметилформамид, после этого этанол, и высушивали при 50°C, получая 1,6 кг (96%). Выделенный материал непосредственно превращали в дигидрохлорид.

5 **Пример 11: Стадия A11: получение дигидрохлорида копанлисиба (11)**

К смеси 1,6 кг копанлисиба и 4,8 кг воды добавляли 684 г водной соляной кислоты (32 мас.%), при этом температуру поддерживали в диапазоне от 20 до 25°C, до тех пор, пока не достигали значения pH 3 - 4. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, и pH проверяли (pH 3,5). Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали с помощью 0,36 кг воды. 109 г водной соляной кислоты к фильтрату добавляли до тех пор, пока значение pH не достигало 1,8 - 2,0. Смесь перемешивали в течение 30 мин и значение pH проверяли (pH 1,9). Медленно добавляли 7,6 кг этанола в течение 5 ч при 20 - 25°C, дозирование приостанавливали через 20 мин в течение 1 ч, когда начиналась кристаллизация. После завершения добавления этанола полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч. Суспензию фильтровали. Собранные твердые вещества промывали с помощью смесей этанол-вода и в завершение этанолом, и после этого высушивали в вакууме, получая 1,57 кг дигидрохлорида копанлисиба (85 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): δ = 2,32 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,19 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,48 (t, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,53 (bs, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,97 (s, 2H), 11,28 (bs, 1H), 12,75 (bs, 1H), 13,41 (bs, 1H).

ВЭЖХ: неподвижная фаза: Kinetex C18 (150 мм, 3,0 мм ID, размер частиц 2,6 мкм); подвижная фаза А: 2,0 мл трифторуксусной кислоты / 1 л воды; подвижная фаза В: 2,0 мл трифторуксусной кислоты / л ацетонитрила; УФ обнаружение при 254 нм, переключали через 1 минуту на 282 нм; температурный режим термостата: 60°C; объем вводимой пробы: 2,0 мкл; поток 1,7 мл/мин; линейный градиент через 1 минуту изократического прогона за 2 стадии: 0% В -> 18% В (9 мин), 18 % В -> 80% В (2,5 мин), 2,5 минут время выдерживания при 80% В; чистота: >99,8% (КТ=6,1 мин), релевантный потенциал побочных продуктов: 2-Аминопиримидин-

5-карбоновая кислота при RRT (относительное время удерживания) 0,10 (0,6 мин) типично <0,01 %, 4-диметиламинопиримидин RRT 0,26 (1,6 мин): типично <0,01 %, 7-метокси-8-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-амин RRT 0,40 (2,4 мин): типично <0,03 %, побочный продукт 1 RRT 0,93 (5,7 мин): типично <0,05 %, побочный продукт 6 RRT 1,04 (6,4 мин): типично <0,05 %, 2-амино-N-{3-(2-аминоэтил)-8-метокси-7-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}пиримидин-5-карбоксаимид RRT 1,12 (6,9 мин): типично <0,10 %, 5-{[(2-аминопиримидин-5-ил)карбонил]амино}-7-метокси-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-8-ил 2-аминопиримидин-5-карбоксилат RRT 1,41 (8,6 мин): типично <0,01 %.

Пример 12: Стадия A11: Дальнейший пример получения дигидрохлорида копанлисиба (11)

99 мл соляной кислоты (37 мас.%) добавляли к смеси 300 г копанлисиба и 1450 мл воды при 24 – 30°C, и перемешивали при 30°C в течение 10 мин. Смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали два раза с помощью 25 мл воды. К фильтрату добавляли 6,0 л этанола при комнатной температуре в течение 18 минут. Полученную суспензию нагревали вплоть до 76 °C и перемешивали при 76 – 78°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до 22°C, и перемешивали в течение одного часа при этой температуре. Суспензию фильтровали, и собранные твердые вещества промывали с помощью смеси 120 мл воды и 480 мл этанола. Суспензию фильтровали, и собранные кристаллы высушивали при 40°C в вакууме, получая 295 г дигидрохлорида копанлисиба в виде гидрата II.

Вода (Karl-Fisher): 7,9 %

Хлорид (Ионообменная хроматография): 11,7 %

XRPD: Гидрат II

Условия измерения:

Ось сканирования 2θ-ω
Начальное положение [°2θ] 2,0000
Конечное положение [°2θ] 37,9900

К-Альфа1 [$\text{\AA}$] 1,54060
 Установки генератора 35 мА, 45 кВ
 Тип дифрактометра Трансмиссионный дифрактометр
 Монохроматор падающего луча света Да
 5 Вращение Нет
 Рентгеновская дифрактограмма представлена на фигуре 1/5.

Пример 13: Стадия A11: дальнейший пример получения дигидрохлорида копанлисиба (11)

10 9,10 г соляной кислоты (25 мас.%) добавляли к смеси 15 г копанлисиба в 37,5 г воды. Смесь перемешивали в течение 10 минут, и фильтровали. Остаток на фильтре промывали с помощью 7,0 г воды. Фильтрат добавляли к 70,6 г этанола при 40°C в течение одного часа. Дополнительно 2,0 г воды использовали для
 15 промывания добавляющего оборудования. Полученную суспензию охлаждали до 23°C в течение одного часа и перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. Суспензию фильтровали, и собранные кристаллы промывали два раза с помощью с помощью смеси 17,9 г этанола и 7,5 г воды, и после этого высушивали на воздухе, получая 17,0 г дигидрохлорида копанлисиба в виде гидрата II.

20 Чистота согласно ВЭЖХ: 99,9%, <0,06% 2-амино-N-{3-(2-аминоэтил)-8-метокси-7-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил} пиримидин-5-карбоксамид

Потери при высушивании (120°C, 30 минут): 12,9 мас.%

25 Этанол (парофазная-ГХ): < 0,1 %

XRPD: Гидрат II

Условия измерения:

30 Примечание Конфигурация=Отражение-переходящая стадия вращения,
 Ось сканирования Gonio
 Начальное положение [2θ] 2,0066
 35 Конечное положение [2θ] 37,9906
 Материал анода Cu
 К-Альфа1 [$\text{\AA}$] 1,54060
 К-Альфа2 [$\text{\AA}$] 1,54443
 К-бета [$\text{\AA}$] 1,39225
 40 Соотношение К-A2 / К-A1 0,50000

Установки генератора 40 мА, 40 кВ
 Монохроматор падающего луча света фокусирующий зеркало рентгеновского лазера
 Вращение Да

5

Рентгеновская дифрактограмма представлена на фигуре 2/5.

Пример 14: Стадия A11: дальнейший пример получения дигидрохлорида копанлисиба (11)

10

17 г дигидрохлорида копанлисиба растворяли в 66 г воды. Прозрачный раствор добавляли к 127,5 г этанола при 40°C в течение 1 часа. Оборудование для добавления промывали с помощью 2 г воды. Смесь перемешивали при 40°C в течение 30 минут, и после этого охлаждали до 0°C в течение 3 часов. Суспензию фильтровали. Собранные кристаллы промывали три раза с помощью 20 мл смеси 3:1-этанол: вода (об./об.), и после этого высушивали на воздухе, получая 15,8 г дигидрохлорида копанлисиба в виде гидрата II.

15

Чистота согласно ВЭЖХ: 99,9 %, 0,06% 2-амино-N-{3-(2-аминоэтил)-8-метокси-7-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил} пиримидин-5-карбоксамид

20

Потеря массы (термогравиметрический анализ): 12,3 мас. %

Вода (Karl-Fisher): 12,0 мас. %

Этанол (парофазная-ГХ): < 0,1 %

25

XRPD: Гидрат II

Условия измерения:

30	Примечание	Scan 2-80 Trans (STOE-кювета с тонколистового металла)
	Ось сканирования	Gonio
	Начальное положение [$^{\circ}2\theta$]	2,0066
	Конечное положение [$^{\circ}2\theta$]	37,9906
35	Материал анода	Cu
	К-Альфа1 [$\text{\AA}$]	1,54060
	К-Альфа2 [$\text{\AA}$]	1,54443
	К-бета [$\text{\AA}$]	1,39225

Соотношение К-А2 / К-А1 0,50000

Установки генератора 40 мА, 40 кВ

Монохроматор падающего луча света фокусирующий зеркало рентгеновского лазера

5 Вращение Да

Рентгеновская дифрактограмма представлена на фигуре 3/5.

Пример 15: Стадия А11: дальнейший пример получения дигидрохлорида копанлисиба (11)

10 7,3 г соляной кислоты добавляли к смеси 12 г копанлисиба и 33 г воды максимум при 30°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 мин, и фильтровали. Остаток на фильтре промывали с помощью 6 г воды. К фильтрату
15 добавляли 11,5 г этанола при 23°C в течение 1 часа. После завершения добавления, смесь перемешивали в течение 1 часа при 23°C. Дополнительно 59 г этанола добавляли к смеси в течение 3 часов. После завершения добавления, смесь перемешивали при 23°C в течение 1 часа. Полученную суспензию фильтровали. собранные кристаллы промывали три раза с помощью смеси 11,9 г
20 этанола и 5,0 г воды и высушивали на воздухе, получая 14,2 г дигидрохлорида копанлисиба в виде гидрата I.

Чистота согласно ВЭЖХ: > 99,8%; < 0,05% 2-амино-N-{3-(2-аминоэтил)-8-метокси-7-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}пиримидин-5-карбоксамид

Потеря массы (термогравиметрический анализ): 14,5 мас. %

Вода (Karl-Fisher): 14,1 %

Этанол (парофазная-ГХ): < 0,1 %

Хлорид (Ионообменная хроматография): 11,9 %

30

XRPD: Гидрат I

Условия измерения:

	Примечание	Конфигурация=Отражение-переходящая стадия вращения,
5	Источник исходных данных	XRD измерение (*.XRDML)
	Ось сканирования	Gonio
	Начальное положение [$^{\circ}2\theta$]	2,0066
	Конечное положение [$^{\circ}2\theta$]	37,9906
	Материал анода	Cu
10	К-Альфа1 [$\text{\AA}$]	1,54060
	К-Альфа2 [$\text{\AA}$]	1,54443
	К-бета [$\text{\AA}$]	1,39225
	Соотношение К-А2 / К-А1	0,50000
	Установки генератора	40 мА, 40 кВ
15	Монохроматор падающего луча света	фокусирующий зеркало рентгеновского лазера
	Вращение	Да

Рентгеновская дифрактограмма представлена на фигуре 4/5.

20

Пример 16: Стадия A11: дальнейший пример получения дигидрохлорида копанлисиба (11)

9,1 кг соляной кислоты (25 мас.%) добавляли к смеси 14,7 кг копанлисиба и 41,9 кг воды при максимальной температуре 28°C. Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 80 минут до тех пор, пока не образовывался прозрачный раствор. Раствор переносили во второй реакционный сосуд, и транспортные линии промывали с помощью 6 кг воды. 14,1 кг этанола медленно добавляли в течение 70 минут при 23°C. После завершения добавления этанола, смесь перемешивали при 23°C в течение 1 часа. Дополнительно 72,3 кг этанола медленно добавляли в течение 3,5 часов при 23°C, и полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. Суспензию фильтровали, и собранные твердые вещества промывали два раза с помощью 31 кг смеси этанола (2,4:1 (мас./мас.)). Продукт высушивали в вакууме при максимальной температуре оболочки 40°C в течение 3,5 часов, получая 15,0 кг дигидрохлорида копанлисиба в виде гидрата I.

Чистота согласно ВЭЖХ: > 99,9 %; < 0,05% 2-амино-N-{3-(2-аминоэтил)-8-метокси-7-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}пиримидин-5-карбоксамид

Потери при высушивании: 14,7 мас.%

5 Хлорид (Титрование): 10,8 %

Вода (Karl-Fisher): 14 %

XRPD: Гидрат I

Условия измерения:

10 Ось сканирования Gonio
Начальное положение [2θ] 2,0066
Конечное положение [2θ] 37,9906
Материал анода Cu
15 К-Альфа1 [$\text{\AA}$] 1,54060
К-Альфа2 [$\text{\AA}$] 1,54443
К-бета [$\text{\AA}$] 1,39225
Соотношение К-А2 / К-А1 0,50000
Установки генератора 40 мА, 40 кВ
20 Монохроматор падающего луча света фокусирующий зеркало рентгеновского лазера
Вращение Да

Рентгеновская дифрактограмма представлена на фигуре 5/5.

25

XRPD (Таблица)

Максимум пика [2 Тета]				
Пример 16 (Гидрат I)	Пример 15 (Гидрат I)	Пример 12 (Гидрат II)	Пример 14 (Гидрат II)	Пример 13 (Гидрат II)
5,6	5,6	5,7	5,7	5,7
6,5	6,5	7,3	6,0	7,3
7,0	7,0	9,7	7,3	9,7
10,0	9,9	11,3	9,7	11,4
10,9	10,9	12,8	11,4	12,8
11,3	11,3	14,0	12,9	14,0
12,2	12,3	14,5	14,1	14,5
13,0	13,0	15,5	14,6	15,5
13,8	13,1	16,4	14,7	16,5
13,9	13,8	16,9	15,4	16,9
15,4	14,0	17,4	16,6	17,4
15,8	15,4	18,5	17,0	17,7
16,6	15,8	19,2	17,5	18,6
17,5	16,0	19,5	17,8	19,3

Максимум пика [2 Тета]				
Пример 16 (Гидрат I)	Пример 15 (Гидрат I)	Пример 12 (Гидрат II)	Пример 14 (Гидрат II)	Пример 13 (Гидрат II)
17,7	17,7	20,7	18,0	19,5
18,1	18,1	21,2	18,6	20,7
18,4	18,4	21,8	18,9	20,8
18,8	18,9	22,8	19,4	21,3
19,0	19,1	23,2	19,4	22,0
19,6	19,5	23,6	19,6	22,3
20,0	19,9	24,1	20,8	22,9
20,7	20,2	25,2	21,0	23,3
21,0	20,8	25,9	21,4	23,7
21,2	21,1	26,2	22,1	24,2
21,5	21,5	26,8	22,5	25,2
21,8	22,0	27,6	23,1	26,0
21,9	22,4	28,2	23,3	26,3
22,4	22,7	28,8	23,8	26,9
22,9	22,9	29,6	24,3	26,9
23,3	23,0	30,6	24,4	27,8
24,3	23,5	31,2	25,3	28,2
24,7	24,3	31,9	26,1	28,9
25,1	24,7	33,6	26,4	29,8
25,8	25,1	34,4	27,0	30,8
26,0	25,6	36,9	27,9	31,3
26,4	25,8		28,4	32,2
26,8	26,1		29,1	32,6
27,2	26,4		29,4	33,6
27,5	26,5		30,1	34,7
28,0	26,8		31,0	35,6
28,4	27,2		31,6	36,6
28,7	27,5		32,1	37,1
29,3	28,0		32,7	
29,7	28,6		33,9	
30,0	29,0		35,0	
30,3	29,3		35,8	
30,8	29,7		36,6	
31,3	30,1		37,3	
32,4	30,3			
33,0	30,6			
33,5	30,8			
34,0	31,1			
35,7	31,4			
36,1	31,7			
36,4	32,0			
36,6	32,4			
37,3	32,5			
	33,6			
	34,0			

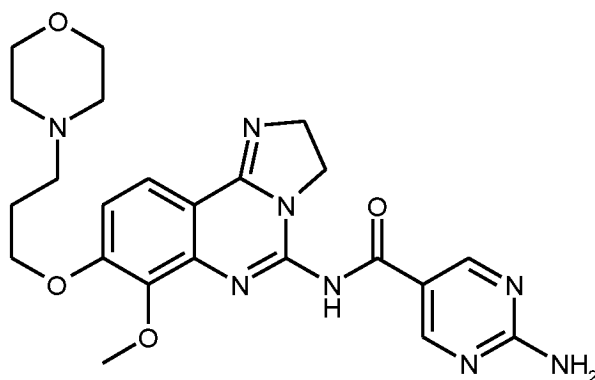
Максимум пика [2 Тета]				
Пример 16 (Гидрат I)	Пример 15 (Гидрат I)	Пример 12 (Гидрат II)	Пример 14 (Гидрат II)	Пример 13 (Гидрат II)
	35,1 35,8 36,1 36,9 37,5			

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения копанлисиба (10):

5

10

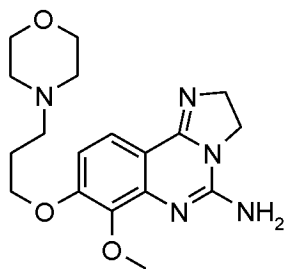


(10),

который включает следующую стадию A9:

15

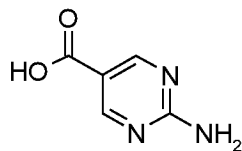
в которой соединению формулы (9):



(9)

предоставляют возможность реагировать с соединением формулы (9b):

20

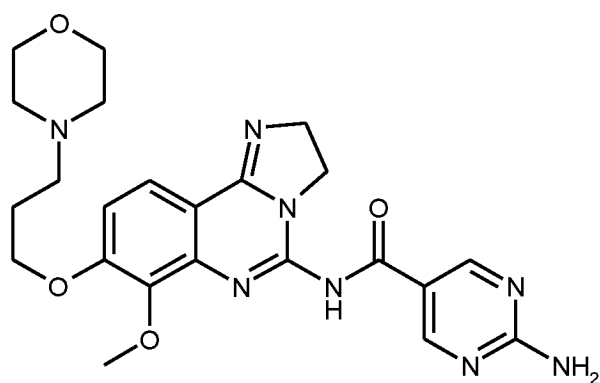


(9b)

необязательно в присутствии катализатора, такого как N,N-диметил-4-аминопиридин, например, необязательно в присутствии связующего агента, такого как гидрохлорид N-[3-(диметиламино)пропил]-N'-этилкарбодиимида, например, необязательно в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, например,

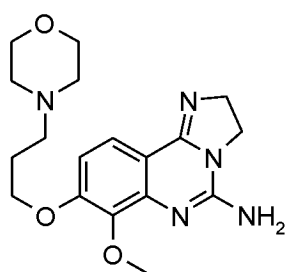
25

таким образом получая копанлисиб (10):



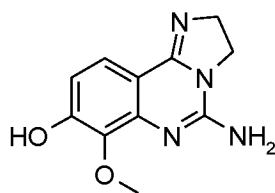
(10) ;

указанное соединение формулы (9):



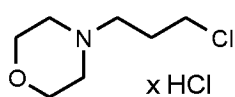
(9)

которое приготавливают с помощью следующей стадии А8:
в которой соединению формулы (8):



(8),

предоставляют возможность реагировать с соединением формулы (8a):

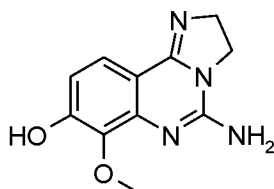


(8a)

необязательно в присутствии основания, такого как карбонат калия, например, в растворителе, таком как *n*-бутанол, например, необязательно с нагреванием, таким как, например, в колбе с обратным холодильником, таким образом получая соединение формулы (9);

5

указанное соединение формулы (8):

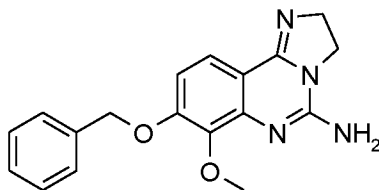


(8)

10

которое приготавливают с помощью следующей стадии A7:

в которой соединению формулы (7):



15

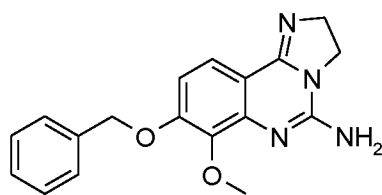
(7),

предоставляют возможность реагировать с восстановителем, таким как водород, например, необязательно в присутствии катализатора, такого как металлический катализатор, такой как палладий на угле, например, в особенности 5% палладий на угле, который смачивается водой, необязательно растворенный в растворителе или в суспензии в растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид, например, необязательно в присутствии кислоты, такой как трифторуксусная кислота, например, таким образом получая соединение формулы (8) ;

20

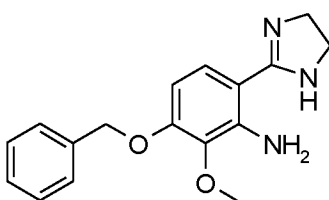
25

указанное соединение формулы (7):



(7)

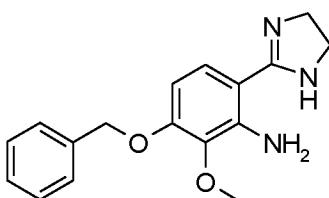
- 5 которое приготавливают с помощью следующей стадии А6:
в которой соединению формулы (6):



(6)

- 10 предоставляют возможность реагировать, необязательно в присутствии
основания, такого как триэтиламин, например, с аннелирующим агентом, таким
как бромистый цианоген (также известный как бромцианид), например,
необязательно в растворителе, таком как ацетонитрил или дихлорметан,
15 например,
таким образом получая соединение формулы (7) ;

указанное соединение формулы (6):

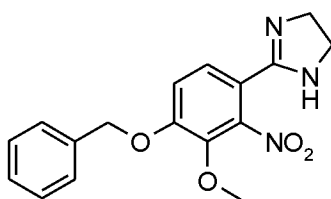


20

(6)

которое приготавливают с помощью следующей стадии А5:

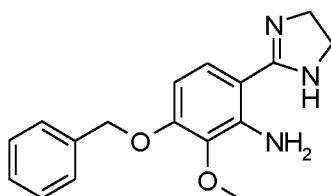
в которой соединению формулы (5):



(5)

- 5 предоставляют возможность реагировать с восстановителем, таким как водород, например, необязательно в присутствии катализатора, такого как биметаллический катализатор, такой как платина/железо на угле, например, в особенности 1% Pt/0,2% Fe/C, который смачивается водой, необязательно растворенный в растворителе или в суспензии в растворителе, таком как
- 10 тетрагидрофуран, например, таким образом получая соединение формулы (6).

2. Способ в соответствии с пунктом 1, где указанное соединение формулы (6):

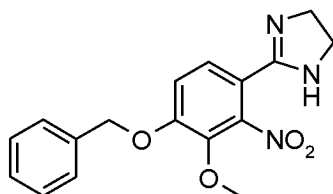


15

(6)

приготавливают с помощью следующей стадии A5:

в которой соединению формулы (5):



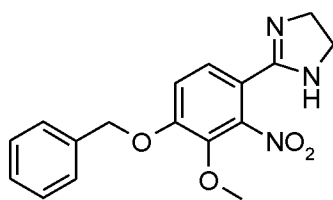
20

(5)

предоставляют возможность реагировать с водородом в присутствии биметаллического катализатора, который представляет собой 1% Pt/0,2% Fe/C, который смачивается водой в суспензии в тетрагидрофуране,

5 таким образом получая соединение формулы (6).

3. Способ в соответствии с пунктом 1 или 2, где указанное соединение формулы (5):

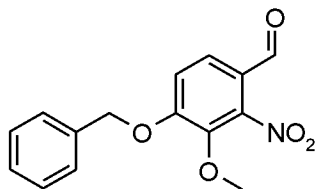


(5)

10

приготавливают с помощью следующей стадии А4:

в которой соединению формулы (4):



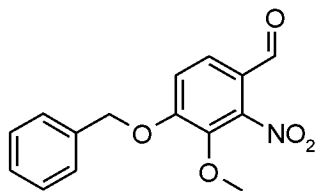
(4)

15

предоставляют возможность реагировать с этилендиамином, необязательно в присутствии N-бромсукцинимиды, необязательно в смеси растворителей, такой как метанол и ацетонитрил, например,

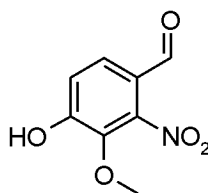
20 таким образом получая соединение формулы (5).

4. Способ в соответствии с любым из пунктов 1 - 3, где указанное соединение формулы (4):



(4),

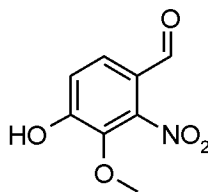
- 5 приготавливают с помощью следующей стадии А3,
в которой соединению формулы (3):



(3),

- 10
необязательно в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, например,
необязательно в присутствии основания, такого как карбонат калия, например,
предоставляют возможность реагировать с бензилбромидом, необязательно с
нагреванием, таким как, например, в колбе с обратным холодильником,
15 таким образом получая соединение формулы (4).

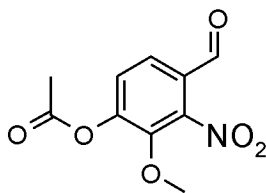
5. Способ в соответствии с любым из пунктов 1 - 4, где указанное соединение
формулы (3):



20

(3),

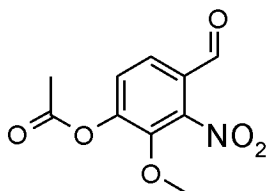
- приготавливают с помощью следующей стадии А2,
в которой соединению формулы (2):



(2),

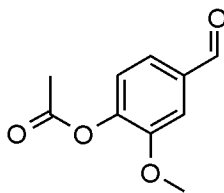
5 предоставляют возможность реагировать с основанием, таким как карбонат калия, например, в растворителе, таком как метанол, например, таким образом получая соединение формулы (3).

10 6. Способ в соответствии с любым из пунктов 1 - 5, где указанное соединение формулы (2):



(2),

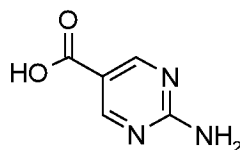
15 приготавливают с помощью следующей стадии A1, в которой соединению формулы (1):



(1)

20 предоставляют возможность реагировать, в растворе в растворителе, таком как дихлорметан, например, с азотной кислотой и серной кислотой, таким образом получая соединение формулы (2).

7. Способ в соответствии с любым из пунктов 1 - 6, где указанное соединение формулы (9b):



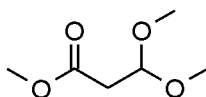
5

(9b)

I

приготавливают, включая следующую стадию A10:

в которой соединению формулы (9a):



10

(9a)

а) предоставляют возможность реагировать с основанием, таким как метилат натрия, например, необязательно в растворителе, таком как 1,4-диоксан, например, с нагреванием, таким как, например, в колбе с обратным холодильником, после этого,

15

б) после охлаждения, такого как, например, до комнатной температуры, добавляют метил формиат, после этого

в) добавляют гуанидин гидрохлорид, с последующим нагреванием, таким как, например, в колбе с обратным холодильником, после этого,

20

г) добавляют воду и водный раствор основания, такого как гидроксид натрия, например, с последующим нагреванием, после этого,

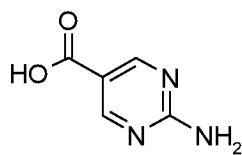
д) добавляют водный раствор минеральной кислоты, такой как, например, соляная кислота,

е) добавляют амин, такой как, например, дициклогексиламин, и фильтруют, после этого

25

ж) добавляют водный раствор сильного основания, такого как гидроксид натрия, после этого

з) добавляют водный раствор минеральной кислоты, такой как, например, соляная кислота, таким образом получая соединение формулы (9b):



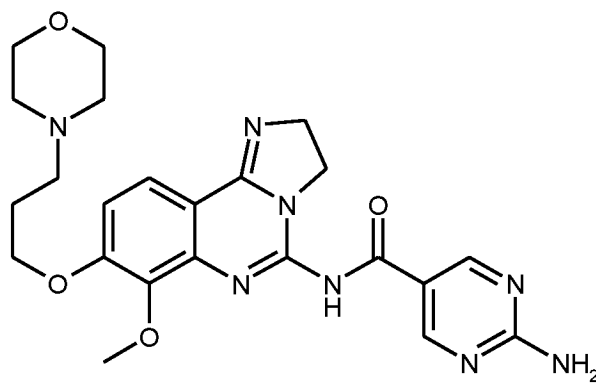
5

(9b).

8. Способ в соответствии с любым из пунктов 1 - 7, который дополнительно включает следующую стадию A11:

10 в которой копанлисиб, формулы (10):

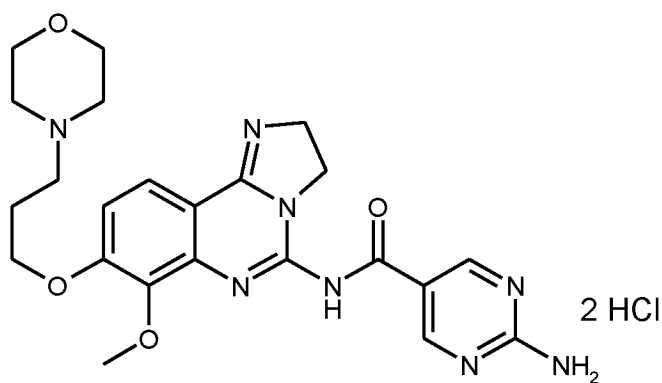
15



(10)

20 предоставляют возможность реагировать с хлористым водородом, необязательно соляной кислотой, таким образом получая дигидрохлорид копанлисиба (11):

25

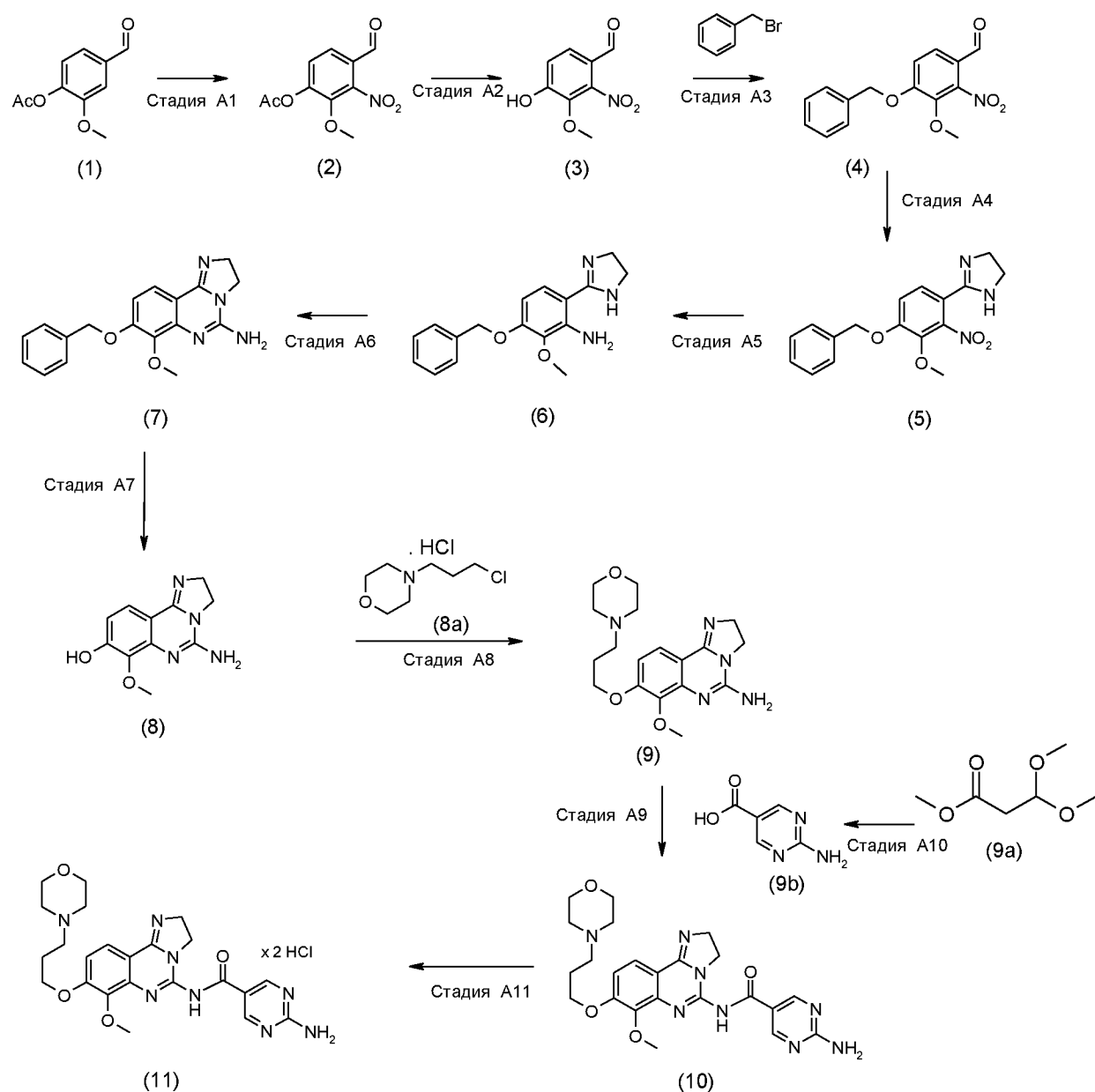


(11).

30

9. Способ в соответствии с любым из пунктов 1 - 8, в которой копанлисиб (10) или дигидрохлорид копанлисиба (11) получают с помощью следующих стадий, представленных на реакционной схеме 3, *ниже*:

5 Реакционная схема 3:



10. Способ в соответствии с пунктом 8 или 9, где указанный дигидрохлорид копанлисиба (11) представлен в форме дигидрохлорида копанлисиба гидрата I.

10

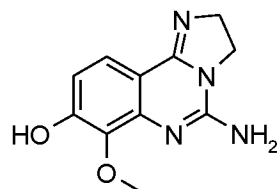
11. Способ в соответствии с пунктом 8 или 9, где указанный дигидрохлорид копанлисиба (11) представлен в форме дигидрохлорида копанлисиба гидрата II.

12. Дигидрохлорид копанлисиба гидрат I, приготовленный с помощью способа в соответствии с пунктом 8 или 9.
- 5 13. Дигидрохлорид копанлисиба гидрат II, приготовленный с помощью способа в соответствии с пунктом 8 или 9.
14. Дигидрохлорид копанлисиба гидрат I.
- 10 15. Дигидрохлорид копанлисиба гидрат I по пункту 14, имеющий максимум пика XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Медь (Cu)) 5,6.
16. Дигидрохлорид копанлисиба гидрат I по пункту 14, имеющий максимум пика XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Медь (Cu)) 7,0.
- 15 17. Дигидрохлорид копанлисиба гидрат I по пункту 14, имеющий максимум пика XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Медь (Cu)) 15,4.
18. Дигидрохлорид копанлисиба гидрат I по пункту 14, имеющий максимум пика XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Медь (Cu)) 26,4.
- 20 19. Дигидрохлорид копанлисиба гидрат I по пункту 14, имеющий максимум пиков XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Медь (Cu)) 5,6, 7,0, 15,4 и 26,4.
- 25 20. Дигидрохлорид копанлисиба гидрат II.
21. Дигидрохлорид копанлисиба гидрат II по пункту 20, имеющий максимум пика XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Медь (Cu)) 5,7.
- 30 22. Дигидрохлорид копанлисиба гидрат II по пункту 20, имеющий максимум пика XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Медь (Cu)) 7,3.

23. Дигидрохлорид копанлисиба гидрат II по пункту 20, имеющий максимум пиков XRPD [$^{\circ}2\theta$] (Медь (Cu)) 5,7 и 7,3.

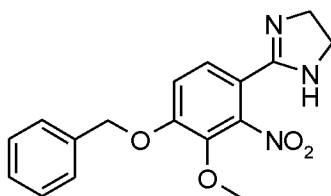
24. Соединение, выбранное из:

5



(8),

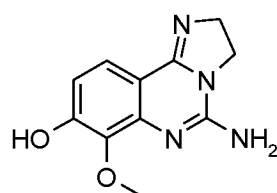
и



(5).

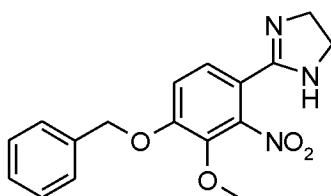
10

25. Применение соединения, выбранного из:



(8),

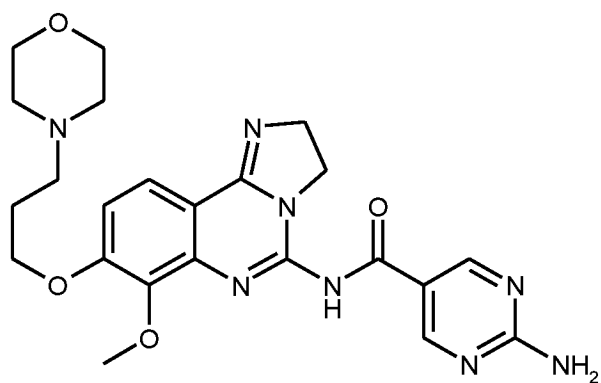
15



(5),

для получения копанлисиба (10):

5



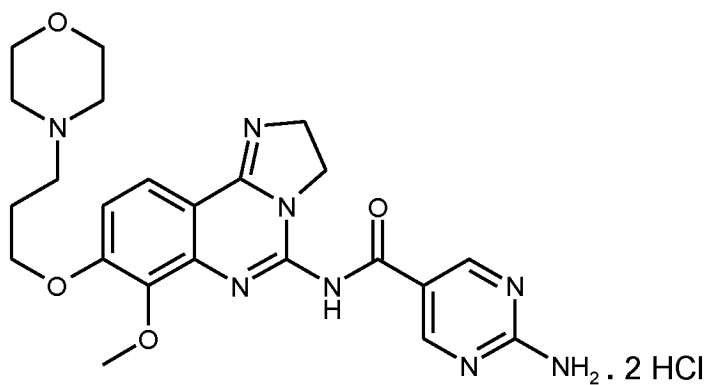
(10),

10

или

дигидрохлорида копанлисиба (11):

15



(11),

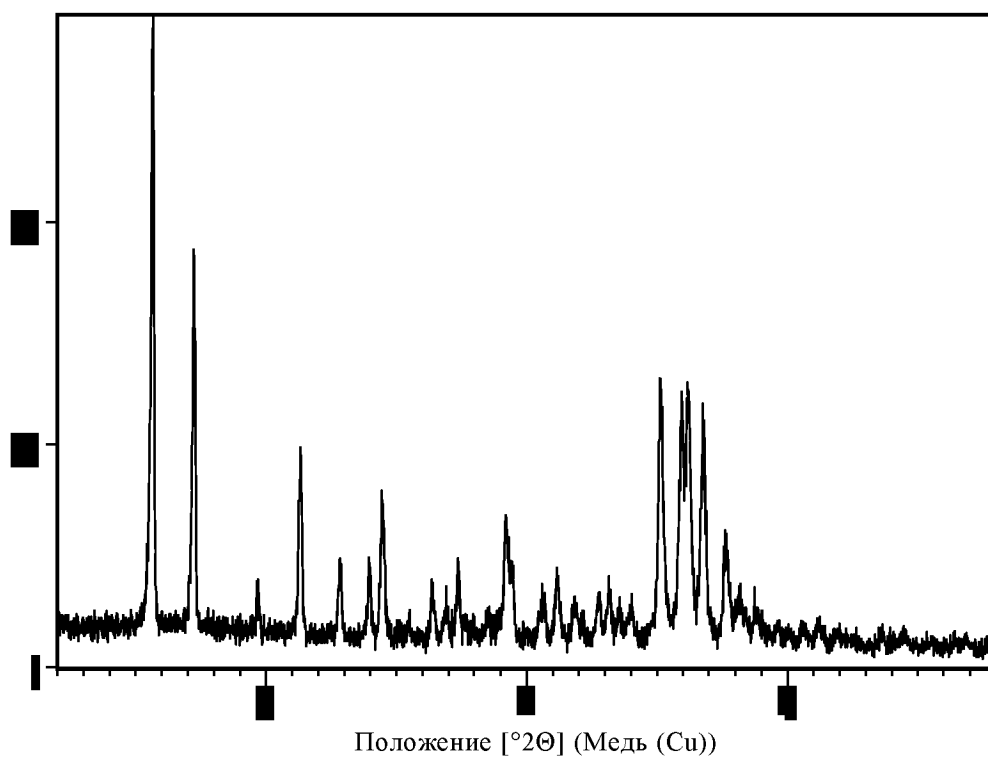
20

или дигидрохлорида копанлисиба гидрата I,

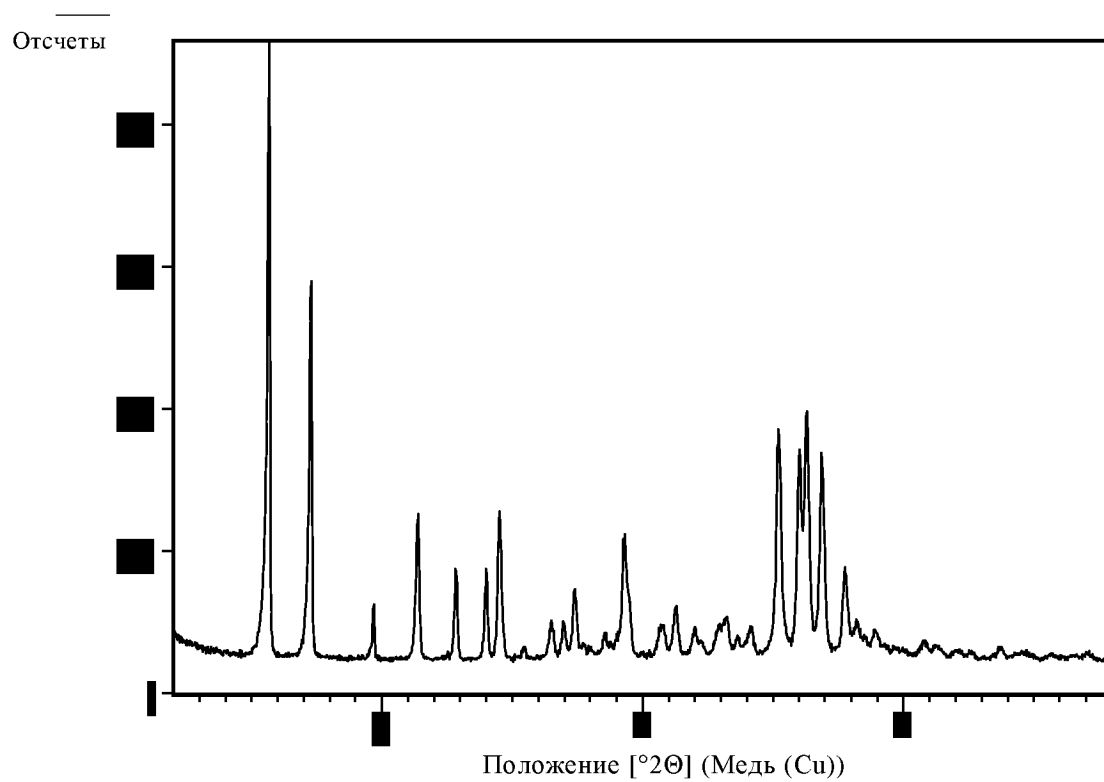
или дигидрохлорида копанлисиба гидрата II.

Фигура 1/5

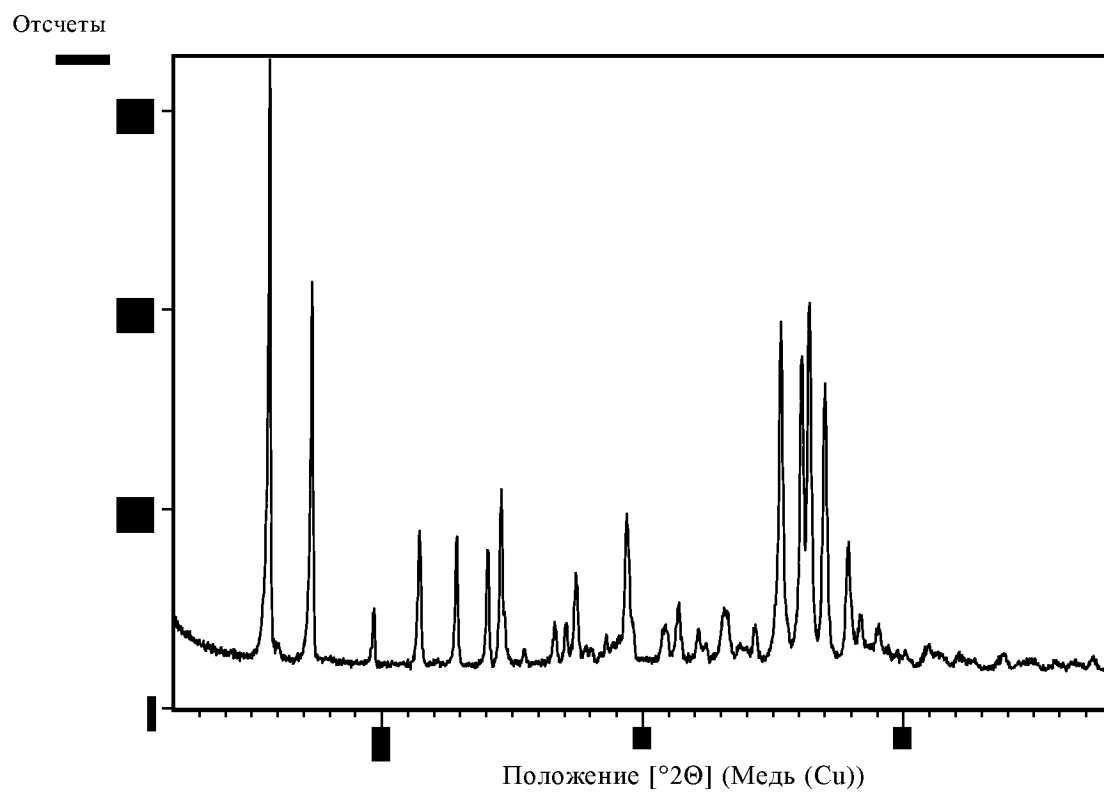
Отсчеты



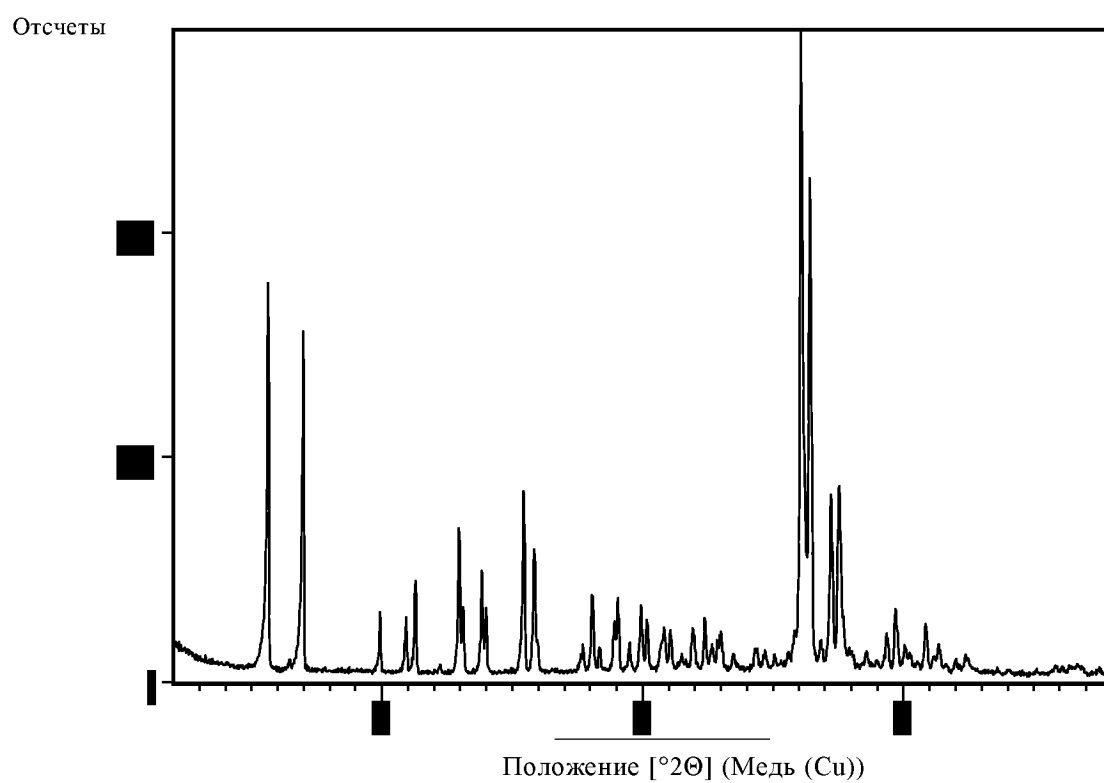
Фигура 2/5



Фигура 3/5



Фигура 4/5



Фигура 5/5

