

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992308 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.13

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.03.29

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 6-(ЦИКЛОПРОПАНАМИДО)-4-((2-МЕТОКСИ-3-(1-МЕТИЛ-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ФЕНИЛ)АМИНО)-3-(МЕТИЛ-d3)ПИРИДАЗИН-3-КАРБОКСАМИДА

(31) 62/478,789

(32) 2017.03.30

(33) US

(86) PCT/US2018/025100

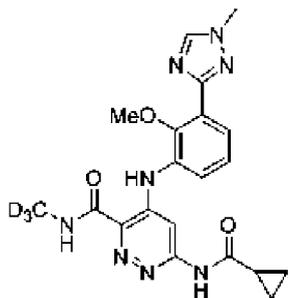
(87) WO 2018/183649 2018.10.04

(71) Заявитель:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Чэнь Ке, Дирберг Йорг, Линь Дун,
Думмельдингер Майкл, Инанкур
Бахар, Колотучин Сергей М., Ли
Цзюнь, Роджерс Аманда Дж., Россо
Виктор В., Симмонс Эрик М.,
Сумейллант Максим С.Д., Трейтлер
Дэниэл С., Ван Цзяцзи, Чжэн Бинь,
Смит Майкл Дж., Стротман Нил А.,
Тимонко Стивен, Бенкович Тмас (US)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Глухарёва А.О. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к улучшенному способу синтеза 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамиды формулы



(I)

Соединение (I) в настоящее время проходит клинические испытания для лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, таких как псориаз.

A1

201992308

201992308

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 6-(ЦИКЛОПРОПАНАМИДО)-4-((2-МЕТОКСИ-3-(1-МЕТИЛ-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ФЕНИЛ)АМИНО)-3-(МЕТИЛ-D3)ПИРИДАЗИН-3-КАРБОКСАМИДА

ОПИСАНИЕ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

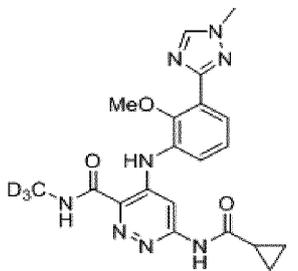
Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/478,789, поданной 30 марта 2017 года, описание которой во всей своей полноте включено в настоящий документ посредством отсылки.

Область техники настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится, в общем, к способу получения 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида или ингибитора Тук2, проходящего в настоящее время клинические испытания для лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, таких как псориаз, а также к новым промежуточным веществам, используемым в данном способе.

Уровень техники настоящего изобретения

Раскрыт способ получения 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида формулы I:

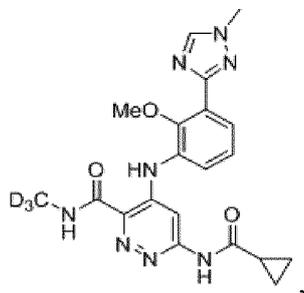


(I)

Соединение I, композиции, содержащие соединение I, и способы применения соединения I раскрыты в патенте США № 9,505,748 В2, который принадлежит патентообладателю по настоящей заявке и во всей своей полноте включен в настоящий документ посредством ссылки.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

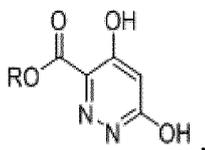
Согласно первому аспекту настоящее изобретение предлагает способ получения соединения I формулы



(I)

включающий следующие стадии:

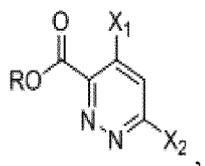
а) реакция соединения 1a формулы



Соединение 1a

где R представляет собой C₁-C₆-алкил или арил,

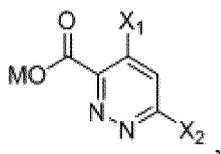
с активирующими реагентами для получения соединения 2a формулы,



Соединение 2a

где X₁ и X₂ независимо представляют собой галогенид или сульфонат; и R является таким, как определено выше,

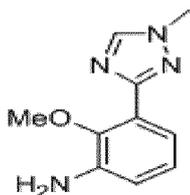
б) последующая реакция соединения 2a с водным раствором основания для получения соединения 3a формулы



Соединение 3a

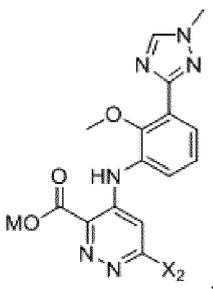
где M представляет собой H, Li, Na, K, Cs, Ca, Mg или Zn, и X₁ и X₂ являются такими, как определено выше,

с) реакция соединения 3a с соединением 7 формулы



Соединение 7

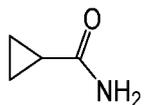
в подходящем растворителе и необязательно в присутствии кислоты, основания или солей металлов для получения соединения 8а формулы



Соединение 8а

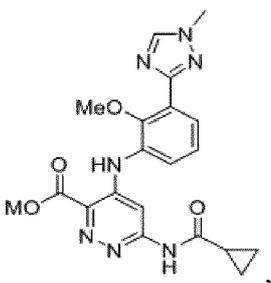
где М и X₂ являются такими, как определено выше,

d) реакция соединения 8а с соединением 10 формулы



Соединение 10

в присутствии подходящего катализатора на основе переходного металла, лиганда, одного или нескольких оснований и одного или нескольких подходящих растворителей для получения соединения 9а формулы



Соединение 9а

где М является таким, как определено выше,

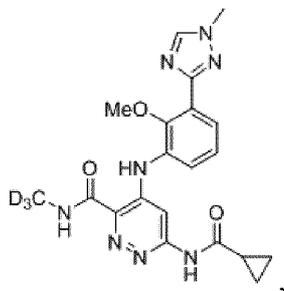
е) реакция соединения 9а с соединением 13 или свободным основанием или его солью формулы



Соединение 13

в присутствии одного или нескольких подходящих активаторов, одного или нескольких подходящих растворителей и необязательно основания для получения соединения I в качестве конечного продукта.

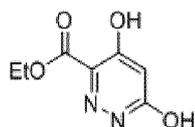
Согласно второму аспекту настоящее изобретение предлагает способ получения соединения I формулы



(I)

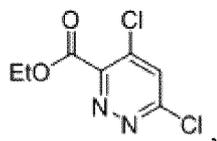
включающий следующие стадии:

а) реакция соединения 1 формулы



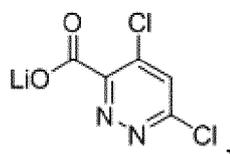
Соединение 1

с POCl_3 и необязательно аминным основанием, а затем необязательно с буферным водным раствором для получения соединения 2 формулы



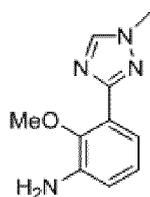
Соединение 2

б) последующая реакция соединения 2 с LiBr и DiPEA в воде и ацетонитриле для получения соединения 3 формулы



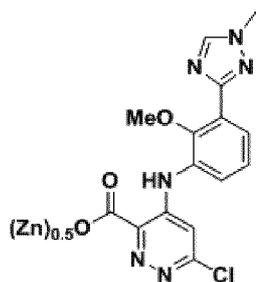
Соединение 3

в) реакция соединения 3 с соединением 7 формулы



Соединение 7

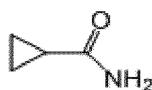
в присутствии ацетата цинка в воде и 2-пропаноле для получения соединения 8 формулы



Соединение 8

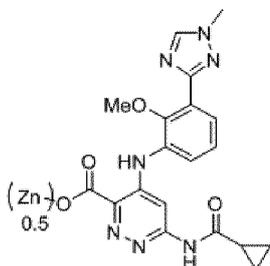
или его гидрата или сольвата;

d) реакция соединения 8 с соединением 10 формулы



Соединение 10

в катализируемой палладием реакции сочетания C-N в присутствии фосфинового лиганда и основания с применением системы двух оснований, состоящей из карбоната калия и DBU, с необязательным последующим выделением из водного раствора уксусной кислоты для получения соединения 9 формулы



Соединение 9

или его гидрата или сольвата;

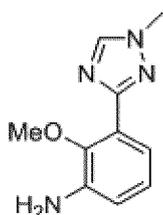
e) реакция соединения 9 с EDC или другими связующими агентами и соединением 13 формулы



Соединение 13

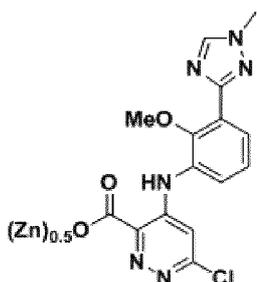
для получения в качестве конечного продукта соединения I, которое может быть далее очищено посредством кристаллизации из NMP/IPA.

Согласно третьему аспекту настоящее изобретение предлагает способ получения соединения 7 формулы



Соединение 7

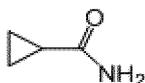
в присутствии ацетата цинка в воде и 2-пропаноле для получения соединения 8 формулы



Соединение 8

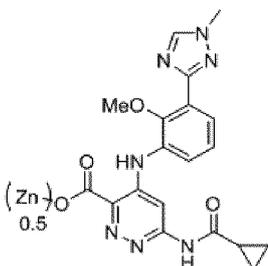
или его гидрата или сольвата;

d) реакция соединения 8 с соединением 10 формулы



Соединение 10

в катализируемой палладием реакции сочетания C-N в присутствии фосфинового лиганда и основания с применением системы двух оснований, состоящей из карбоната калия и DBU, с необязательным последующим выделением из водного раствора уксусной кислоты для получения соединения 9 формулы



Соединение 9

или его гидрата или сольвата;

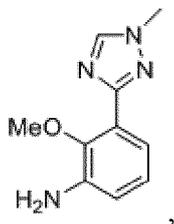
e) реакция соединения 9 с EDC или другими связующими агентами и соединением 13 формулы



Соединение 13

для получения соединения I, которое может быть далее очищено посредством кристаллизации из NMP/IPA.

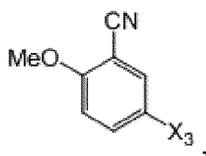
3. Способ получения соединения 7 формулы



Соединение 7

включающий следующие стадии:

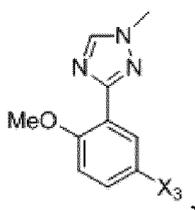
b) реакция соединения 4a формулы



Соединение 4a

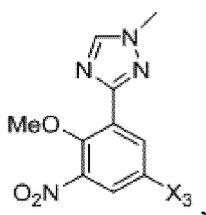
где X₃ представляет собой Cl, Br, I или F;

с N-метил-N-формилгидразином и подходящим основанием для получения соединения 5a формулы



Соединение 5a

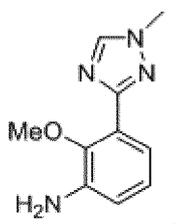
b) которое затем подвергают нитрованию для получения соединения 6a формулы



Соединение 6a

с) которое затем восстанавливают для получения соединения 7.

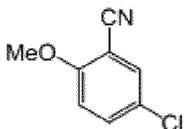
Согласно четвертому аспекту настоящее изобретение предлагает способ получения соединения 7 формулы



Соединение 7

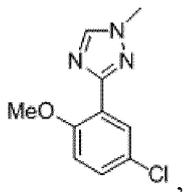
включающий следующие стадии:

а) реакция соединения 4 формулы



Соединение 4

с N-метил-N-формилгидразином в присутствии трет-бутоксид калия для получения соединения 5 формулы



Соединение 5

б) которое затем реагирует с азотной кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты для получения соединения 6 формулы



Соединение 6

с) которое затем реагирует с газообразным водородом в присутствии Pd/C, бикарбонатом натрия или карбонатом натрия и метанолом для получения соединения 7.

Согласно пятому аспекту настоящее изобретение предлагает общий способ получения соединения 13 формулы

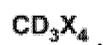


или его соли, включающий следующие стадии:

а) реакция d4-метанола формулы



с активирующими реагентами для получения соединения 11a формулы:

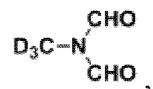


Соединение 11a

где X₄ независимо представляет собой галогенид или сульфат,

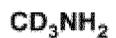
b) которое затем реагирует с диформиламидом натрия для получения соединения

12 формулы



Соединение 12

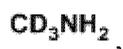
c) которое затем гидролизуют для получения соединения 13.



Соединение 13

Соединение 13 может быть выделено как свободное основание или как соль HCl или HBr.

Согласно шестому аспекту настоящее изобретение предлагает способ получения соединения 13 формулы



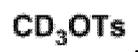
Соединение 13

включающий следующие стадии:

a) реакция d4-метанола формулы



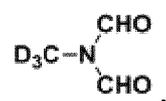
с тозилхлоридом в присутствии водного раствора гидроксида натрия для получения соединения 11 формулы:



Соединение 11

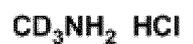
b) которое затем реагирует с диформиламидом натрия для получения соединения

12 формулы



Соединение 12

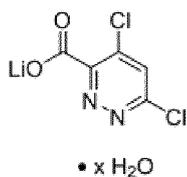
c) которое затем гидролизуют в присутствии гидрохлорида в метаноле для получения соединения 13 в виде его гидрохлоридной соли формулы



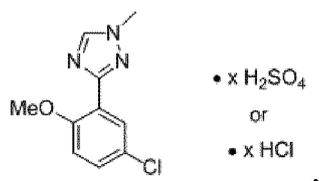
Соединение 13.

Согласно седьмому аспекту настоящее изобретение предлагает новые промежуточные соединения, определенные выше как соединения 5, 6, 8, 9 и 12.

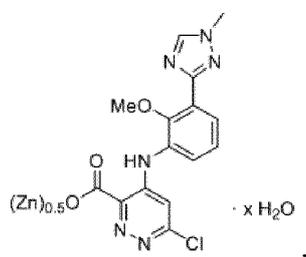
Согласно восьмому аспекту настоящего изобретение предлагает соединения 3, 5, 8 и 9 формулы в форме его соли или гидрата. В частности,



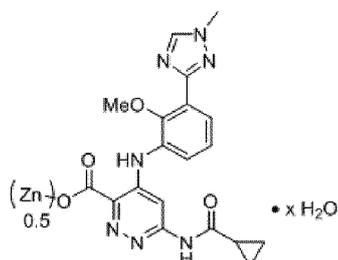
Соединение 3b



Соединение 5b или 5c



Соединение 8b



Соединение 9b

Согласно следующему аспекту настоящее изобретение предлагает соединение I, получаемое способом по п. 1 формулы изобретения.

Согласно заключительному аспекту настоящее изобретение предлагает способ лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, таких как псориаз, включающий введение млекопитающему, предпочтительно человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения I, причем соединение I получают, осуществляя стадии нового способа согласно настоящему изобретению.

Способы согласно настоящему изобретению имеют несколько важных преимуществ по сравнению с предшествующими способами синтеза соединения I. В частности, вследствие короткой последовательности химических стадий, высоких выходов и улучшения способа значительно улучшаются производительность,

продолжительность цикла и общий выход. Кроме того, способ устойчиво обеспечивает соединение I высокого качества для применения в качестве активного фармацевтического ингредиента.

Для превращения соединения 8(a) в соединение 9(a) способы согласно первому и второму аспектам осуществляют в присутствии палладиевого катализатора. Предпочтительные палладиевые катализаторы включают, но не ограничены этим, Pd(OAc)₂, PdCl₂(MeCN)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(dba)₂, [(Allyl)PdCl]₂, [(Crotyl)PdCl]₂.

Способы согласно первому и второму аспектам также осуществляют в присутствии лиганда. Предпочтительные лиганды включают, но не ограничены этим, фосфиновые лиганды, такие как SL-J009-1, SL-J009-2, SL-J002-1, SL-J002-2, DPEphos, Xantphos, DPPF, DCyPF, BINAP или их производные.

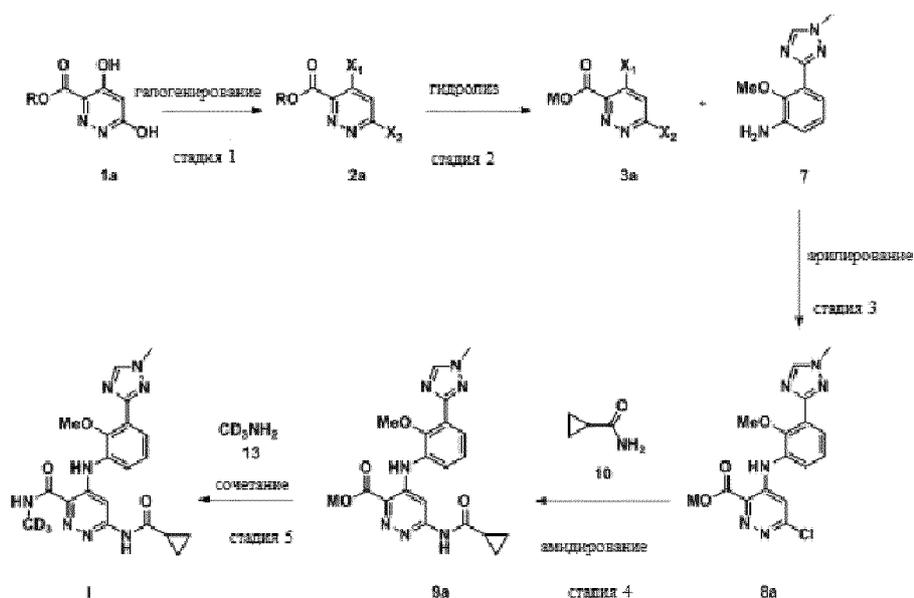
Способы согласно первому и второму аспектам также осуществляют в присутствии основания. Предпочтительные основания включают, но не ограничены этим, K₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, DBU, DBN, TMG или их комбинации, в частности, DBU/K₂CO₃.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Следующие схемы иллюстрируют улучшенные стадии синтеза согласно настоящему изобретению. Указанные схемы являются иллюстративными и не означают ограничения возможных технологий, которые специалист в данной области техники может использовать для получения соединений, описанных в настоящем документе.

Как представлено ниже на схеме 1, описано общее получение соединения I. Соединение 1a реагирует с активирующим реагентом, образуя 4,6-диактивированное пиридазиновое соединение 2a. В присутствии основания происходит гидролиз сложного эфира с образованием соединения 3a в форме карбоновой кислоты или соответствующей соли. Соединение 3a может быть селективно замещено в положении C4 соединением 7 посредством контакта с соответствующей кислотой, основанием или солью металла или в нейтральной среде при отсутствии любых добавок с образованием соединения 8a. Соединение 8a может быть выделено в своей свободной форме или необязательно в форме соли с соответствующим основанием. В присутствии металла, соответствующего лиганда и основания соединение 8a претерпевает процесс сочетания с соединением 10, образуя соединение 9a. Наконец, сочетание соединения 9a с соединением 13 происходит в присутствии активирующего реагента и необязательного основания с образованием соединения I.

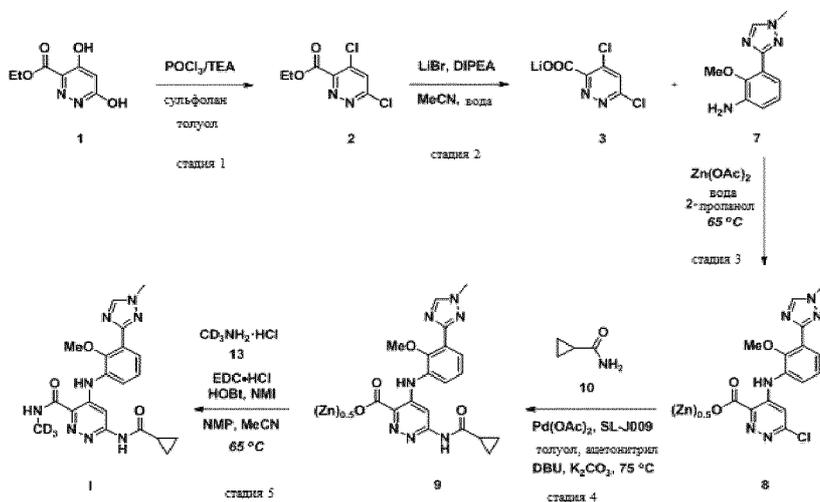
Схема 1



Как представлено ниже на схеме 2, описано получение соединения I.

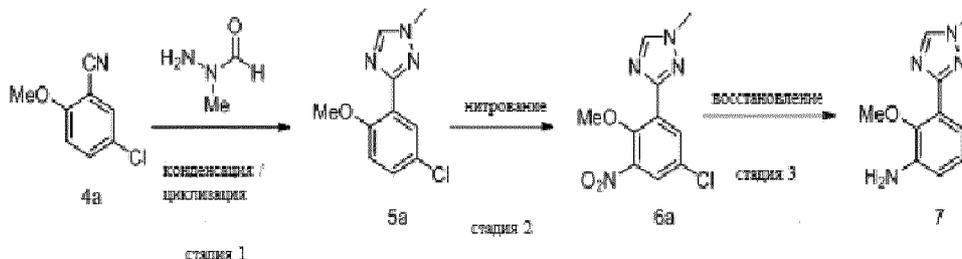
Диэтил-1,3-ацетондикарбоксилат последовательно обрабатывают, используя 4-ацетамидобензолсульфонилазид и основание Хунига, трибутилфосфин и воду, и уксусную кислоту, получая этил-4,6-дигидропиридазин-3-карбоксилат (соединение 1). Посредством хлордегидратации оксихлоридом фосфора получают соответствующий дихлорид (соединение 2), который подвергают гидролизу в присутствии бромид лития и основания Хунига в водном растворе ацетонитрила, получая карбоксилат лития (соединение 3). Нуклеофильное ароматическое замещение соединением 7 происходит в положении С4 соединения 3 в присутствии ацетата цинка, приводя к образованию соединения 8 в форме цинковой соли. Посредством последующего сочетания с соединением 10, которое катализируют ацетат палладия и лиганд Josiphos, получают соединение 9. Наконец, соединение 9 претерпевает амидирование с соединением 13 в присутствии EDC, HOBT и NMI, образуя соединение I.

Схема 2



Другой способ согласно настоящему изобретению описан на схеме 3, представленной ниже. Здесь описано общее получение соединения 7. Посредством циклоконденсации соединения 4а с N-метил-N-формилгидразином получают соединение 5а, которое подвергают нитрованию, получая соединение 6а. Посредством восстановления затем получают соответствующее соединение 7.

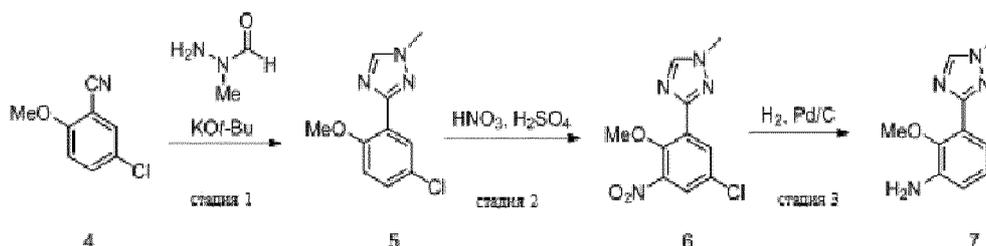
Схема 3



Как представлено ниже на схеме 4, описано получение соединения 7.

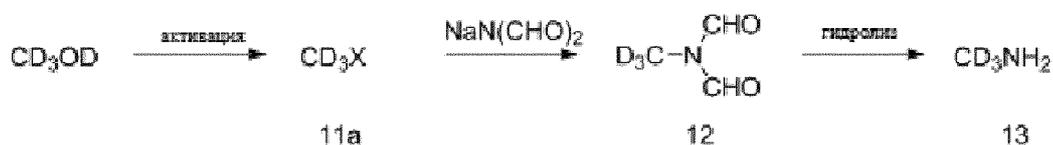
Соединение 4 реагирует с N-метил-N-формилгидразином в присутствии трет-бутоксид калия, образуя соединение 5. Посредством обработки соединения 5 азотной кислотой и концентрированной серной кислотой получают соединение 6, которое реагирует с газообразным водородом в присутствии Pd/C и карбоната натрия или бикарбоната натрия, образуя соединение 7.

Схема 4



Следующий способ согласно настоящему изобретению описан на схеме 5, представленной ниже. Здесь описано общее получение соединения 13. D4-метанол реагирует с подходящим активирующим реагентом, образуя соединение 11а, которое подвергают замещению посредством обработки диформиламидом натрия, получая соединение 12. Посредством последующего гидролиза получают соединение 13.

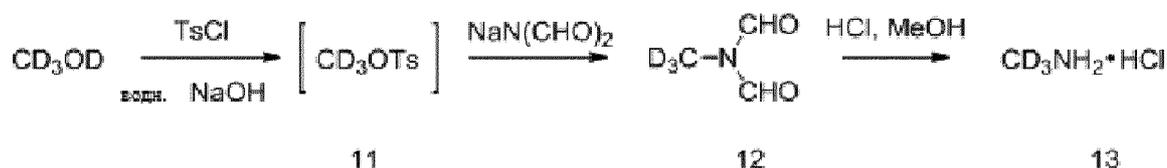
Схема 5



Как представлено ниже на схеме 6, описано получение соединения 13.

D4-метанол реагирует с тозилхлоридом в присутствии водного раствора гидроксида натрия, образуя соединение 11. Посредством реакции этого соединения с диформиламидом натрия получают соединение 12, которое гидролизуется в присутствии кислого раствора метанола, образуя соединение 13 в форме его гидрохлоридной соли.

Схема 6



Примеры

Далее настоящее изобретение будет подробно описано посредством следующих рабочих примеров, которые представляют собой предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения. Все температуры приведены в градусах Цельсия (°C), если не определено иное условие. Указанные примеры являются иллюстративными, а не ограничительными, и следует понимать, что могут существовать другие варианты осуществления, которые находятся в пределах идеи и объема настоящего изобретения, как определено формулой изобретения, прилагаемой к настоящему описанию.

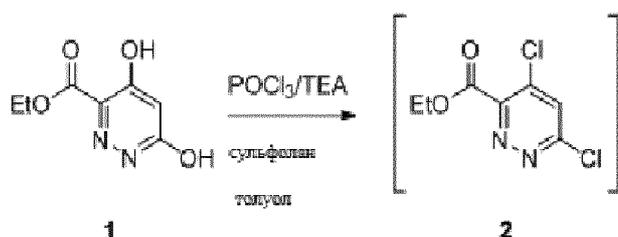
Для простоты описания в настоящем документе могут быть использованы следующие сокращения.

Сокращения

Сокращение	Значение
ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
ПП	процентная площадь
водн.	водный
конц.	концентрированный
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин (основание Хунига)
EDC · HCl	гидрохлорид 1-(диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида
экв.	молярные эквиваленты
ч	час(ы)
HOBT	1-гидроксibenзотриазол

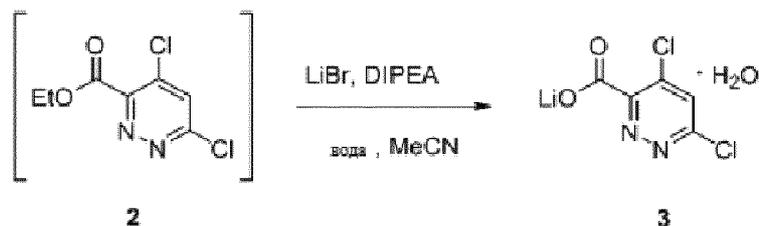
HPLC	жидкостная хроматография высокого давления
IPA	изопропиловый спирт
мин	минута (минуты)
Me	метил
NaOH	гидроксид натрия
NMP	N-метилпирролидон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Pd/C	палладий на углеводе
к. т.	комнатная температура
нас.	насыщенный
t-BuOK	трет-бутоксид калия
THF	тетрагидрофуран
TsCl	п-толуолсульфонилхлорид

Пример 1

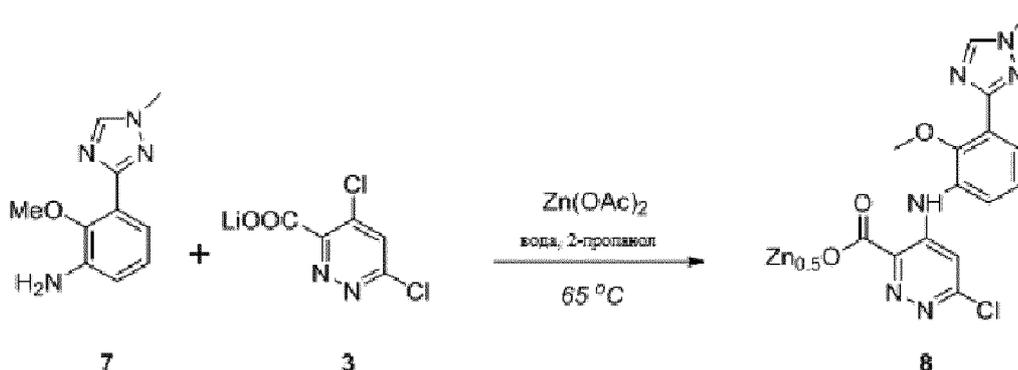


В эмалированный реактор загружали толуол (0,26 кг), сульфолан (3,4 кг), соединение 1 (1,0 кг) и POCl_3 (2,7 кг). Исходное вещество охлаждали до 0°C . Загружали триэтиламин (0,89 кг) и полученную в результате исходную смесь нагревали до 65°C и выдерживали до завершения реакции. Реакционную массу охлаждали до 5°C .

Воду (7,5 кг) загружали в отдельный реактор и охлаждали до 5°C . В водный раствор медленно добавляли реакционную массу, поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C . Дополнительную воду (0,5 кг) использовали, чтобы промыть реактор и способствовать переносу. Полученную в результате смесь перемешивали при 5°C в течение 3 часов, затем трижды экстрагировали, используя МТВЕ ($3 \times 4,5$ кг). Объединенные органические слои промывали последовательно водным буферным раствором при pH 7 (5,0 л/кг, 15 мас.% $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$) и водой (2,5 кг). Неочищенное вещество упаривали в вакууме до достижения полного объема, составляющего приблизительно 3 л/кг. Добавляли ACN ($2 \times 6,3$ кг) и затем осуществляли дополнительное упаривание до повторного достижения приблизительно 3 л/кг. Неочищенное вещество охлаждали до 20°C для получения соединения 2 в форме 30-36 мас.% раствора с выходом от 90 до 95%.

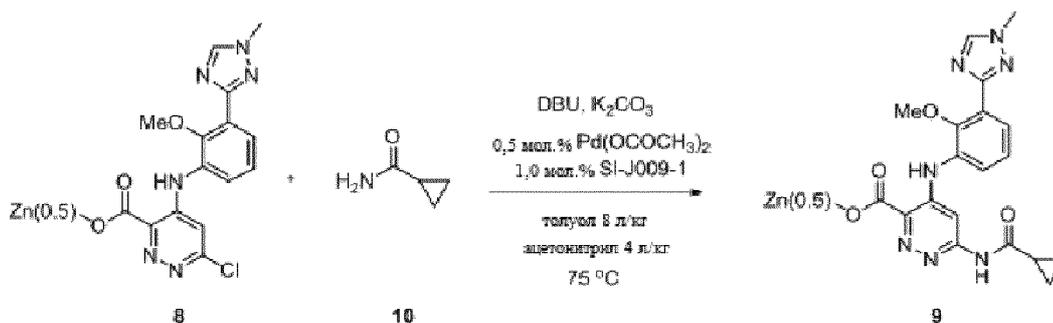
Пример 2

В эмалированный реактор при 25°C загружали ACN (2,7 кг), бромид лития (1,18 кг) и воду (0,65 кг). Добавляли исходный раствор соединения 2 (ключевой реагент), полученный согласно предшествующему описанию, а затем DIPEA (1,82 кг). Полученную в результате суспензию перемешивали при 25°C до завершения реакции. Продукт выделяли посредством фильтрования. Неочищенное твердое вещество промывали, используя ACN (1,6 кг). Фильтрационный осадок высушивали в вакууме при 45°C. Соединение 3 выделяли, получая ПП 98 и выход 83%.

Пример 3

В эмалированный реактор при 25°C загружали воду (6,0 кг, 6,0 л/кг) и соединение 7 (1,0 кг). Добавляли дигидрат ацетата цинка (1,08 кг, 1,0 экв.), а затем соединение 3 (1,28 кг, 1,20 экв.). Реакторную линию промывали, используя 2-пропанол (0,79 кг, 1,0 л/кг) и воду (1,50 кг, 1,50 л/кг). Полученный в результате гомогенный раствор нагревали до 65°C и выдерживали до завершения реакции. Добавляли воду (7,0 кг, 7,0 л/кг) и неочищенную смесь охлаждали до 20°C и выдерживали в течение 30 минут. Продукт выделяли посредством фильтрования. Неочищенное твердое вещество промывали последовательно, используя воду (6,0 кг, 6,0 л/кг), воду (6,0 кг, 6,0 л/кг), THF (5,3 кг, 6,0 л/кг) и THF (5,3 кг, 6,0 л/кг). Фильтрационный осадок высушивали в вакууме при 70°C. Соединение 8 выделяли с ПП 98 и выходом 94%

Пример 4

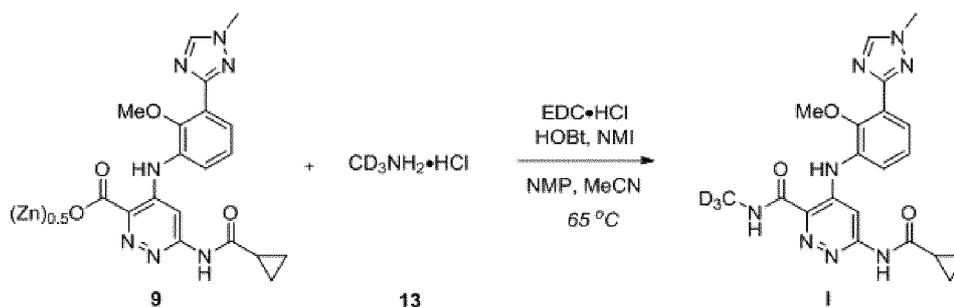


Отдельный эмалированный реактор продували азотом. Загружали толуол (0,87 кг, 1,0 л/кг) и MeCN (0,79 кг, 1,0 л/кг), а затем (2R)-1-[(1R)-1-[бис(1,1-диметилэтил)фосфино]этил]-2-(дициклогексилфосфино)ферроцен (Josiphos SL-009-01) (14,1 г, 1,0 мол.%) и ацетат палладия (2,9 г, 0,5 мол.%). Реакторную линию промывали толуолом (0,43 кг, 0,5 л/кг). Полученный в результате предварительный раствор катализатора выдерживали в атмосфере азота до следующего применения.

При 20°C в эмалированный реактор, продуваемый азотом, загружали толуол (3,46 кг, 4,0 л/кг) и ACN (1,57 кг, 2,0 л/кг). Добавляли соединение 8 (1,00 кг), а затем DBU (0,39 кг, 1,00 экв.). Реакторную линию промывали толуолом (0,43 кг, 0,5 л/кг). В реакционную смесь добавляли соединение 10 (0,54 кг, 2,5 экв.) и K_2CO_3 (325 меш, 0,70 кг, 2,0 экв.), а затем толуол (1,30 кг, 1,5 л/кг) и ACN (0,79 кг, 1,0 л/кг). Предварительно полученный раствор катализатора переносили в реакционную смесь, которую затем нагревали до 75°C и перемешивали до завершения реакции.

Неочищенный продукт реакции охлаждали до 20°C. В течение 1 часа медленно загружали водный раствор уксусной кислоты (50 об. %, 4,0 кг, 4,0 л/кг). Затем добавляли ледяную уксусную кислоту (10,5 кг, 10,0 л/кг). Полученный в результате гомогенный раствор дважды промывали гептаном ($2 \times 3,42$ кг, $2 \times 5,0$ л/кг). Нижний водный слой собирали и переносили в чистый реактор. Добавляли воду (5,0 кг, 5,0 л/кг), а затем гранулы соединения 9 (0,01 кг, 1,0 мас.%). Суспензию выдерживали в течение 2 часов при 20°C. Затем добавляли воду (2,0 кг, 2,0 л/кг) и суспензию дополнительно выдерживали в течение 6 часов. Продукт выделяли посредством фильтрования. Неочищенный фильтрационный осадок промывали водным раствором ACN (50 об.%, 4,5 кг, 5,0 л/кг), а затем ACN (3,9 кг, 5,0 л/кг). Фильтрационный осадок высушивали в вакууме при 65°C. Соединение 9 выделяли с ПП 98,5 и выходом 84%.

Пример 5



В эмалированный реактор загружали NMP (2,06 кг, 2,0 л/кг) и ACN (0,78 кг, 1,0 л/кг) и перемешивали при 20°C. В реакционную смесь загружали N-метилимидазол (0,13 кг, 0,7 экв.), соединение 13 (0,17 кг, 1,2 экв.) и соединение 9 (1,00 кг). Смесь нагревали до 65°C и выдерживали до достижения гомогенного состояния. Затем в реакционную смесь загружали HOBT (влажность 20%, 0,17 кг, 0,5 экв.), а затем EDC·HCl (0,54 кг, 1,4 экв.). Реактор промывали, используя ACN (0,78 кг, 1,0 л/кг), затем полученную в результате смесь выдерживали при 65°C до завершения реакции. Реакционную смесь гасили, добавляя воду (1,0 кг, 1 л/кг), а затем разбавляли, используя ACN (3,0 кг, 3 л/кг). Реакционную смесь выдерживали при 65°C в течение 1 часа, затем охлаждали до 0°C и выдерживали в течение дополнительных 12 часов при 0°C. Продукт выделяли посредством фильтрования. Влажный фильтрационный осадок промывали, используя смесь воды и ACN (2,8 кг, 3 л/кг) в соотношении 2:1 и затем ACN (2,4 кг, 3 л/кг) перед высушиванием в полном вакууме при 65°C. Соединение I выделяли с чистотой >99,5% и выходом 91%.

В случае необходимости продукт может быть подвергнут необязательной перекристаллизации следующим образом.

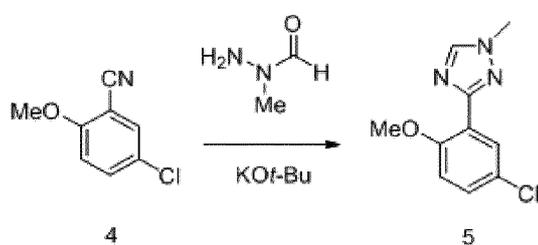
В эмалированный реактор загружали NMP (6,2 кг, 6,0 л/кг) и соединение I (1,0 кг). Смесь нагревали до 70°C, получая бледно-желтый раствор, который затем пропускали через фильтр тонкой очистки в чистый резервуар при 70°C. Добавляли 2-пропанол (2,4 кг, 3 л/кг), а затем гранулы соединения I (0,005 кг, 0,005 кг/кг). После выдерживания в течение 1 часа в течение 2 часов загружали дополнительный 2-пропанол (4,8 кг, 6 л/кг, 3 л/кг/ч). Суспензию выдерживали в течение 1 часа при 70°C, медленно охлаждали до 0°C и выдерживали в течение дополнительных 12 часов при 0°C. Продукт выделяли посредством фильтрования. Влажный фильтрационный осадок промывали, используя 2-пропанол (2 × 3,1 кг, 2 × 4 л/кг), а затем высушивали в полном вакууме при 65°C. Соединение I выделяли с чистотой >99,9% и выходом 83%.

Пример 6



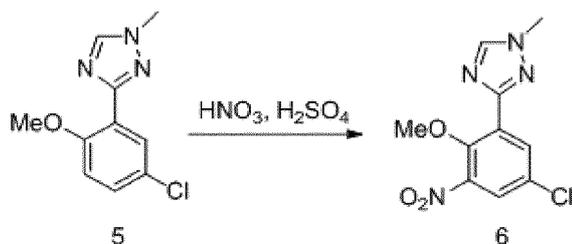
В эмалированный реактор загружали метанол (1,6 кг/кг, 2,0 л/кг) и метилгидразин (1 кг) при 0°C. Каплями добавляли метилформиат (0,57 кг/кг, 1,1 экв.). Исходное вещество нагревали до 20°C и выдерживали в течение дополнительных 6 часов. Исходное вещество упаривали в вакууме до достижения полного объема, составляющего приблизительно 0,5 л/кг. Для цели азеотропного высушивания осуществляли пятикратное добавление и упаривание 2-МеТНФ (5 × 3,6 кг/кг). Неочищенное вещество охлаждали до 20°C. N-метил-N-формилгидразин выделяли как 89-90 мас.% раствор с выходом от 89 до 91%.

Пример 7



В эмалированный реактор загружали трет-бутоксид калия (1,5 кг/кг, 2,4 экв.) и ТНФ (12,2 кг/кг) при 0°C. Медленно добавляли смесь соединения 4 (1,0 кг), N-метил-N-формилгидразина (1,0 кг/кг, 2,30 экв.) и ТНФ (5,3 кг/кг, 6,0 л/кг). Реакторную линию промывали, используя ТНФ (0,5 кг/кг). Исходную смесь выдерживали при 0°C до завершения реакции. Добавляли воду (5,0 кг/кг) и полученную в результате смесь выдерживали при 0°C в течение 30 минут, нагревали до 40°C и выдерживали в течение дополнительных 30 минут. Слои разделяли и водный слой отбрасывали. Органический слой промывали солевым раствором 15 мас.%, 5,7 кг/кг) перед упариванием в вакууме до достижения полного объема, составляющего приблизительно 5 л/кг. Для цели азеотропного высушивания осуществляли четырехкратное добавление и упаривание этилацетата (4 × 10 л/кг). Неочищенное вещество охлаждали до 20°C. Добавляли серную кислоту (0,66 кг/кг, 1,10 экв.) и суспензию перемешивали в течение 2-3 часов. Продукт выделяли посредством фильтрования. Фильтрационный осадок последовательно промывали, используя этилацетат (2 × 6,5 л/кг) и гептан (8 л/кг), и высушивали в вакууме при 45°C. Соединение 5 выделяли с ПП 99 и выходом 83%.

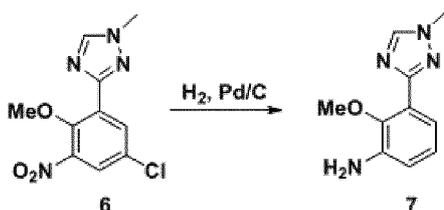
Пример 8



В эмалированный реактор загружали концентрированную серную кислоту (4,5 кг/кг) и соединение 5 (1,0 кг) при 0-5°C. Каплями добавляли азотную кислоту (68 мас.%, 0,35 кг/кг, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 0-5°C до завершения реакции.

В отдельном реакторе тщательно перемешивали воду (12 кг/кг) и метанол (6,5 кг/кг, 8,3 л/кг) при 20°C. В смесь метанола и воды медленно переносили неочищенный продукт нитрования. Реакторную линию промывали метанолом (0,5 кг/кг). Неочищенное вещество нагревали до 40-45°C. Медленно добавляли водный раствор гидроксида аммония (25 мас.%, 7,4 кг/кг). Полученную в результате суспензию охлаждали до 20°C и перемешивали в течение 3 часов. Продукт выделяли посредством фильтрования. Фильтрационный осадок промывали водой (2 × 6 л/кг) и высушивали в вакууме при 45°C. Соединение 6 выделяли с ПП 99 и выходом 95%.

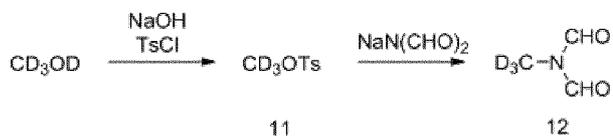
Пример 9



В реактор высокого давления, продутый азотом, загружали метанол (8,0 кг/кг) и соединение 6 (1,0 кг). При тщательном исключении кислорода добавляли бикарбонат натрия (0,6 кг/кг, 2,0 экв.) и Pd/C (содержание 10%, влажность 50%, 0,02 кг/кг). В реактор нагнетали водород (от 41 до 46 фунтов на квадратный дюйм) и реакционную смесь выдерживали при 20°C в течение 6 часов, а затем нагревали до 45°C и выдерживали до завершения реакции. Реактор продували азотом и неочищенный продукт реакции фильтровали для удаления Pd/C. Для содействия переносу использовали метанол (5 кг/кг). Объединенные фильтраты упаривали в вакууме до достижения полного объема, составляющего приблизительно 2,5 л/кг. Добавляли воду (10 кг/кг) и неочищенное вещество упаривали в вакууме до достижения полного объема, составляющего приблизительно 2,5 л/кг. Неочищенное вещество нагревали до 70°C. Добавляли солевой раствор (25 мас.%, 9,0 кг/кг) и полученное в результате неочищенное вещество перемешивали в течение 6 часов при 70°C. После охлаждения до 0°C неочищенное вещество дополнительно выдерживали в течение 6 часов. Продукт выделяли посредством

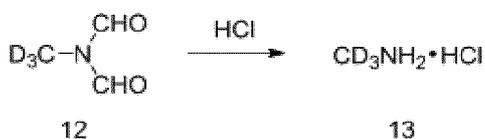
фильтрования. Фильтрационный осадок промывали, используя солевой раствор (предварительно охлажденный до 0°C, 25 мас.%, 2,0 кг/кг), и высушивали в вакууме при 45°C. Соединение 7 выделяли с ПП 99 и выходом 88%.

Пример 10



В эмалированный реактор, продутый азотом, загружали воду (16,3 л/кг) и гидроксид натрия (3,3 кг, 3,0 экв.). Смесь выдерживали до растворения гидроксида натрия. Исходное вещество охлаждали до 0°C. Загружали d4-метанол (1,0 кг) и THF (4,5 л/кг). В течение 2 часов добавляли раствор TsCl (6,3 кг, 1,2 экв.) в THF (6,3 кг, 7,1 л/кг). Реакционную смесь вещество перемешивали при 0°C до завершения реакции. Смесь нагревали до 20°C. Слои разделяли. Собранный органический слой разбавляли, используя МТВЕ (4,0 кг, 5,4 л/кг), дважды промывали солевым раствором (25 мас.%, 4,0 кг, затем 12 кг). Органический слой упаривали в вакууме до достижения полного объема, составляющего приблизительно 10 л/кг. Для цели азеотропного высушивания осуществляли двукратное добавление и упаривание АСН (2 × 10 л/кг). Реакционную смесь охлаждали до 20°C. Добавляли АСН (10,0 кг, 12,8 л/кг) и NaN(CHO)₂ (3,3 кг, 1,2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 65°C и перемешивали до завершения реакции. После охлаждения до 5°C смесь фильтровали и неочищенный фильтрационный осадок дважды промывали АСН (2 × 2,5 кг, 2 × 3,2 л/кг). Объединенные фильтраты упаривали в вакууме до достижения полного объема, составляющего приблизительно 3 л/кг. Неочищенное вещество охлаждали до 20°C. Соединение 12 выделяли в форме масла с содержанием от 80 до 85 мас.% и выходом от 60 до 70%.

Пример 11



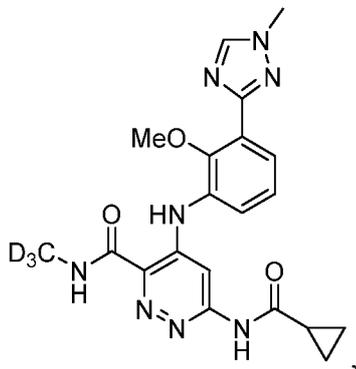
В эмалированный реактор загружали соединение 12 (1,0 кг) и метанол (3,9 кг, 5,0 л/кг) при 20°C. Добавляли раствор HCl в IPA (5-6 N, 4,5 кг, 1,5 экв.). Полученную в результате смесь нагревали до 50°C и перемешивали до завершения реакции. Медленно добавляли THF (10 кг, 11,2 л/кг) и исходное вещество охлаждали до 0°C в течение 2 часов для получения суспензии. Продукт выделяли посредством фильтрования. Фильтрационный осадок промывали, используя THF (3,7 кг, 4,1 л/кг), и высушивали в вакууме при 45°C. Соединение 13 выделяли с выходом 80%.

В случае необходимости продукт может быть подвергнут необязательной перекристаллизации следующим образом.

В эмалированный реактор загружали метанол (5,6 кг, 8,3 л/кг) и соединение 13 (1,0 кг). Медленно добавляли DBU (0,1 кг). Исходное вещество перемешивали в течение 1 часа. Медленно добавляли THF (12,4 кг, 13,9 л/кг) и полученную в результате суспензию выдерживали в течение 2 часов. Продукт выделяли посредством фильтрования. Фильтрационный осадок промывали, используя THF (2,6 кг, 2,9 л/кг), и высушивали в вакууме при 45°C. Соединение 13 выделяли с выходом 60% (первая порция). Маточный раствор упаривали в вакууме до достижения полного объема, составляющего приблизительно 1 л/кг. Осуществляли двукратное добавление и упаривание метанола ($2 \times 2,8$ кг, $2 \times 3,6$ л/кг) и раствор концентрировали до повторного достижения приблизительно 1 л/кг. Неочищенное вещество охлаждали до 20°C. Добавляли THF (4,8 кг, 5,4 л/кг) и полученную в результате суспензию выдерживали в течение 2 часов. Продукт выделяли посредством фильтрования. Фильтрационный осадок промывали, используя THF (1,0 кг), и высушивали в вакууме при 45°C. Соединение 13 выделяли с выходом 25% (вторая порция).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

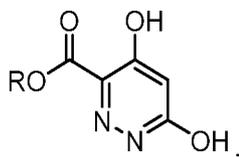
1. Способ получения соединения I формулы



(I)

включающий следующие стадии:

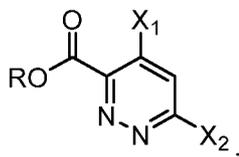
а) реакция соединения 1а формулы



Соединение 1а

где R представляет собой C₁-C₆-алкил или арил;

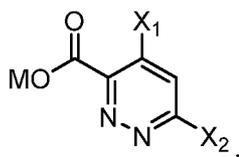
с активирующими реагентами для получения соединения 2а формулы,



Соединение 2а

где X₁ и X₂ независимо представляют собой галогенид или сульфат; и R является таким, как определено выше,

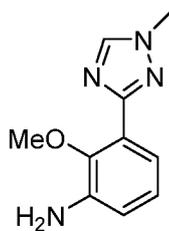
б) последующая реакция соединения 2а с водным раствором основания для получения соединения 3а формулы



Соединение 3а

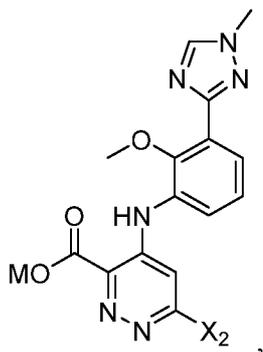
где M представляет собой H, Li, Na, K, Cs, Ca, Mg или Zn, и X₁ и X₂ являются такими, как определено выше,

с) реакция соединения 3а с соединением 7 формулы



Соединение 7

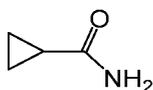
в подходящем растворителе и необязательно в присутствии кислоты, основания или солей металлов для получения соединения 8а формулы



Соединение 8а

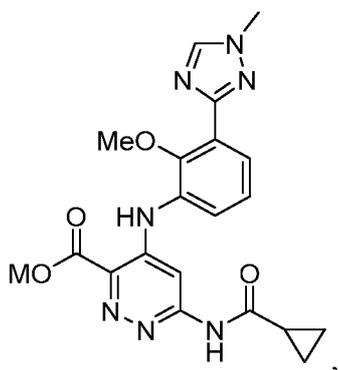
где М и X₂ являются такими, как определено выше,

d) реакция соединения 8а с соединением 10 формулы



Соединение 10

в присутствии подходящего катализатора на основе переходного металла, лиганда, одного или нескольких оснований и одного или нескольких подходящих растворителей для получения соединения 9а формулы



Соединение 9а

где М является таким, как определено выше,

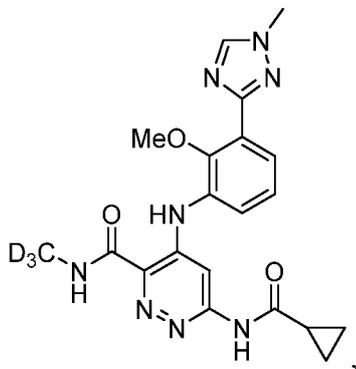
e) реакция соединения 9а с соединением 13 или свободным основанием или его солью формулы



Соединение 13

в присутствии одного или нескольких подходящих активаторов, одного или нескольких подходящих растворителей и необязательно основания для получения соединения I.

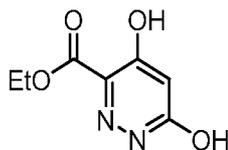
2. Способ получения соединения I формулы



(I)

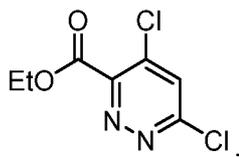
включающий следующие стадии:

а) реакция соединения 1 формулы



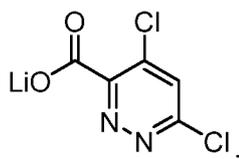
Соединение 1

с POCl_3 и необязательно аминным основанием, а затем необязательно с буферным водным раствором для получения соединения 2 формулы



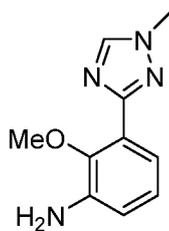
Соединение 2

б) последующая реакция соединения 2 с LiBr и DiPEA в воде и ацетонитриле для получения соединения 3 формулы



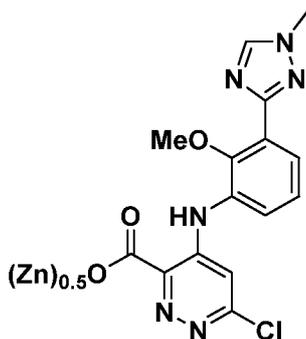
Соединение 3

с) реакция соединения 3 с соединением 7 формулы



Соединение 7

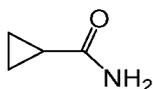
в присутствии ацетата цинка в воде и 2-пропаноле для получения соединения 8 формулы



Соединение 8

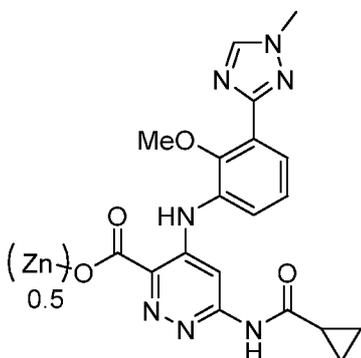
или его гидрата или сольвата;

d) реакция соединения 8 с соединением 10 формулы



Соединение 10

в катализируемой палладием реакции сочетания C-N в присутствии фосфинового лиганда и основания с применением системы двух оснований, состоящей из карбоната калия и DBU, с необязательным последующим выделением из водного раствора уксусной кислоты для получения соединения 9 формулы



Соединение 9

или его гидрата или сольвата;

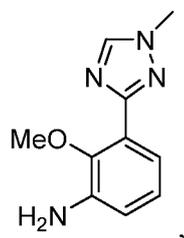
e) реакция соединения 9 с EDC или другими связующими агентами и соединением 13 формулы

$\text{CD}_3\text{NH}_2 \text{ HCl}$

Соединение 13

для получения соединения I, которое может быть далее очищено посредством кристаллизации из NMP/IPA.

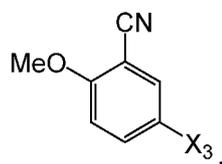
3. Способ получения соединения 7 формулы



Соединение 7

включающий следующие стадии:

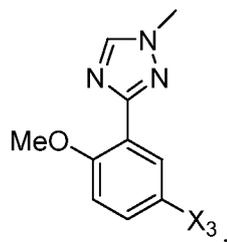
b) реакция соединения 4a формулы



Соединение 4a

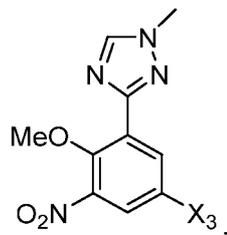
где X_3 представляет собой Cl, Br, I или F;

с N-метил-N-формилгидразином и подходящим основанием для получения соединения 5a формулы



Соединение 5a

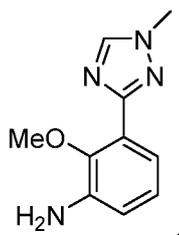
b) которое затем подвергают нитрованию для получения соединения 6a формулы



Соединение 6a

с) которое затем восстанавливают для получения соединения 7.

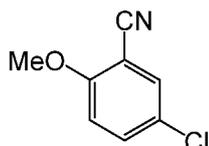
4. Способ получения соединения 7 формулы



Соединение 7

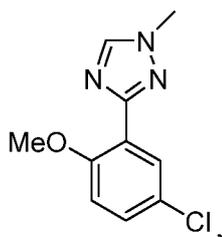
включающий следующие стадии:

а) реакция соединения 4 формулы



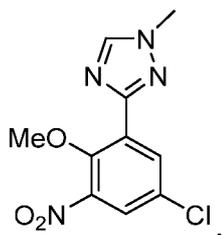
Соединение 4

с N-метил-N-формилгидразином в присутствии трет-бутоксидка калия для получения соединения 5 формулы



Соединение 5

б) которое затем реагирует с азотной кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты для получения соединения 6 формулы



Соединение 6

с) которое затем реагирует с газообразным водородом в присутствии Pd/C, бикарбонатом натрия или карбонатом натрия и метанолом для получения соединения 7.

5. Способ получения соединения 13 формулы

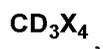


или его соли, включающий следующие стадии:

а) реакция d4-метанола формулы



с активирующими реагентами для получения соединения 11a формулы:

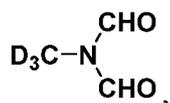


Соединение 11a

где X₄ независимо представляет собой галогенид или сульфат,

b) которое затем реагирует с диформиламидом натрия для получения соединения

12 формулы



Соединение 12

c) которое затем гидролизуют для получения соединения 13.

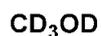
6. Способ получения соединения 13 формулы



Соединение 13

включающий следующие стадии:

a) реакция d₄-метанола формулы



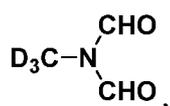
с тозилхлоридом в присутствии водного раствора гидроксида натрия для получения соединения 11 формулы:



Соединение 11

b) которое затем реагирует с диформиламидом натрия для получения соединения

12 формулы



Соединение 12

c) которое затем гидролизуют в присутствии гидрохлорида в метаноле для получения соединения 13 в виде его гидрохлоридной соли формулы

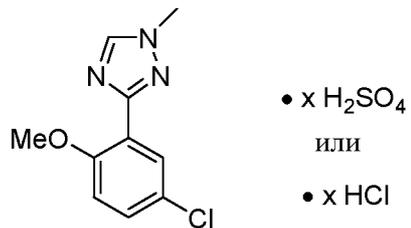


Соединение 13

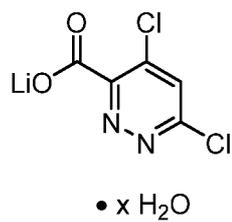
7. Соединение, выбранное из следующих:

или его гидрат.

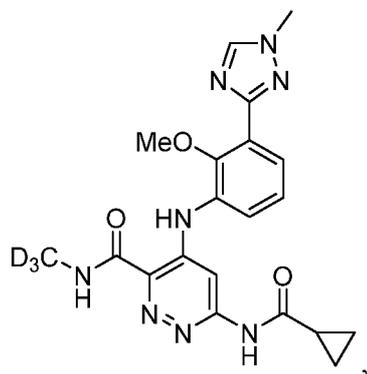
10. Соединение по п. 7, которое представляет собой



11. Соединение формулы



12. Соединение I формулы



полученное способом по п. 1.