

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192133** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.02.09

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.01.27

(54) **МОНОГИДРАТ ГИДРОХЛОРИДА РОГАРАТИНИБА И ЕГО ТВЕРДЫЕ СОСТОЯНИЯ**

(31) **19154781.9**

(72) Изобретатель:

(32) **2019.01.31**

**Грис Йорг, Платцек Йоханнес,
Хезельхофф Клаус-Кристиан, Ловис
Кай (DE)**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2020/051884**

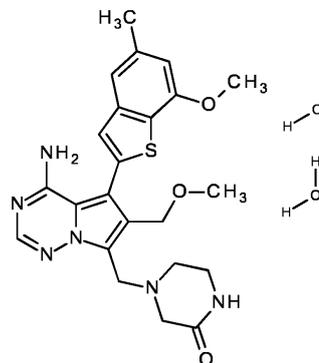
(87) **WO 2020/156982 2020.08.06**

(74) Представитель:

(71) Заявитель:
**БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ;
БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)**

Квашнин В.П. (RU)

(57) Кристаллическая форма [4-{{4-амино-6-(метоксиметил)-5-(7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}метил}пиперазин-2-он-гидрохлорида] формулы (III)



которая представляет собой моногидрат, способ ее получения, содержащие ее фармацевтические композиции и ее применения для контроля нарушений.

A1

202192133

202192133

A1

МОНОГИДРАТ ГИДРОХЛОРИДА РОГАРАТИНИБА И ЕГО ТВЕРДЫЕ СОСТОЯНИЯ

Описание

Предшествующий уровень техники изобретения

Существует много способов возникновения рака, что является одной из причин, почему его лечение затруднено. Одним из способов трансформации клеток является генетическое изменение. Завершение проекта генома человека показало геномную нестабильность и гетерогенность генов рака человека. Недавние стратегии по выявлению этих генетических изменений ускорили процесс открытия генов рака. Нарушение генов может, например, привести к сверхэкспрессии белков и, следовательно, к нефизиологической активации этих белков. Одно семейство белков, из которых происходит ряд онкобелков, представляет собой тирозинкиназы и, в частности, рецепторные тирозинкиназы (РТК). За последние два десятилетия многочисленные направления исследований продемонстрировали важность передачи сигналов, опосредованной РТК, в неблагоприятном росте клеток, ведущем к раку. В последние годы в клинике были достигнуты многообещающие результаты с использованием селективных низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназ как нового класса противоопухолевых агентов.

Факторы роста фибробластов (FGF) и их рецепторы (FGFR) составляют часть уникальной и разнообразной системы передачи сигналов, которая играет ключевую роль во множестве биологических процессов, охватывающих различные аспекты эмбрионального развития и патофизиологии у взрослых [Itoh and Ornitz, *J. Biochem.* 149 (2), 121-130 (2011)]. В пространственно-временном отношении FGF стимулируют посредством связывания FGFR широкий спектр клеточных функций, включая миграцию, пролиферацию, дифференцировку и выживание.

Семейство FGF включает 18 секретируемых полипептидных факторов роста,

которые связываются с четырьмя высококонсервативными рецепторными тирозинкиназами (FGFR-1–4), экспрессируемыми на поверхности клетки. Кроме того, FGFR-5 может связываться с FGF, но не имеет киназного домена и, следовательно, лишен внутриклеточной передачи сигналов. Специфичность взаимодействия лиганд/рецептор усиливается рядом транскрипционных и трансляционных процессов, которые приводят к множественным изоформам посредством альтернативной инициации транскрипции, альтернативного сплайсинга и усечений С-конца. Различные гепарансульфатные протеогликаны (например, синдеканы) могут быть частью комплекса FGF/FGFR и сильно влиять на способность FGF вызывать сигнальные ответы [Polanska *et al.*, *Developmental Dynamics* 238 (2), 277-293 (2009)]. FGFR представляют собой рецепторы клеточной поверхности, состоящие из трех внеклеточных иммуноглобулин-подобных доменов, однопроходного трансмембранного домена и внутриклеточного димеризованного тирозинкиназного домена. Связывание FGF сближает внутриклеточные киназы, позволяя им трансфосфорилировать друг друга. Было идентифицировано семь сайтов фосфорилирования (например, в FGFR-1 Tyr463, Tyr583, Tyr585, Tyr653, Tyr654, Tyr730 и Tyr766).

Некоторые из этих фосфотирозиновых групп действуют как сайты стыковки для расположенных ниже по ходу сигнальных молекул, которые сами также могут быть непосредственно фосфорилированы с помощью FGFR, что приводит к активации множественных путей передачи сигнала. Таким образом, сигнальный каскад MAPK участвует в росте и дифференцировке клеток, сигнальный каскад PI3K/Акт участвует в выживании клеток и определении судьбы клеток, в то время как сигнальные каскады PI3K и PKC выполняют функцию контроля полярности клеток. В настоящее время идентифицировано несколько ингибиторов по типу обратной связи передачи сигналов FGF, которые включают членов семейств Spry (Sprouty) и Sef (экспрессия сходна с FGF). Кроме того, в определенных условиях FGFR высвобождается из мембран до Гольджи в цитозоль. Рецептор и его лиганд, FGF-2, совместно транспортируются в ядро с помощью механизма, который включает импортин, и вовлечены в комплекс CREB-связывающего белка (СВР), общий и важный соактиватор транскрипции, который действует как фактор активации гена. Наблюдались множественные корреляции между иммуно-

гистохимической экспрессией FGF-2, FGFR-1 и FGFR-2 и их цитоплазматической и ядерной локализацией в опухолевых клетках. Например, в аденокарциномах легких эта ассоциация также обнаруживается на ядерном уровне, что подчеркивает активную роль комплекса в ядре [Korc and Friesel, *Curr. Cancer Drugs Targets* 5, 639-651 (2009)].

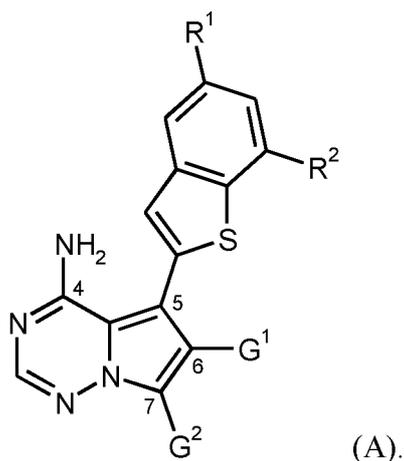
FGF широко экспрессируются как в развивающихся, так и во взрослых тканях и играют важную роль во множестве нормальных и патологических процессов, включая развитие тканей, регенерацию тканей, ангиогенез, неопластическую трансформацию, миграцию клеток, клеточную дифференцировку и выживание клеток. Кроме того, FGF как проангиогенные факторы также вовлечены в возникающий феномен устойчивости к ингибированию рецептора-2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-2) [Bergers and Hanahan, *Nat. Rev. Cancer* 8, 592-603 (2008)].

Недавние онкогеномные профили сигнальных сетей продемонстрировали важную роль aberrантной передачи сигналов FGF в возникновении некоторых распространенных раковых заболеваний человека [Wesche *et al.*, *Biochem. J.* 437 (2), 199-213 (2011)]. Лиганд-независимая конститутивная передача сигналов FGFR была описана при многих раковых заболеваниях человека, таких как рак мозга, рак головы и шеи, рак желудка и рак яичников. FGFR-мутированные формы, а также FGFR-внутригенные транслокации были идентифицированы при злокачественных новообразованиях, таких как миелопролиферативные заболевания. Интересно, что те же мутации, которые, как было установлено, являются причиной многих нарушений развития, также обнаруживаются в опухолевых клетках (например, мутации, обнаруживаемые при ахондроплазии и танатофорной дисплазии, которые вызывают димеризацию и, таким образом, конститутивную активацию FGFR-3, также часто обнаруживаются при раке мочевого пузыря). Мутация, которая способствует димеризации, является лишь одним из механизмов, который может усиливать независимую от лиганда передачу сигналов от FGFR. Другие мутации, расположенные внутри или вне киназного домена FGFR, могут изменять конформацию домена, вызывая постоянно активные киназы.

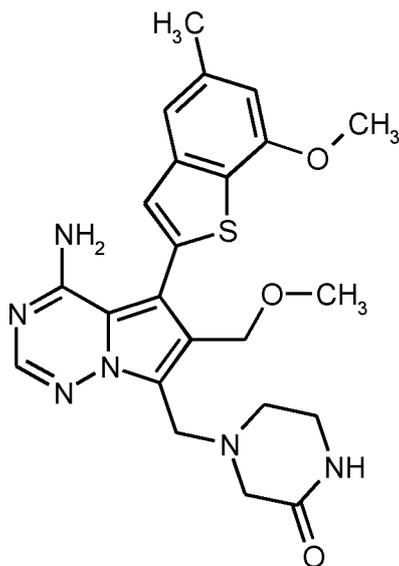
Амплификация хромосомной области 8p11-12, геномной локализации FGFR-1, является распространенной очаговой амплификацией при раке молочной железы и встречается примерно в 10% случаев рака молочной железы, преимущественно при раке, положительном по рецепторам эстрогена. Об амплификации FGFR-1 также сообщалось при немелкоклеточной сквамозно-клеточной карциноме легкого, и они редко встречаются при раке яичников, раке мочевого пузыря и рабдомиосаркоме. Подобным образом, примерно в 10% случаев рака желудка наблюдается амплификация FGFR-2, что связано с плохим прогнозом рака диффузного типа. Более того, было обнаружено, что множественные однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), расположенные в FGFR-1–4, коррелируют с повышенным риском развития селективного рака или, как сообщается, связаны с плохим прогнозом (например, аллель G388R FGFR-4 при раке молочной железы, раке толстой кишки и аденокарциноме легких). Прямая роль этих SNP в развитии рака до сих пор остается спорной.

Эффективные ингибиторы FGFR общей формулы (I) были раскрыты в WO 2013/087578, опубликованной 20 июня 2013 г.:

6,7-замещенные 5-(1-бензотиофен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аминовые производные общей формулы (A)



Более конкретно соединение формулы (I)



(I)

4-([4-Амино-6-(метоксиметил)-5-(7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)пирроло[2,1 f]-[1,2,4]-триазин-7-ил]метил}пиперазин-2-он

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, который служит для получения лекарственных средств и для получения лекарственных средств для лечения и/или профилактики пролиферативных нарушений, таких как рак и опухолевые заболевания, является особенно сильным ингибитором FGFR

4-([4-Амино-6-(метоксиметил)-5-(7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)пирроло[2,1 f][1,2,4]триазин-7-ил]метил}пиперазин-2-он получил МНН РОГАРАТИНИБ.

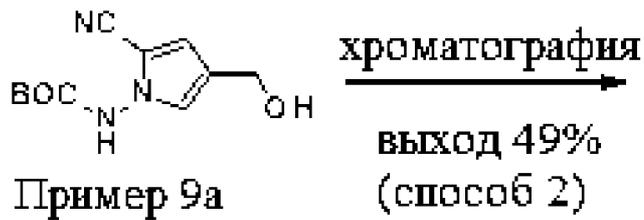
Рогаратиниб обладает ценными фармакологическими свойствами и может использоваться для профилактики и лечения заболеваний у людей и других млекопитающих.

Рогаратиниб является эффективным ингибитором активности или экспрессии рецепторных тирозинкиназ, особенно киназ FGFR, и в первую очередь киназ FGFR-1 и FGFR-3. Согласно некоторым вариантам осуществления нарушения,

связанные с активностью киназ FGFR, представляют собой пролиферативные нарушения, в частности рак и опухолевые заболевания.

Синтез (I) описан в WO 2013/087578 двумя путями, которые проиллюстрированы на следующих схемах. Путь синтеза согласно WO 2013/087578 описан на схеме 1:

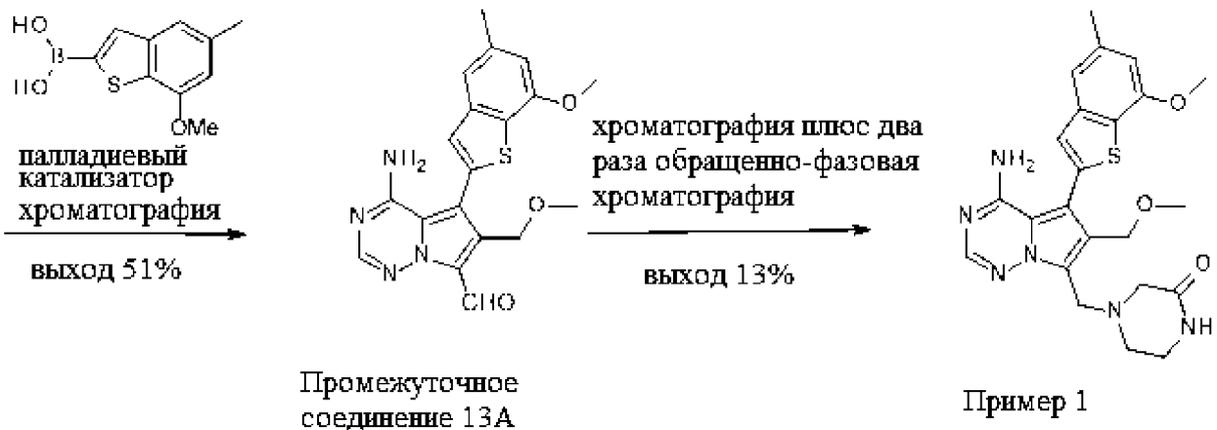
Схема 1



(IV)



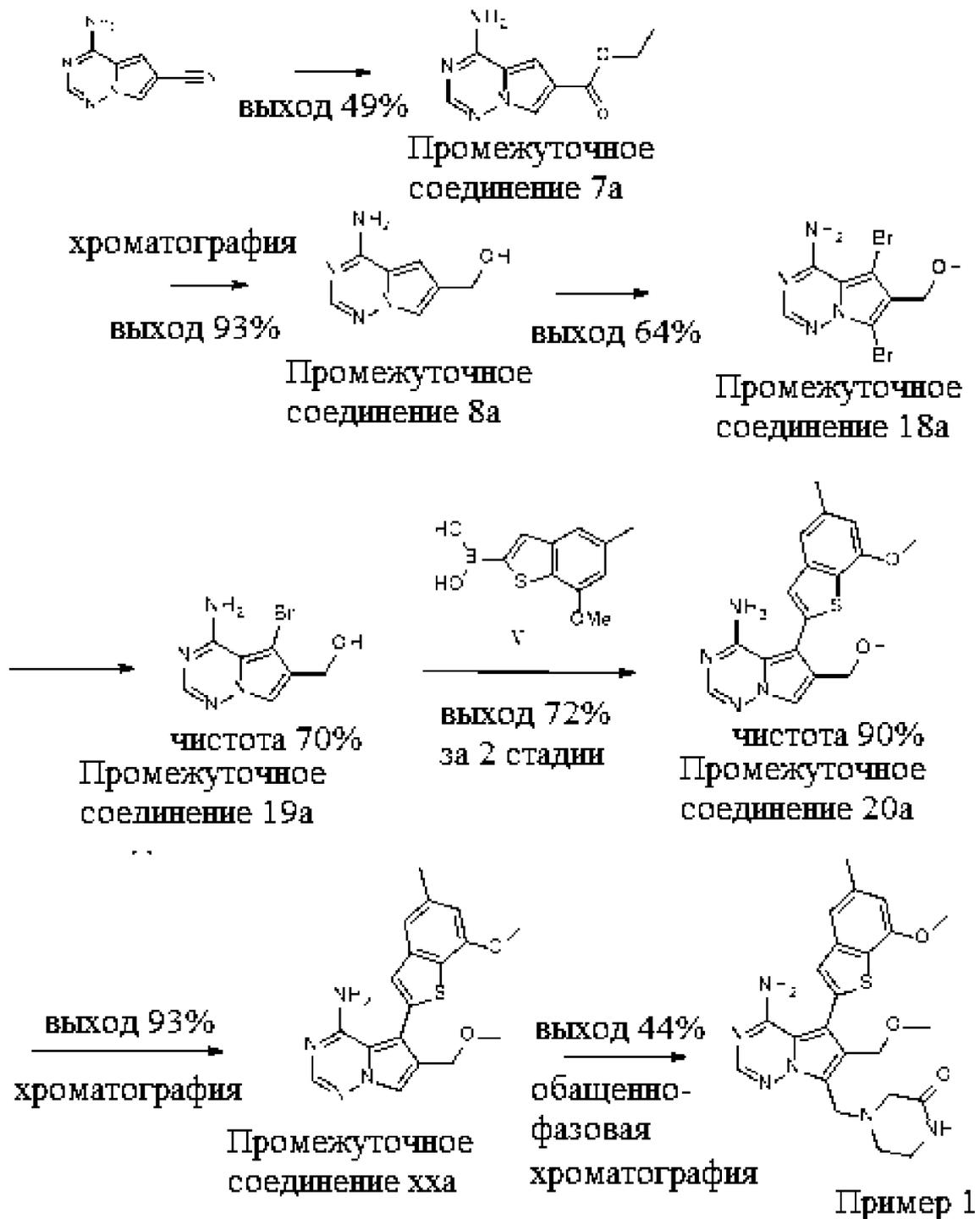
(V)



(I)

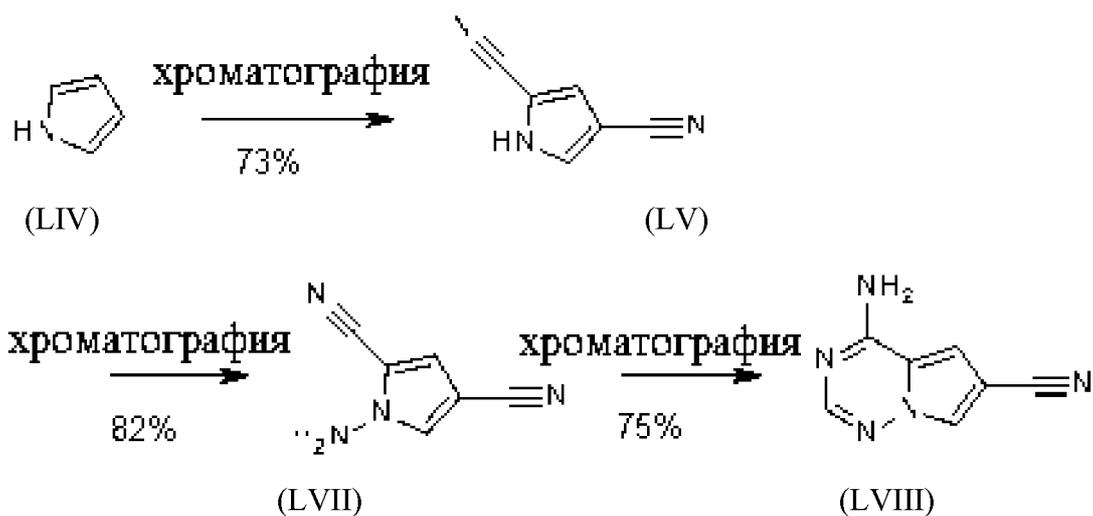
Альтернативный путь согласно WO 2013/087578, приводящий к (I), проиллюстрирован на схеме 2.

Схема 2:



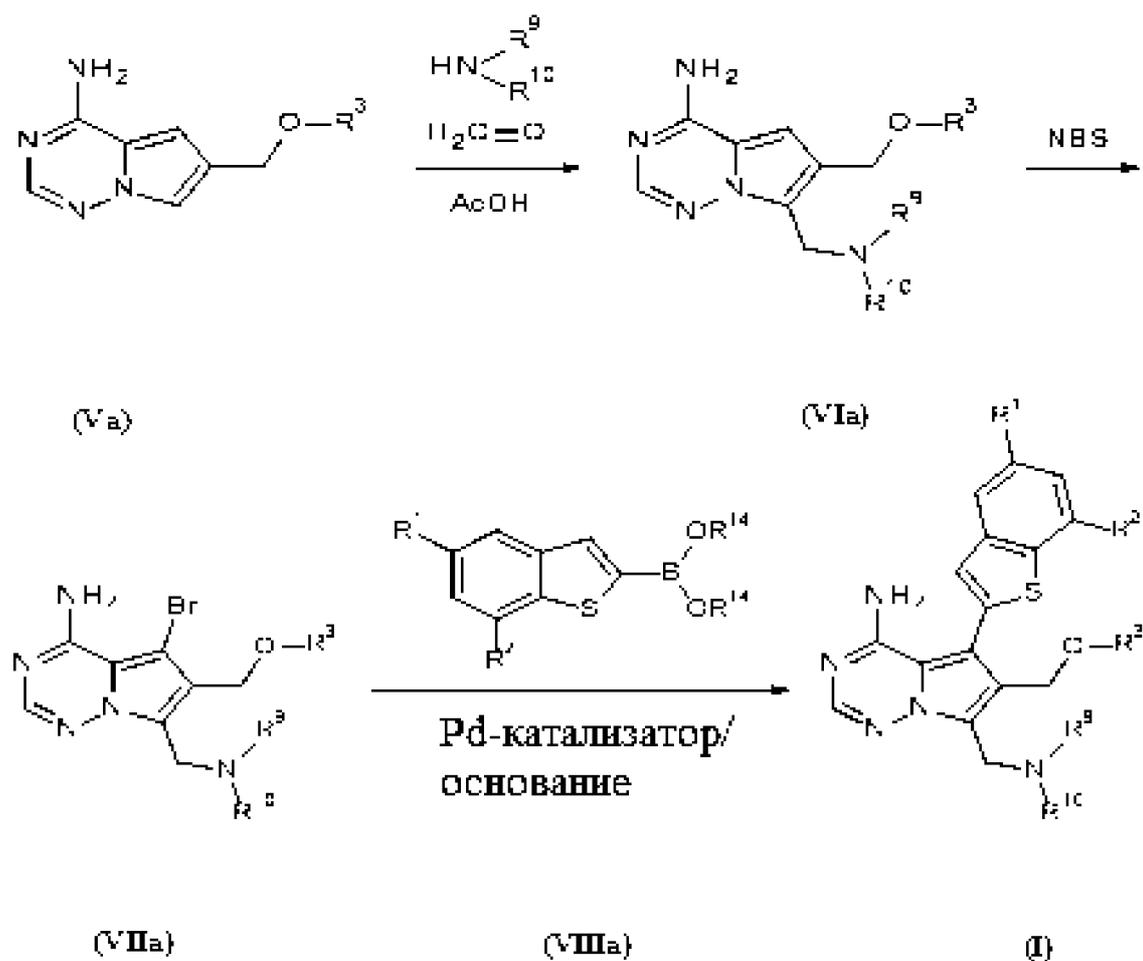
Получение 4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила описано в WO2007/064883 и показано на Схеме 3.

Схема 3:



Общий путь получения соединений формулы (I) описан в WO 2013/087578, но не применялся для синтеза (I). Он изображен на схеме 4.

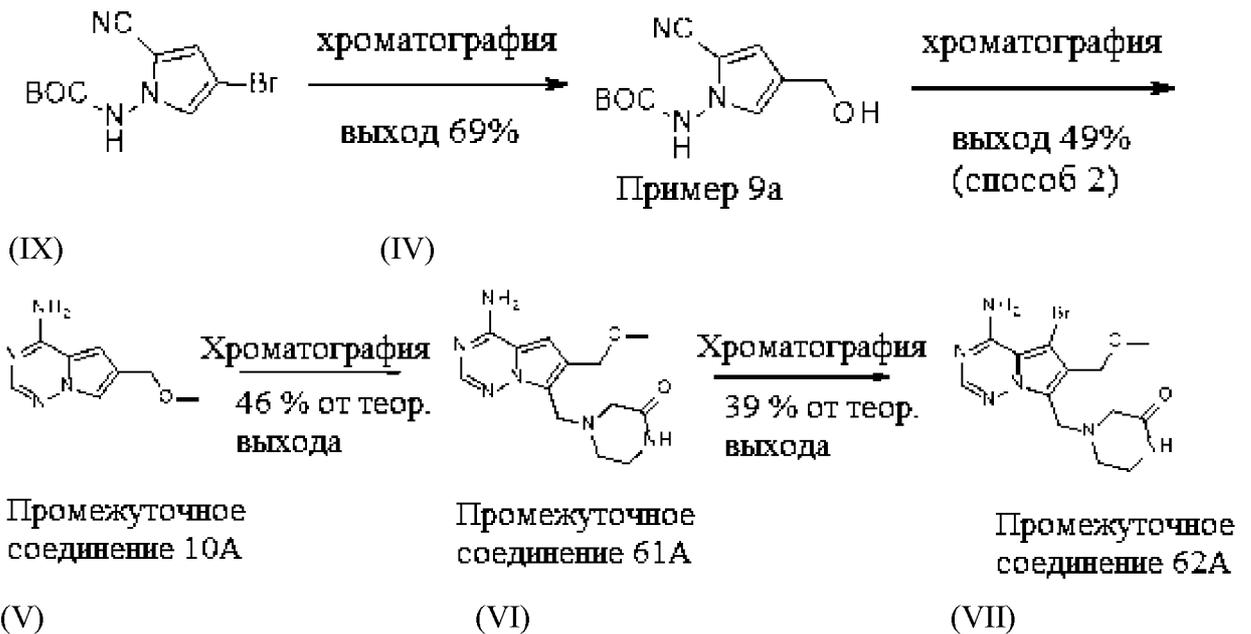
Схема 4:



Получение промежуточного соединения (VII) описано в WO 2013/087578 в

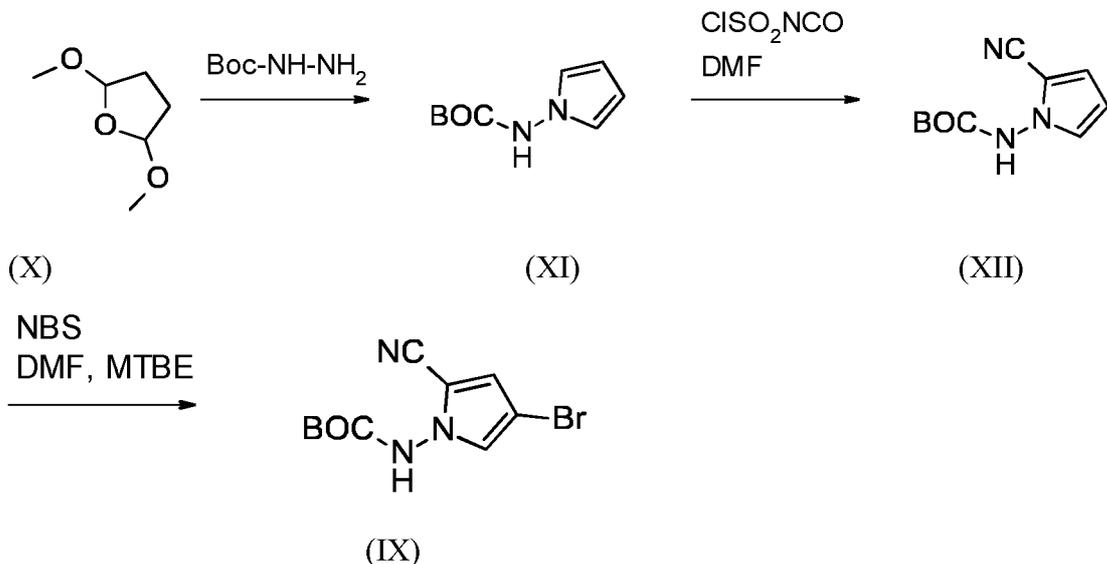
соответствии с этим общим путем с использованием последовательности, показанной на следующей схеме 5. Общий выход этого 4-х стадийного способа от (IX) до соединения (VII) составил только 6%, и было использовано 4 хроматографических очистки, что невыгодно с экономической точки зрения. Дальнейшее преобразование соединения (VII) в (I) не описано в предшествующем уровне техники.

Схема 5:

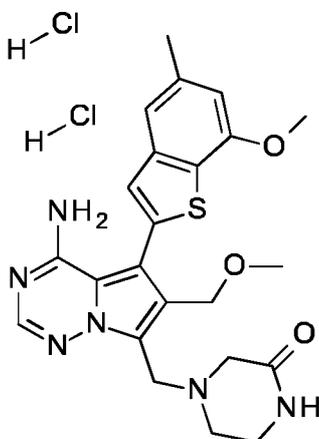


Получение (IX) описано в WO 2007/064883 посредством последовательности реакции, которая проиллюстрирована на Схеме 6.

Схема 6:



Дигидрохлорид 4- {[4-Амино-6-(метоксиметил)-5-(7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]метил}пиперазин-2-она (XIV) и его способ получения впервые раскрыты в WO 2013/087578A1 (Bayer)



(XIV)

Получение дигидрохлорида описано в WO 2013/087578 A1 (Bayer), пример II. Единственный подходящий способ получения этого соединения представляет собой использование HCl в диоксане. Другие попытки получить дигидрохлорид, например, обработка концентрированной HCl в различных растворителях, приводят к невыделяемым веществам (очень гигроскопичным; камеди и т.д.). С нормативной точки зрения диоксан не является подходящим растворителем для использования на конечной стадии синтеза, поскольку предел для остаточного растворителя является очень низким. Кроме того, побочные продукты с открытым кольцом в результате реакции HCl с диоксаном могут привести к образованию генотоксичных примесей, которые необходимо снизить до уровня частей на миллион.

Дигидрохлорид является очень гигроскопичным и теряет HCl при стоянии на воздухе (т.е. он химически нестабилен), что приводит к неопределенным смесям различных гидратов и стехиометрии гидрохлорида. Дигидрохлорид очень трудно обрабатывать в масштабах, особенно в промышленных масштабах.

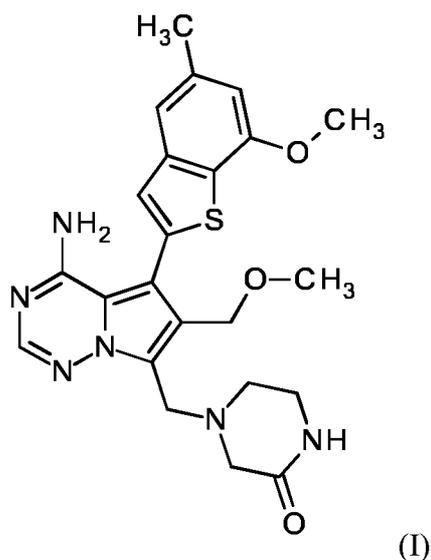
Недостатки дигидрохлорида приводят к проблемам при крупномасштабном получении твердой формы 4- {[4-Амино-6-(метоксиметил)-5-(7-метокси-5-метил-

1-бензотиофен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]метил}пиперазин-2-она.

Таким образом, существует потребность в стабильных солях и кристаллических формах рогаратиниба.

Хотя способы, раскрытые в уровне техники, сами по себе эффективны для получения соединения формулы (I) и промежуточных соединений его синтеза, такие факторы, как чистота, выход продукта, эффективность способа, безопасность и экономичность, очень важны для процесса промышленного масштаба для фармацевтического продукта. Также существует потребность в эффективном способе с высоким выходом для получения соединения формулы (I) и его солей и различных кристаллических форм.

Задача настоящего изобретения состоит в обеспечении эффективного способа с высоким выходом для получения соединения формулы (I)



Или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (рогаратиниб).

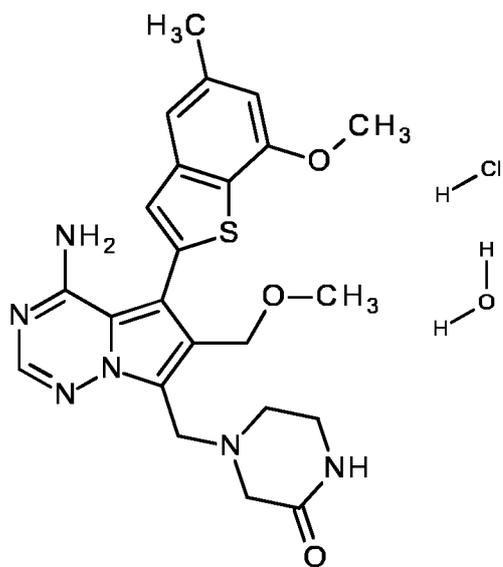
Задача настоящего изобретения состоит в обеспечении способа получения соединения формулы (I) в промышленном масштабе (диапазон от килограммов до метрических тонн), который удовлетворяет критериям, применяемым в производстве, и обеспечивает улучшение чистоты и экологической совместимости, промышленной применимости, аспектов безопасности и объемного выхода.

Аспекты чистоты и безопасности должны считаться особенно важными при получении фармацевтических средств.

Задача настоящего изобретения состоит в обеспечении соединения (I) в твердой форме, которая демонстрирует превосходные качества по сравнению с известным дигидрохлоридом.

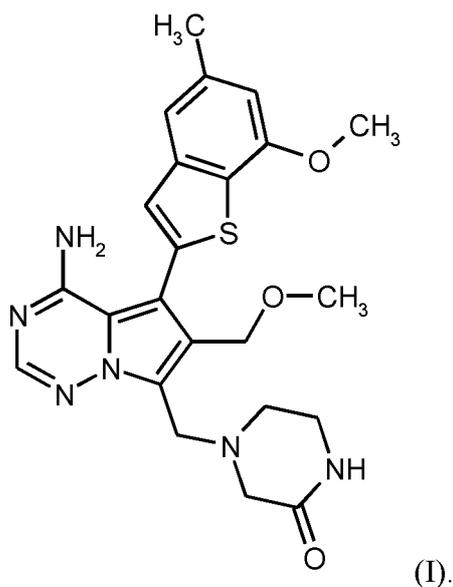
Настоящее изобретение решает эти проблемы как описано далее.

Сущность изобретения



(III).

Которое представляет собой моногидрат монохлорида соединения (I)

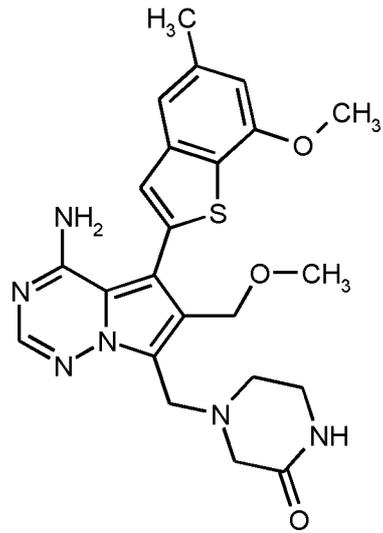


Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей моногидрат монохлорида соединения I, который представляет собой соединение (III), и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

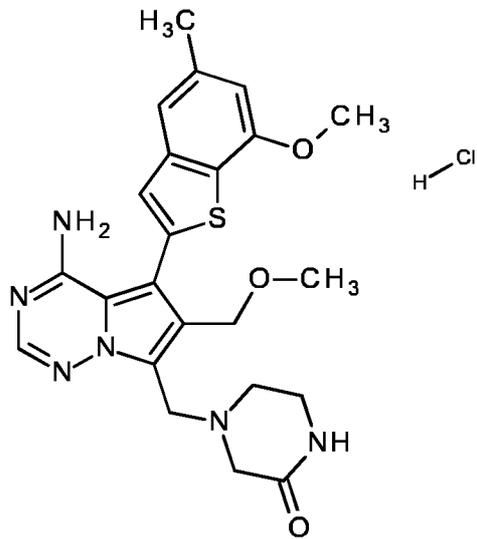
Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (III), которое представляет собой монохлорид моногидрат соединения (I), причем способ включает суспендирование или растворение (I) в присутствии растворителя и обработку полученного раствора кислотой или предшественником кислоты.

Подробное описание изобретения

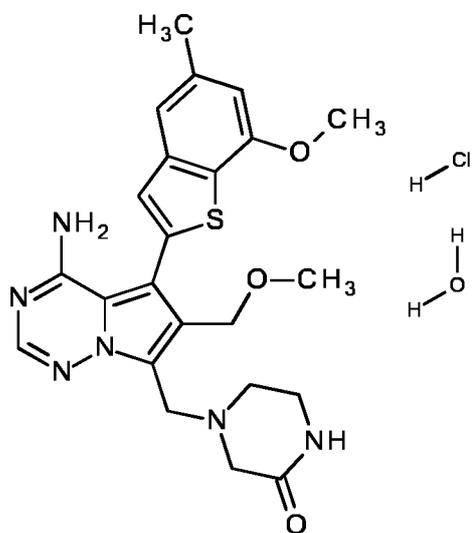
4-{{4-амино-6-(метоксиметил)-5-(7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}метил}пиперазин-2-он соответствует формуле (I), [4-{{4-амино-6-(метоксиметил)-5-(7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}метил}пиперазин-2-он гидрохлорид] соответствует соединению формулы (II) и его моногидрат соответствует формуле (III).



(I)



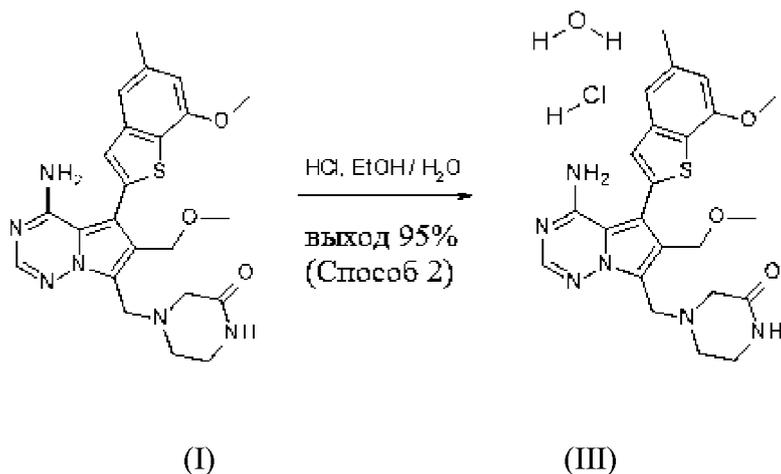
(II)



(III)

Получение соединения формулы (III) согласно настоящему изобретению, которое представляет собой монохлорид моногидрат соединения (I) в его предпочтительной кристаллической форме, которая ранее не была описана, показано на следующей схеме:

Схема 7: Синтез (III)



Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к эффективному способу с высоким выходом для получения рогаратиниба, который получают с очень высокой чистотой без применения хроматографических методик. Кроме того, (I) превращают в его гидрохлоридную соль (II), более конкретно в его кристаллическую моногидратную форму с химическим составом как в формуле (III), имеющую преимущественные свойства для применения ее в качестве фармацевтического ингредиента.

4-{{4-Амино-6-(метоксиметил)-5-(7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}метил}пиперазин-2-он-топо-гидрохлорид соответствует соединению формулы (II).

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (II) в твердом состоянии, которое

- является физически и химически стабильным
- может быть составлено в виде таблетки без чрезмерных усилий
- может быть получено воспроизводимым образом, также в крупном масштабе
- является легко выделяемым, либо посредством центрифугирования, либо

посредством фильтрации, с высокой химической чистотой

- легко поддается сушке в масштабе
- показывает более хорошую растворимость, чем свободное основание
- является менее гигроскопичным, чем дигидрохлорид (предшествующий уровень техники)
- обладает хорошими характеристиками в отношении обработки в масштабе, например, является менее электростатическим, чем дигидрохлорид
- легко поддается измельчению и дает высокие выходы
- подлежит хранению в течение длительного периода времени (важно, если вы имеете только определенные производственные слоты в течение года)

Было обнаружено, что моногидрат моногидрохлорида 4-{[4-амино-6-(метоксиметил)-5-(7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]метил}пиперазин-2-она [A] обеспечивает преимущества, описанные выше.

Наряду с предпочтительной новой моногидратной формой было обнаружено несколько других новых гидратов. Соединение формулы (II) может существовать в четырех различных гидратных формах и в аморфной форме. Обнаружены $\frac{3}{4}$ -гидрат (2,6% воды), моногидрат (3,5% воды), дигидрат (6,7% воды) и тригидрат (9,7% воды). $\frac{3}{4}$ -Гидрат, тригидрат, а также аморфная форма превращались в моногидрат в ходе хранения при высокой влажности. Дигидрат превратился в моногидрат в ходе хранения в закрытом сосуде в течение двух недель. Были идентифицированы следующие гидратные формы соединения II соединения формулы (I), которые представляют собой:

1. Моногидрат (один экв. воды): A (соединение III)
2. Дигидрат (два экв. воды): B
3. Тригидрат (три экв. воды): C

4. $\frac{3}{4}$ Гидрат (0,75 экв. воды): D

5. Аморфная форма: E

Все вместе - гидратные формы и аморфная форма - представляют собой разные твердые формы соединения формулы (II).

Моногидрат соединения формулы (II) является предпочтительной формой и упоминается в настоящем документе как соединение (III). Неожиданным образом соединение (III) показало преимущественные свойства по сравнению с другими твердыми формами соединения формулы (II) в отношении:

- физической стабильности: хранение при 25 и 50°C в течение 12 месяцев не показало изменений стабильности;
- химической стабильности: моногидрат является химически стабильным в ходе хранения в течение нескольких лет
- может быть составлено в виде таблетки без чрезмерных усилий на стадиях способа сухого смешивания, влажного гранулирования, сушки и сухого измельчения, окончательного смешивания, прессования таблетки и нанесения покрытия;
- не наблюдается взаимодействия с ингредиентами таблетки. Форма моногидрата стабильна в матрице таблетки и не изменяется при хранении (см. Таблицу 5) - указана совместимость с другими ингредиентами;
- может быть получено воспроизводимым способом, в том числе в крупном масштабе. Это было продемонстрировано на нескольких пилотных заводах, где было приготовлено > 100 кг лекарственного вещества;
- является легко выделяемым центрифугированием или фильтрацией. Это было

показано на нескольких пилотных зав. Выделение моногидратной формы производится без технических проблем;

- выделяют с высокой химической чистотой и высоким химическим выходом. Это было показано на нескольких пилотных заводах. Качество вещества является отличным и соответствует спецификации;

- легко поддается сушке в масштабе. Это было продемонстрировано на нескольких пилотных заводах. Вещество легко сушится в вакууме без значительных потерь HCl и воды. Значения HCl и воды соответствуют спецификации;

- является более растворимым, чем свободное основание. Моногидратная форма имеет значительно лучшую растворимость в воде. Это приводит к повышенной биодоступности;

- является менее гигроскопичным, чем дигидрохлорид. Испытания на сорбцию влаги (экспериментальная часть 4.4.) проводили с моногидратной формой. Соединение хранили 12 месяцев при относительной влажности 15%, 85% и 97% (r.h. = относительная влажность), поглощение воды не наблюдалось, что ясно демонстрирует, что моногидратная форма не гигроскопична. Интересно отметить, что все остальные формы переходят в моногидратную форму в условиях хранения (см. Таблицу 4.)

- обладает хорошими характеристиками обработки в масштабе и менее является электростатическим. Моногидратная форма легко обрабатывается в насыпном виде. Взвешивание и переливание соединения производятся легко, электростатические свойства не наблюдаются;

- легко поддается измельчению и дает высокие выходы. Измельчение больших партий производили с выходами, как правило, > 95% (теоретический выход). Проблем при измельчении не наблюдалось. Целевой размер частиц может быть легко получен воспроизводимым способом;

- можно хранить в течение длительного периода времени (важно, если вы имеете только определенные производственные слоты в течение года). Данные о стабильности показывают, что моногидратная форма соединения является очень стабильной при хранении;

- габарит кристаллов является приемлемым с точки зрения фильтрации и выделения. Время фильтрации очень короткое, что является большим преимуществом для обработки на пилотной установке.

Таким образом, моногидратная форма (III) является более подходящей и предпочтительной по сравнению с другими твердыми формами соединения формулы I для получения в крупном масштабе.

В частности, соединение формулы (III) снижает любое нежелательное превращение в другую форму соединения формулы (II), и связанное с этим изменение свойств, как описано выше, сводится к минимуму. Это должно повысить безопасность и качество препаратов и составов, содержащих соединение формулы (II), и снизить риск для пациента.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение (III) и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит соединение (III) и незначительные фракции другой формы соединения формулы (II), и необязательно другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Более предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит более 85 мас. процентов, более предпочтительно более 90 мас. процентов, наиболее предпочтительно более 95 мас. процентов, соединения (III) относительно общего количества всех форм соединения формулы (II), присутствующих в композиции.

Различные формы соединения формулы (II) можно различить с помощью

порошковой дифракции рентгеновских лучей, дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), IR-, Raman-, NIR-, FIR- и ^{13}C -ЯМР спектроскопии в твердом состоянии.

Соединение (III) соединения формулы (I) может быть однозначно охарактеризовано посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая проявляет по меньшей мере следующие отражения: 9,3, 10,6, 13,3, предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 9,3, 10,6, 13,3, 20,7, 23,3, более предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 9,3, 10,6, 11,4, 13,3, 20,7, 23,3, 26,0, наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,8, 9,3, 10,6, 11,4, 13,3, 20,7, 23,3, 24,6, 26,0, 27,6, каждое указано как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Соединение (III) также может быть однозначно охарактеризовано посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) как показано на Фиг. 1.

Дигидратная форма [B] соединения формулы (II) может быть однозначно охарактеризована посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая проявляет по меньшей мере следующие отражения: 6,7, 13,9, 14,5, предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,7, 11,7, 13,5, 13,9, 14,5, более предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,2, 6,7, 11,7, 12,6, 13,5, 13,9, 17,9, наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,2, 6,7, 11,7, 12,6, 13,5, 13,9, 14,5, 16,4, 17,9, 25,9, каждое указано как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$. Соединение формулы (I) в дигидратной форме [B] также может быть однозначно охарактеризовано посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) как показано на Фиг. 2.

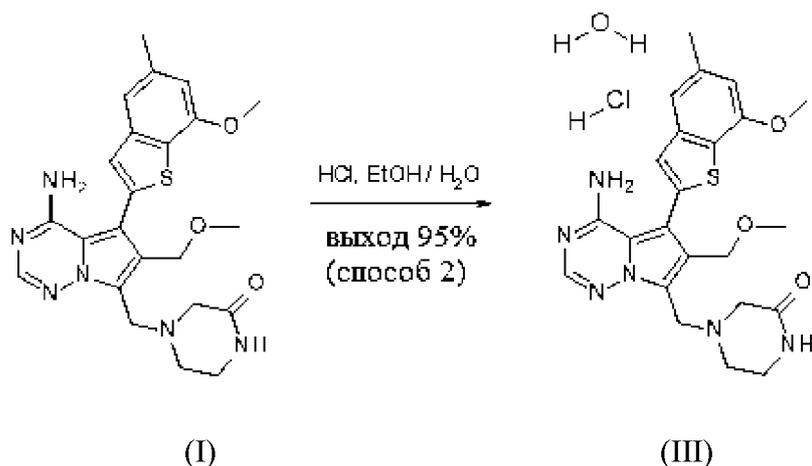
Тригидратная форма [C] соединения формулы (II) может быть однозначно охарактеризована посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая проявляет по меньшей мере следующие отражения: 6,8, 12,9, 14,6, предпочтительно по меньшей

мере следующие отражения: 6,8, 7,6, 12,9, 14,6, 26. , более предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,8, 7,6, 11,2, 12,9, 14,6, 22. , 26,5, наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,8, 7,6, 11,2, 12,9, 13,5, 14,6, 17,4, 22,5, 23,3, 26,5, каждое указано как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$. Соединение формулы (I) в тригидратной форме [C] также может быть однозначно охарактеризовано посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) как показано на Фиг. 3.

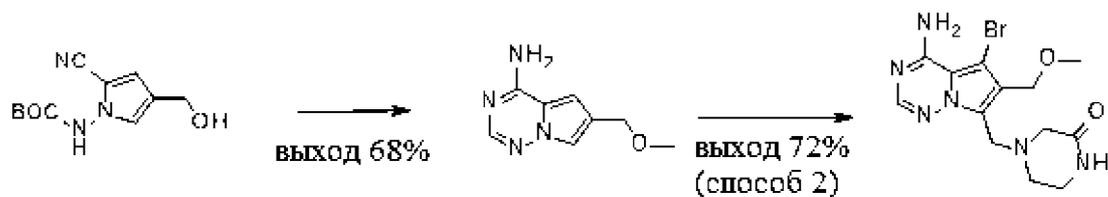
$\frac{3}{4}$ -гидратная форма [D] соединения формулы (II) может быть однозначно охарактеризована посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая проявляет по меньшей мере следующие отражения: 7,3, 12,2, 14,0, предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 7,3, 12,2, 13,1, 13,4, 14,0, более предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 7,3, 12,2, 13,1, 13,4, 14,0, 20,3, 22,4, наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 7,3, 12,2, 13,1, 13,4, 13,6, 14,0, 20,3, 21,2, 22,4, 26,3, каждое указано как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$. Соединение формулы (I) в $\frac{3}{4}$ -гидратной форме [D] также может быть однозначно охарактеризовано посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) как показано на Фиг. 4.

Способ получения моногидрата хлорида водорода (III)

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способу получения монохлоридной соли (II), более конкретно в виде ее кристаллической моногидратной форму с химическим составом как в формуле (III).



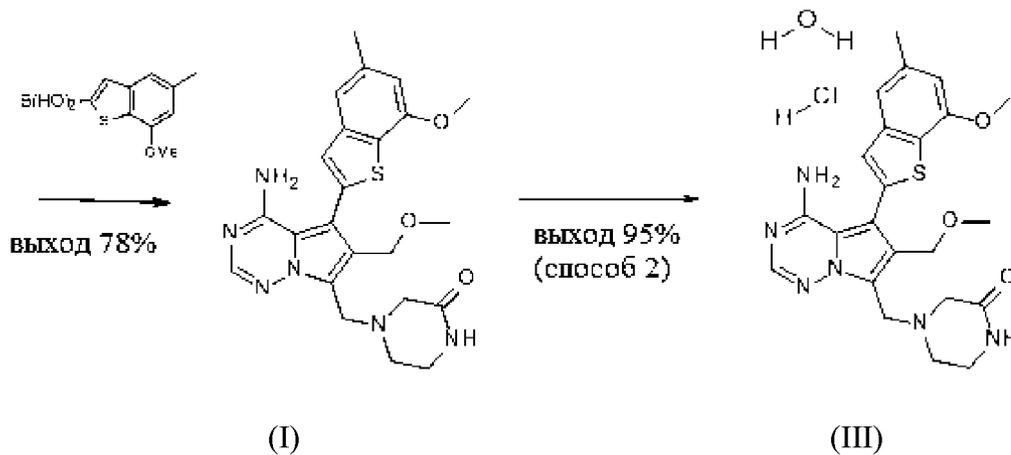
Общее преимущество настоящего изобретения по сравнению со способами, известными из уровня техники, состоит в том, что оно обеспечивает получение соединений (I) и (III) с удовлетворительным выходом с очень низкими уровнями примесей, которые соответствуют требованиям для API на поздних стадиях клинической разработки или предложения на рынке. Способы согласно настоящему изобретению можно проводить без использования стадий хроматографической очистки. Кроме того, существующие в настоящее время способы имеют определенные недостатки, которые препятствуют их применению для производства в промышленном масштабе, такие как проблемы безопасности процесса, разложение продукта и повышенное образование примесей из-за увеличения времени обработки при масштабировании и ограниченная производительность из-за высоких разбавлений. Способ согласно настоящему изобретению, описанный далее, может быть использован для крупномасштабного производства API на стандартном промышленном многоцелевом оборудовании для химического синтеза без непропорциональной потребности в финансовых и кадровых ресурсах. Это достигается посредством оптимизации производительности и предотвращения образования примесей путем применения оптимизированных и упрощенных процессов и/или индивидуальных процессов очистки на каждой стадии синтеза. Таким образом, общий выход 36% был достигнут на последних стадиях способа согласно настоящему изобретению, начиная со стадии (IV) до стадии (III), как показано ниже:



(IV)

(V)

(VII)



(I)

(III)

Прямое сравнение существующих в настоящее время способов до (I) с конечными стадиями синтеза способа согласно настоящему изобретению приведено в следующей таблице:

Путь	Исходное вещество	Выделенные промежуточные соединения	Общий выход	хроматографические очистки	масштаб
Схема 1	(IV)	4	0,8 %	4 препаративные хроматографии 2 обращенно-фазовые хроматографии	лабораторный
Схема 2	4-аминопирроло[5	19 %	2 препаративные	лабораторный

	2,1- f][1,2,4]триазин -6- карбонитрил*			хроматографии	
Способ согласно изобрете- нию	(IV)	3	36 %	нет	промышлен- ный

* длинный путь синтеза до примера 8a через 4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4] триазин-6-карбонитрил, нет общего промежуточного соединения между схемой 2 и способом согласно настоящему изобретению

Способ 1:

Согласно этому аспекту настоящего изобретения превращение (I) в (III) как показано выше проводят посредством суспендирования или растворения (I) в присутствии подходящего растворителя, предпочтительно в воде или спиртах, более предпочтительно в смеси смешиваемых с водой органических растворителей с водой, как например спирты или простые эфиры, наиболее предпочтительно этанол или THF, и обработки хлоридом водорода или предшественником хлорида водорода, наиболее предпочтительно хлоридом водорода.

Предпочтительной является первоначальная загрузка соединения формулы (I) в растворитель или смесь растворителей и затем добавление кислоты, наиболее предпочтительно хлорида водорода. Хлорид водорода добавляют к этой смеси, предпочтительно в виде водного раствора, предпочтительно при температуре от 20°C до условий возврата флегмы, более предпочтительно при от 40°C до 60 °C, более предпочтительно при от 45 до 55°C.

Продукт реакции выделяют фильтрованием и промывают смешивающимися с водой органическими растворителями, такими как спирты или простые эфиры, предпочтительно этанол. Продукт можно сушить или отправлять на следующие стадии способа без сушки.

Затем продукт суспендируют в воде или низкоконцентрированном водном растворе хлорида водорода, предпочтительно 0,13% хлориде водорода в воде, при повышенной температуре для доведения твердой формы до желаемой кристаллической формы моногидрата с химическим составом, как в формуле (III). Смесь охлаждают до 20 ± 3 °C и отделяют фильтрованием.

Соединение (III) сушат предпочтительно при температуре 50°C и при пониженном давлении, более предпочтительно при давлении ниже 30 мбар без применения газа.

Этот способ, упоминаемый в настоящем документе далее как «способ 1 для получения соединения (III)», имеет преимущество превращения (I) в его монохлорид, более конкретно моногидрат монохлорида (III), который проявляет преимущественные свойства в ходе применения в качестве активного фармацевтического ингредиента. Кроме того, этот способ имеет то преимущество, что надежно обеспечивает монохлорид (II) в виде моногидрата (III). Другие формы, которые могут первоначально образоваться на стадии образования соли способа, преобразуются в желаемую форму в ходе обработки разбавленным водным раствором хлорида водорода при повышенных температурах.

Способ 2:

Согласно этому аспекту настоящего изобретения превращение (I) в (III) проводят посредством суспендирования или растворения (I) в присутствии подходящего растворителя и обработки кислотой или предшественником кислоты. Предпочтительно растворителем (растворителями) является вода или спирты, более предпочтительно смесь смешиваемых с водой органических растворителей с водой, таких как спирты или простые эфиры, наиболее предпочтительно этанол или THF. Кислотой или предшественником кислоты является предпочтительно хлорид водорода. Предпочтительной является первоначальная загрузка соединения формулы (I) в растворитель или смесь растворителей и последующее добавление кислоты.

Хлорид водорода добавляют к этой смеси, предпочтительно в виде водного раствора, предпочтительно при от 20°C до условий возврата флегмы, более предпочтительно при от 40°C до 60 °C, наиболее предпочтительно при от 45 до 55°C.

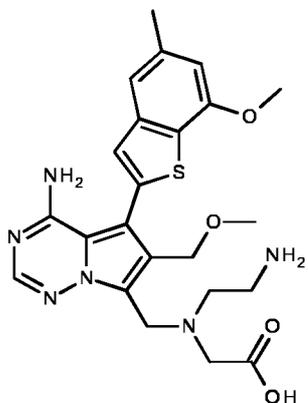
Небольшую аликвоту, предпочтительно 1 мас.%, относительно начального количества (I), моногидрата (III) (например, полученного способом 1), предпочтительно имеющего тонкий размер частиц путем предварительного измельчения или микронизации, добавляют к суспензии в целях затравки, чтобы направить продукт в желаемую твердую форму.

Реакционную смесь охлаждают и продукт отделяют на фильтре-осушителе. Осадок на фильтре промывают смешивающимся с водой органическим растворителем, предпочтительно спиртами или простыми эфирами, наиболее предпочтительно этанолом или смесью этанола и воды. Затем осадок на фильтре промывают водой или слабokonцентрированным водным раствором хлорида водорода, предпочтительно 0,13% хлоридом водорода в воде при 20 - 35°C.

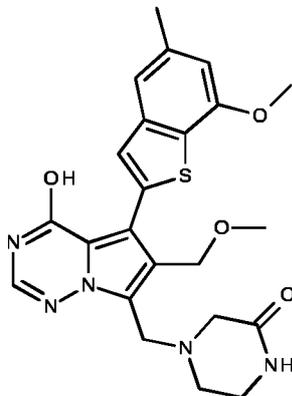
Продукт сушат при пониженном давлении и повышенной температуре, как например 30 мбар и 50°C без добавления газа.

Этот способ, упоминаемый в настоящем документе как «способ 2 получения (III)», имеет преимущество надежного образования (II) в качестве предпочтительного моногидрата (III) непосредственно на стадии добавления хлорида водорода, без ручной обработки твердых промежуточных соединений путем получения повторных суспензий или других операции достижения желаемой формы твердого состояния. Неожиданно было обнаружено, что псевдополиморфную форму можно регулировать путем добавления затравочных кристаллов в суспензию после того, как хлорид-водородная соль (I) уже была осаждена в других формах твердого состояния. Этот процесс затравки имеет преимущество в улучшении фильтрационных и сушильных свойств в крупном масштабе по сравнению со способом 1 получения (III).

Этот способ имеет то преимущество, что сильно снижает образование примесей, таких как (XV) и (XVI), которые образуются в ходе контакта (I) с кислотными условиями:



(XV)



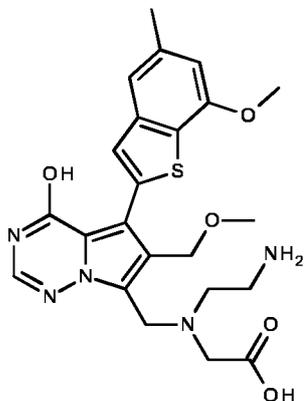
(XVI)

Это достигается посредством минимизации времени обработки и перемещения - особенно в крупном масштабе - особенно посредством исключения дополнительных кислотных обработок для доведения продукта до желаемой полиморфной формы. Это позволяет достичь уровней примесей, соответствующих требованиям для API на поздних стадиях клинической разработки или рыночного предложения.

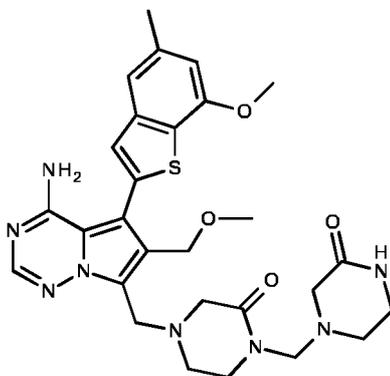
Согласно способу согласно настоящему изобретению потенциальные побочные продукты, в частности соединения формулы (XV) и (XVI) и далее, могут быть очень эффективно отделены от (III), поскольку эти побочные продукты или их соли не осаждаются в условиях согласно способу согласно настоящему изобретению и остаются в фильтрате.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение формулы (III), по существу свободное от палладия, с содержанием палладия в количестве до 100 частей на миллион, предпочтительно до 60 частей на миллион, наиболее предпочтительно 0 – 2 частей на миллион, и в очень высокой степени чистоты содержащее одно или несколько веществ пирроло-триазиновых веществ, структурно родственных (I), каждое с % площади по ВЭЖХ от 0% до максимум

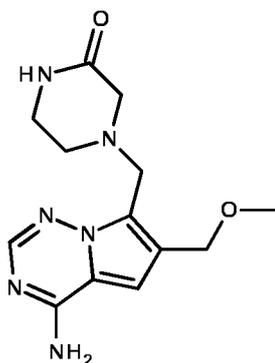
0,15%, предпочтительно от 0% до максимум 0,06%, из расчета на количество соединения формулы (I). Пирроло-триазиновые вещества, структурно относящиеся к (I), включают без ограничения соединения формулы (XV), (XVI), (XVII), (XVIII) и (VI).



(XVII)



(XVIII)

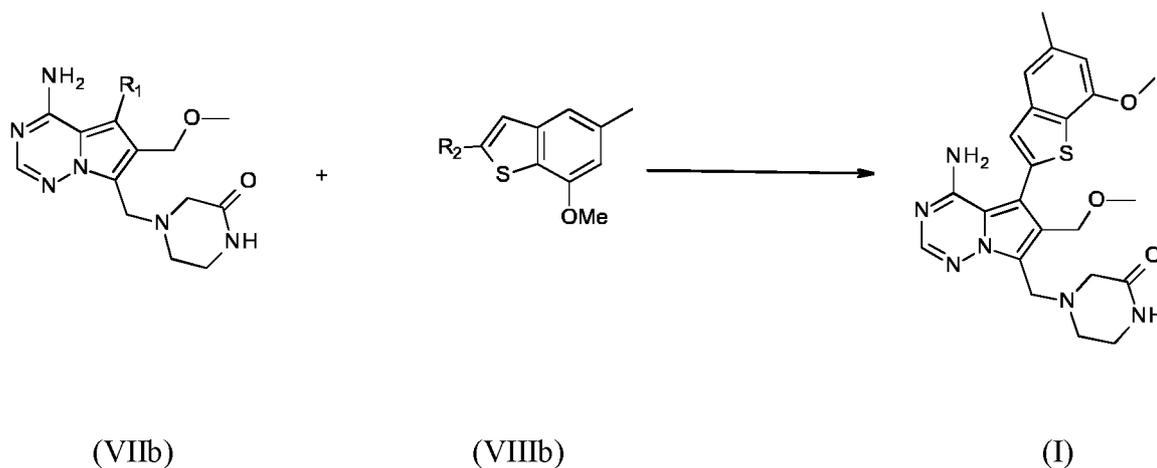


(VI)

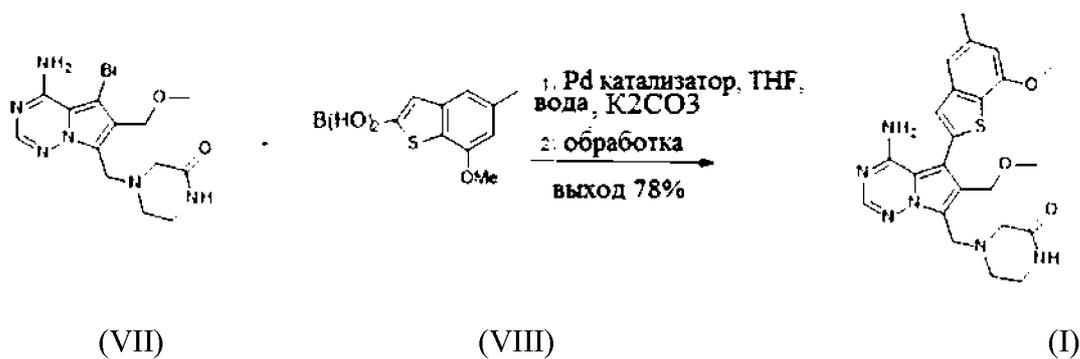
Получение соединения формулы (I)

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), которое может быть получено реакцией соединения формулы (VIIb), где R1 представляет собой галоген или другую подходящую уходящую группу), наиболее предпочтительно бром, с соединением формулы (VIIIb), где R2 представляет собой подходящий металлоорганический заместитель,

такой как Li, MgR, Sn и B, карбоновую кислоту, водород или производные бора, такие как сложные эфиры бора, амиды бора, MIDA, предпочтительно водород или производные бора, наиболее предпочтительно бороновую кислоту, в присутствии подходящего катализатора. Заместитель R2 может также содержать водород в реакциях каталитической активации C-H, приводящих к соединению формулы (I).



Смесь (VIIb) и (VIIIb) обрабатывают в присутствии основания, такого как гидроксиды, (гидро-)карбонаты, фториды или амины, в подходящем органическом растворителе или смеси с водой, при повышенных температурах, с катализатором на основе переходного металла, желательно с подходящим палладиевым катализатором.



Предпочтение отдается обработке смеси соединений формул (VII) и (VIII) в THF и воде с K₂CO₃ в качестве основания и катализаторе при температуре 60 °C при возврате флегмы в течение от 30 до 300 минут.

Подходящими палладиевыми катализаторами являются без ограничения: X-Phos прекатализатор = хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)

и

$\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2 = [1,1'\text{-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен}]$ дихлорпалладий(II)

и

$\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2 = \text{бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфино)}$ дихлорпалладий(II).

Этот способ обеспечивает смесь соединения формулы (I) с побочными продуктами и оставшимися реагентами, называемую неочищенной реакционной смесью. Эту неочищенную реакционную смесь можно обработать следующим способом:

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу получения твердого и очищенного варианта соединения формулы (I). Способ включает обработку неочищенной реакционной смеси посредством добавления водного раствора захватывающего палладий реагента, такого как ацетилцистеин при температуре от 20°C до температуры возврата флегмы, наиболее предпочтительно при 60°C в течение от 1 часа до 24 часов. Растворитель, используемый в ходе реакции, такой как THF, можно удалить дистилляцией, необязательно при пониженном давлении. Подходящий растворитель, предпочтительно не смешивающийся с водой растворитель, который легко экстрагирует следы (XIX), предпочтительно МТВЕ или EtOAc, может быть добавлен до или после дистилляции. После охлаждения, предпочтительно до температуры от 0 °C до 30 °C, предпочтительно 20 °C, соединение выделяют фильтрацией. Это очищенное соединение (I) может быть подвергнуто дальнейшим процессам очистки.

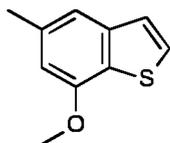
Чтобы получить высокоочищенный вариант соединения формулы (I), его загружают в подходящий органический растворитель или смеси растворителей и

нагревают до повышенных температур, наиболее предпочтительно смесь THF и воды или этанола и воды при температурах, таких как от 50 °С до температуры возврата флегмы. Соединение формулы (I) выделяют фильтрованием при температуре выше -10 °С и ниже температуры возврата флегмы, предпочтительно от 0 °С до 20 °С.

Предпочтение отдается загрузке соединения формулы (I) в смесь тетрагидрофурана с водой при соотношении 85 объемов тетрагидрофурана к 15 объемам воды и нагреванию смеси до получения раствора. THF удаляют дистилляцией, предпочтительно при пониженном давлении, и этанол добавляют, чтобы изменить состав растворителя таким образом, чтобы он в основном содержал этанол и воду. Смесь охлаждают до 15 °С и соединение формулы (I) выделяют фильтрованием. Эту процедуру очистки можно повторить для дальнейшего снижения уровня примесей.

Соединение сушат при пониженном давлении и при повышенной температуре.

Потенциальные побочные продукты, в частности следы палладия, бензотиофенильные побочные продукты, такие как (XIX):



(XIX)

И одно или несколько пирроло-триазиновых веществ, структурно родственных (I), как например исходное соединение (XII), (VI) и (XVIII), не осаждаются в условиях способа согласно настоящему изобретению и остаются в фильтрах.

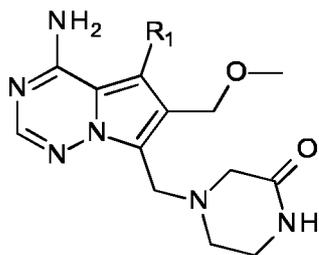
Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение формулы (I) очень высокой чистоты, содержащее одно или несколько пирроло-триазиновых веществ, структурно родственных (I), каждое в % площади по ВЭЖХ

от 0% до максимум 0,15%, каждое от 0% до максимум 0,06%, из расчета на количество соединения формулы (I). Пирроло-триазиновые вещества, структурно родственные (I), включают без ограничения соединения формул (XII), (VI) и (XVIII).

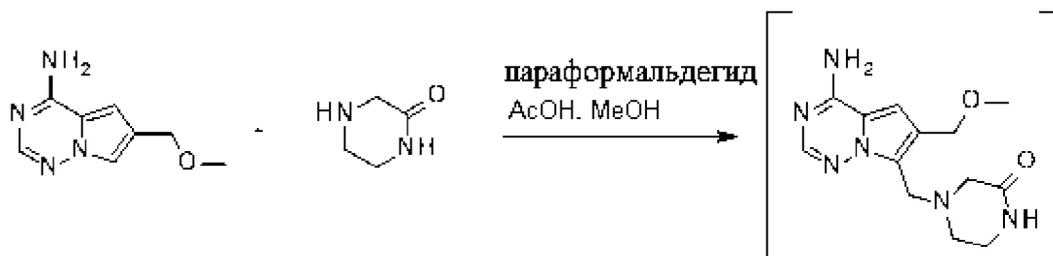
Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение формулы (I) очень высокой чистоты, содержащее следы палладия, определенные с помощью соответствующей методологии следовых количеств, от 0 до максимум 60 частей на миллион, обычно ниже 2 частей на миллион.

Получение соединения формулы (VII)

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (VIIb), где R1 может представлять собой хлор, бром или иод, наиболее предпочтительно бром, посредством реакции соединений формулы (V) и (XIII) с параформальдегидом в присутствии кислоты до промежуточного продукта формулы (VI). Продукт формулы (VI) не выделяют, но обрабатывают галогенирующим агентом, таким как агент бромирования, иодирования или хлорирования. Предпочтительно применяют агент бромирования, наиболее предпочтительно N-бромсукцинимид (NBS), в том же реакционном сосуде в ходе реакции, протекающей в одном сосуде. Хотя промежуточное соединение (VI) трудно выделить и очистить, особенно с использованием стандартных промышленных операций в более крупном масштабе, бромированное производное с химической структурой (VII) легко кристаллизуется из реакционной смеси с хорошей чистотой. Чистота может быть дополнительно повышена путем суспендирования (VII) в подходящем растворителе или смесях растворителей при повышенных температурах.



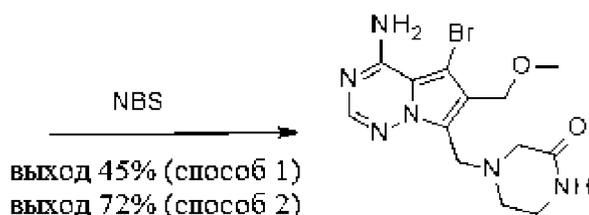
(VIIb)



(V)

(XIII)

(VI)



выход 45% (способ 1)
выход 72% (способ 2)

(VII)

Согласно предпочтительному варианту осуществления способа получения соединения формулы (VII) соединения формулы (V) и (XIII) загружают в подходящий растворитель, предпочтительно метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол, н-бутанол и их смеси с водой, наиболее предпочтительно в MeOH.

Источник формальдегида, в частности параформальдегид, растворы формалина или другие источники формальдегида, наиболее предпочтительно параформальдегид, кислотный агент, предпочтительно карбоновые кислоты, такие как уксусная кислота, бензойная кислота, пропионовая кислота, трифторуксусная кислота, сульфоновые кислоты, такие как п-толуолсульфоновая кислота, бензолсульфоновые кислоты, минеральные кислоты, такие как хлорид водорода, серная кислота, фосфорная кислота, наиболее предпочтительно уксусная кислота,

нагревают до повышенной температуры, предпочтительно 40-100 °С, наиболее предпочтительно от 60 °С до температуры возврата флегмы в течение от 1 часа до 48 ч, предпочтительно в течение 20-24 ч.

От 1 экв. до 4 экв. пиперазин-2-она (XIII), от 1 экв. до 3 экв. параформальдегида и от 1 экв. до 10 экв. уксусной кислоты используют в реакции. Предпочтительно от 1 экв. до 2 экв. пиперазин-2-она (XIII), от 1 экв. до 1,5 экв. параформальдегида и от 3 экв. до 7 экв. уксусной кислоты используют в реакции. Наиболее предпочтительно 1,5 экв. пиперазин-2-она (XIII), 1,1 экв. параформальдегида и 6 экв. уксусной кислоты используют в реакции.

После превращения в (VI) дополнительный подходящий растворитель, такой как протонные и апротонные органические растворители и вода, необязательно может быть добавлен с или без комбинации с неорганическим или органическим основанием, таким как триэтиламин, пиридин, основание Хунига, 2,6-лутидин, N-метилимидазол или неорганические основания, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, карбонат натрия или карбонат калия.

Наиболее предпочтительно водный раствор гидроксида натрия добавляют до тех пор, пока не будет достигнут слабокислый или нейтральный pH. Неожиданно оптимальное соотношение между наилучшим превращением, ограниченным образованием примесей, хорошими свойствами перемешивания и улучшенными свойствами выделения посредством уменьшения образования тонких частиц может быть достигнуто путем применения pH от 5,5 до 6,5 в ходе бромирования.

Агент бромирования, предпочтительно NBS или 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (DBDMH), наиболее предпочтительно NBS, добавляют в виде твердого вещества или в виде раствора в подходящем растворителе, предпочтительно ацетонитриле. Предпочтительно добавлять твердый NBS частями или путем медленного добавления раствора NBS в ацетонитриле для уменьшения образования примесей.

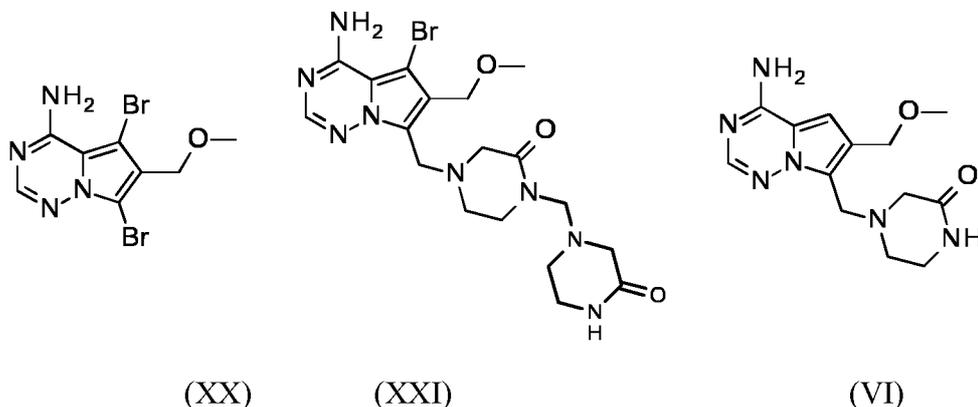
Бромирование проводят при температуре от -20 °С до 20 °С, предпочтительно при

от $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, наиболее предпочтительно при от $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Для улучшения выделения предпочтительно нагревают реакционную смесь до температуры возврата флегмы и снова охлаждают после завершения реакции.

Чтобы получить высокоочищенный вариант соединения формулы (VII), продукт реакции загружают в подходящий органический растворитель или смеси растворителей, предпочтительно спирты, простые эфиры, нитрилы, воду и их смеси, наиболее предпочтительно метанол, THF и смеси метанола и THF с водой и нагревают до повышенных температур, например, от $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ до температуры возврата флегмы. Соединение формулы (VII) выделяют фильтрованием при температуре выше $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ и ниже температуры кипения, предпочтительно между $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Наконец, фильтр промывают водой или смесью растворителей, смешанной с водой, предпочтительно MeOH или THF. Наиболее предпочтительна смесь MeOH и воды.

Чтобы получить соединение формулы (VII), отфильтрованный и промытый продукт сушат, предпочтительно при температуре окружающей среды и необязательно при пониженном давлении. Соединение формулы (VII) получают в виде гидрата, содержащего приблизительно 5% воды.

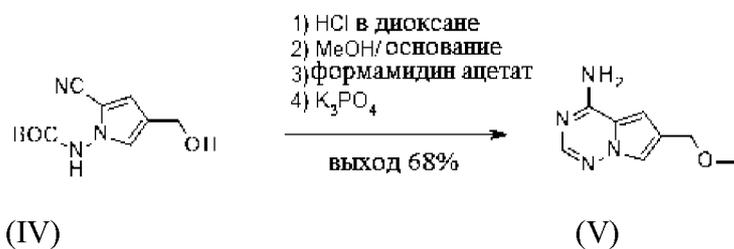
Возможные побочные продукты, в частности побочные продукты, такие как соединение формул (XX), (XXI) и (VI), не осаждаются в условиях, соответствующих способу согласно настоящему изобретению, и остаются в фильтрах.



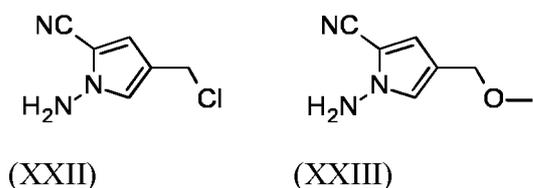
Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение формулы (XII) с очень высокой чистотой. Побочные продукты включают без ограничения (XX), (XXI) и (VI) в количествах согласно %площади по ВЭЖХ: (XX) от 0 % до 0,50 %, предпочтительно от 0 % до 0,30 %, (XXI) от 0 % до 0,70 %, предпочтительно от 0 % до 0,30 %, и (VI) от 0 % до 0,30 %, предпочтительно от 0 % до 0,20 %, из расчета на количество соединения формулы (VII).

Получение соединения формулы (V)

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (V)



из соединения формулы (IV) посредством реакции промежуточных веществ формул (XXII) и (XXIII),



Посредством последовательности реакций кислотного расщепления Boc-заместителя, хлорирования и этерификации спиртового фрагмента и циклизации с реагентом, содержащим формамидин, с выделением промежуточных соединений или без него.

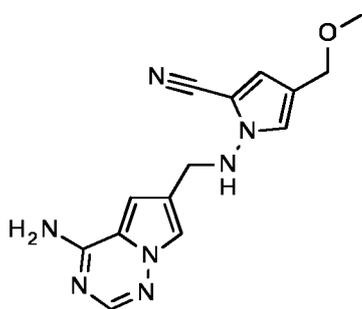
Согласно предпочтительному варианту осуществления способа получения соединения формулы (XII), соединение формулы (V) загружают в раствор подходящей кислоты в подходящем растворителе до образования промежуточного соединения (XXII). Затем реакционную смесь подвергают реакции с метанолом или

метилатом щелочного металла в присутствии подходящего основания или без него с образованием промежуточного продукта реакции (XXIII). Затем формамидин или предшественник формамида добавляют и смесь нагревают до повышенной температуры, предпочтительно от 40 °С до температуры возврата флегмы, наиболее предпочтительно до 60-66 °С. Превращение в (V) может быть выполнено добавлением основания предпочтительно в виде водного раствора.

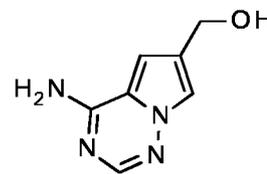
В способе получения соединения формулы (V), соединение формулы (VII) загружают в раствор 13-14% HCl в диоксане при от 19°C до 25°C. После завершения превращения в промежуточное соединение (XXII), обычно около 6 часов, реакционную смесь загружается в смесь метанола и подходящего основания, такого как K_3PO_4 , метилаты щелочных металлов, неорганические карбонаты, неорганические гидрокарбонаты, гидроксиды, органические аминные основания, предпочтительно от 1 экв. до 2 экв. K_3PO_4 или от 2 экв. до 3 экв. метилата натрия, наиболее предпочтительно 2,5 экв. метилата натрия при температуре от 20 °С до 30 °С, и перемешивают до полного превращения в промежуточное соединение (XXIII), обычно в течение 1 часа. Затем формамидин или предшественник формамида, наиболее предпочтительный 6 экв. ацетата формамида добавляют к реакционной смеси, и смесь нагревают до от 55 °С до температуры возврата флегмы (примерно 67 °С) до полного превращения промежуточного соединения (XXIII), обычно в течение от 16 часов до 20 часов. Водный раствор подходящего основания, такого как K_3PO_4 , метилаты щелочных металлов, неорганические карбонаты, неорганические гидрокарбонаты, гидроксиды, органические аминные основания, наиболее предпочтительно 4 экв. K_3PO_4 добавляют, и смесь нагревают до от 55°C до температуры возврата флегмы (67 °С) до полного превращения в соединение формулы (V), обычно в течение 2 часов. Органические растворители удаляют дистилляцией, предпочтительно при пониженном давлении, и изопропилацетат добавляют. Водную и органическую фазы разделяют, предпочтительно при температуре 45 °С, и водную фазу экстрагируют изопропилацетатом, предпочтительно при температуре 45 °С. Объединенные органические фазы концентрируют дистилляцией, предпочтительно при умеренных температурах при пониженном давлении. Полученную суспензию нагревают до 80 °С до полного растворения большей части продукта и медленно

охлаждают до от 0°C до 20°C. Продукт выделяют посредством фильтрации. Для получения соединения формулы (XII) его сушат предпочтительно при температуре от 40 °C до 60 °C и, необязательно, при пониженном давлении.

Общим преимуществом способа является предотвращение образования примесей. В частности, когда кислотный раствор промежуточного соединения (XXII) реагирует с метанолом без присутствия основания, то побочный компонент формулы (XXIV) обнаруживается в продукте (V) способа. Уровень побочного компонента формулы (XXIV) в продукте (V) зависит от продолжительности этой стадии способа. В типичной реакции в масштабе экспериментальной установки превращения 120 кг (VII) в течение 1 часа для этой стадии способа образуется около 11% (XXIV), что приводит к образованию до 7% этой примеси в конечном продукте. Путем загрузки кислотного раствора промежуточного соединения (XXII) в раствор метанола с подходящим основанием можно сильно снизить образование побочных компонентов формулы (XXIV) и (XXV).



(XXIV)



(XXV)

Кроме того, этот процесс приводит к значительно сокращенному времени обработки и значительно сниженному образованию смол, особенно в промышленных масштабах, что позволяет избежать увеличения усилий по обработке, очистке и выделению (V). Это достигается применением ограниченного количества основания в ходе реакции промежуточного соединения (XXII) с метанолом, так что в ходе превращения с формамидином избегают сильно основных условий. Таким образом можно уменьшить разложение реагентов. Путем добавления избытка основания в виде водного раствора после реакции с формамидином запускается полное превращение в (V), и его остаточные побочные продукты формамида немедленно удаляются в водную сторону, прежде чем

произойдет чрезмерное образование смол.

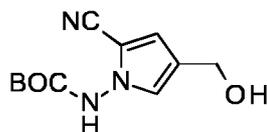
Согласно способу согласно настоящему изобретению возможные побочные продукты, в частности побочные продукты, такие как соединения формулы (XXIII), (XXIV) и (XXV), не осаждаются в условиях согласно способу согласно настоящему изобретению и остаются в фильтрах.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение формулы (V) с очень высокой чистотой. Побочные продукты включают без ограничения (XXIII), (XXIV) и (XXV) в количествах согласно %площади по ВЭЖХ: (XXIII) от 0 % до 0,15 % и (XXIV) от 0 % до 0,15 %, и (XXV) от 0 % до 0,15 %, из расчета на количество соединения формулы (I).

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу перекристаллизации для очистки соединения формулы (V). Если (V) не получают способом согласно настоящему изобретению, описанном в настоящем документе, (V) можно получить с пониженным качеством, например, с высоким содержанием побочных компонентов и солей и с низкой пробой для использования. Чтобы улучшить качество таких образцов, (V) можно перекристаллизовать, растворяя его в смесях спиртов с апротонными растворителями, предпочтительно в смеси этанола с изопропилацетатом, при повышенных температурах вплоть до температуры возврата флегмы и снова медленно охлаждая. Очищенное соединение (V) может быть выделено с хорошим выходом и высокой чистотой.

Получение соединения формулы (IV)

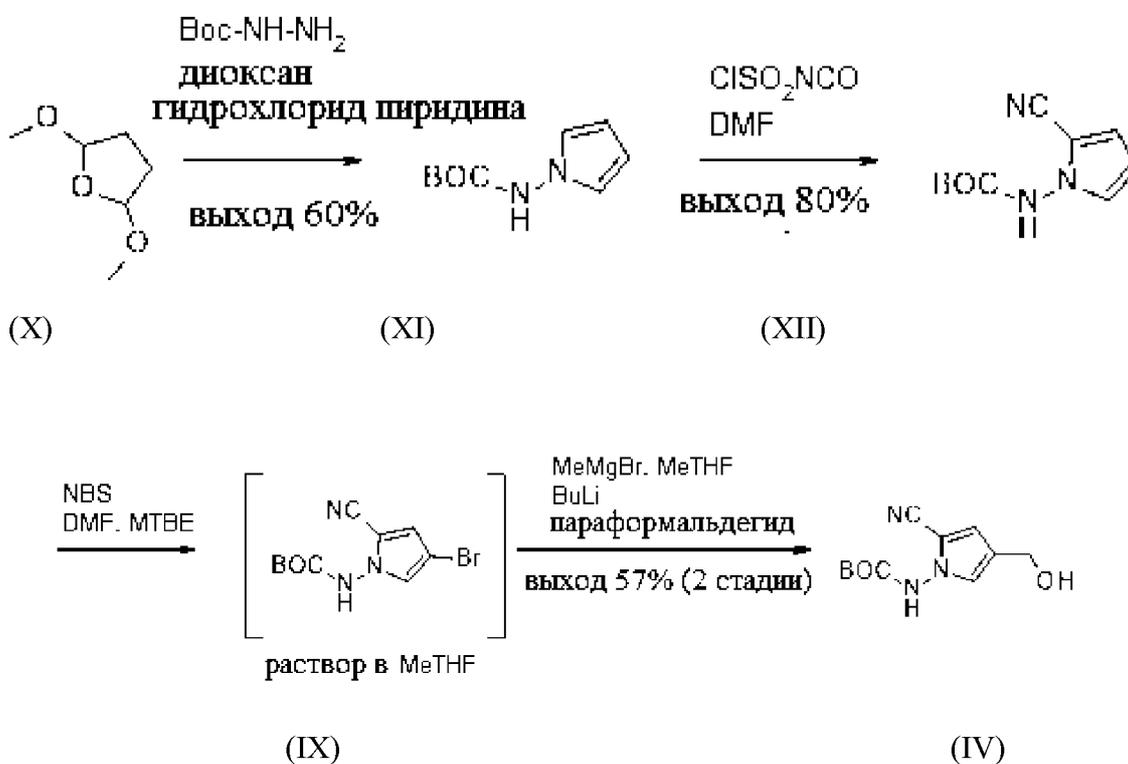
Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (IV)



(IV)

Последовательность реакции, приведенная на схеме 8, описывает получение соединения (IV) через промежуточные соединения (XI), (XII) и (IX). В общем следуют последовательности синтеза по аналогии с WO 2007/064883 до промежуточного соединения (VII), и превращение соединения (VII) в (VII) проводят аналогично способу, описанному в WO2013/087578. По сравнению с существующими в настоящее время способами, способ согласно настоящему изобретению обеспечивает (IV) улучшенными способами и процессами для эффективного и безопасного получения в промышленном масштабе и без стадий хроматографической очистки.

Схема 8:



В способе получения соединения формулы (XI) 2,5-диметокситетрагидрофуран (X) реагирует с трет-бутилгидразинкарбосилатом в присутствии гидрохлорида пиридина в смеси растворителей диоксана и пиридина при температуре 102 ± 3 °C. В этих условиях образующийся в ходе реакции метанол удаляют дистилляцией. После полного превращения добавляют воду и не смешивающийся с водой органический растворитель, предпочтительно ди-н-бутиловый простой эфир, и продукт можно выделить из этой смеси. Способ согласно настоящему изобретению

для соединения (XI) применяется для крупномасштабного получения и имеет преимущество уменьшенного образования побочных компонентов, особенно в крупном масштабе, посредством использования солей пиридина и гидрохлорида пиридина в качестве реагентов.

Соединение формулы (XII) получают посредством реакции соединения (XI) с хлорсульфонилизотиоцианатом в DMF. Неочищенный продукт можно выделить добавлением реакционной смеси в водный раствор неорганической соли, такой как гидроксиды и карбонаты, наиболее предпочтительно гидрокарбоната аммония, с последующей фильтрацией. Неочищенный продукт очищают путем растворения его в подходящем органическом соединении, предпочтительно метаноле, и продукт осаждают путем смешивания раствора с водой. Способ согласно настоящему изобретению для соединения (XII) применяется в крупномасштабном получении и имеет преимущество обеспечения (XII) с хорошей чистотой без хроматографической очистки.

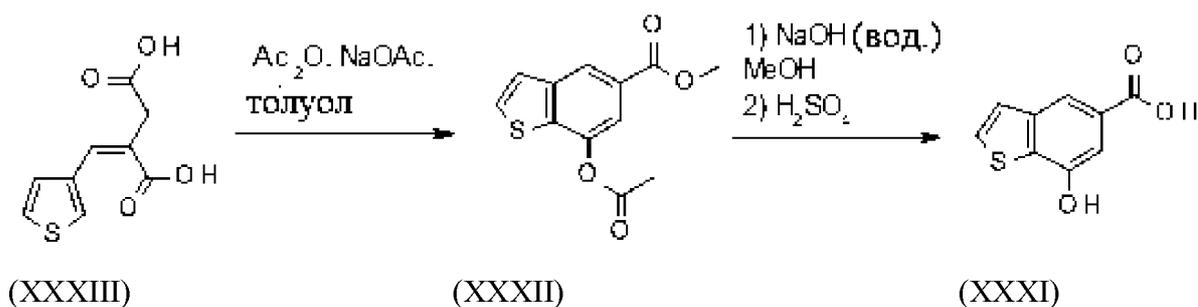
Соединение формулы (IX) получают посредством реакции соединения (XII) с N-бромсукцинимидом в смеси DMF и метил-трет-бутилового простого эфира. После гидролиза реакционной смеси продукт экстрагируют метилтетрагидрофураном, и раствор соединения (IX) в метилтетрагидрофуране подвергают следующей стадии без выделения или очистки. Способ согласно настоящему изобретению для соединения (IX) применяется для крупномасштабного получения и имеет преимущество упрощения способа посредством исключения выделения (IX) в виде твердого вещества и его участия в получении (IV).

Соединение формулы (IV) получают реакцией соединения (IX) с металлорганическими реагентами, предпочтительно с метилмагния бромидом и бутиллитием, и добавлением к параформальдегиду. Наблюдались колебания выхода и качества в зависимости от различных партий параформальдегида. Это было преодолено обработкой параформальдегида метилтетрагидрофураном перед использованием. Очищенное соединение формулы (IV) получают после гидролиза и кристаллизации. Способ согласно настоящему изобретению для соединения (IV) применяется для крупномасштабного получения и имеет преимущество

альдегида в реакционную смесь.

- Этот способ обладает преимуществом применения уменьшенного избытка диметилсукцината для полного превращения.
- Этот способ обладает преимуществом получения очень чистого и твердого промежуточного соединения(XXXII) после очистки посредством кристаллизации и/или повторного суспендирования, позволяя избежать очистку на поздних стадиях, например, препаративной хроматографии.

Стадия 2:

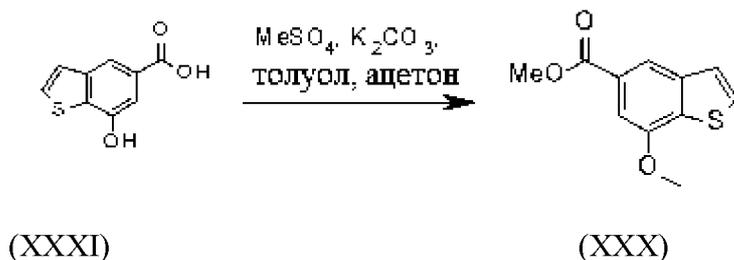


Реакцию (XXXIII) с промежуточным соединением карбоновой кислоты (XXXI) через (XXXII), как показано на стадии 2, проводят посредством закрытия кольца до бензотиофенового производного (XXXII) в условиях дегидратации и гидролиза сложноэфирных фрагментов с образованием 7-гидрокси-1-бензотиофен-5-карбоновой кислоты (XXXI). Это достигается путем нагревания (XXXIII) с ангидридом уксусной кислоты и ацетатом натрия в толуоле при 70-75 °С в течение 7 часов (другие дегидратирующие агенты: например, ангидриды кислот (ангидрид трифторуксусной кислоты), метилхлорформиат; другие основания, отличные от ацетата натрия (ацетат калия; T и t можно варьировать для всех стадий способа). Смесь гидролизуют путем добавления воды при 25 - 30°C. Органическую фазу отделяют, промывают водой снова, и растворитель частично удаляют посредством дистилляции при пониженном давлении. Полученный раствор (XXXII) в толуоле разбавляют MeOH и водой, и водный

раствор гидроксида натрия (другие основания, в основном неорганические) медленно добавляют при температурах ниже 45°C и наконец нагревают до 50 - 55°C в течение 5 ч. Водную фазу отделяют и далее разбавляют водой, и продукт осаждают путем добавления сильной протонной кислоты, такой как HCl, HNO₃, сульфоновые кислоты, CH₃COOH и H₂SO₄, предпочтительно H₂SO₄, при 10 - 15°C, до достижения значения pH 2 - 3. Суспензию нагревают до 40 - 45°C и охлаждают до 25 -30°C в течение 2 ч для улучшения поведения продукта при фильтрации, и выделяют посредством фильтрации.

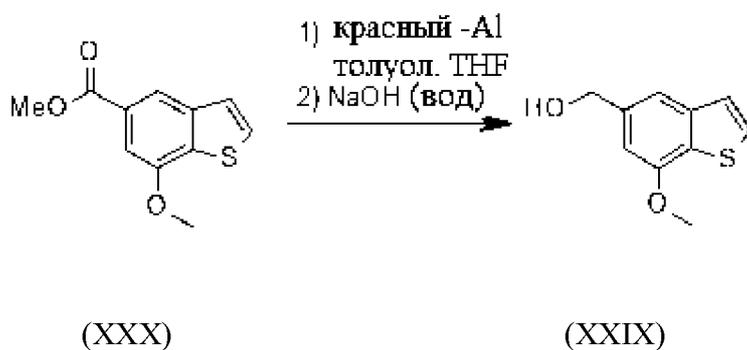
- Этот способ обеспечивает преимущество повышенной безопасности процесса для промышленного масштаба посредством отсутствия использования большого избытка ангидрида уксусной кислоты в качестве растворителя, а лишь ограниченного избытка, посредством растворения в толуоле. Безопасная обработка достигается посредством контролируемого высвобождения энергии в ходе гидролиза ангидрида уксусной кислоты в условиях разбавления.
- Этот способ обладает преимуществом обеспечения пониженных количеств побочных продуктов посредством применения только умеренных температур реакции в ходе стадии закрытия кольца в направлении (XXXII).
- Этот способ обладает преимуществом обеспечения приемлемых продолжительностей фильтрации в промышленном масштабе в ходе выделения (XXXI) посредством улучшения свойств твердого состояния в ходе температурной обработки перед выделением.
- Этот способ обладает преимуществом обеспечения хорошо кристаллизуемого твердого продукта промежуточного соединения (XXXI) с очень высокой чистотой и очень хорошим выходом, позволяя избежать дополнительных стадий очистки для промежуточного соединения (XXXII) или на более поздних стадиях синтеза.

Стадия 3:



Реакцию (XXXI) до метил 7-метокси-1-бензотиофен-5-карбоксилата (XXX), как показано на схеме, проводят посредством метилирования сложного эфира и фенольного фрагмента. Его осуществляют посредством растворения (XXXI) в смеси ацетона и толуола (другие растворители). После добавления карбоната калия (другие неорганические основания, амины) суспензию нагревают до 50 - 60°C и медленно добавляют диметилсульфат (другие агенты метилирования: метилиодид). После полного превращения растворитель частично отгоняют при 85°C, и воду добавляют. Фазы разделяют, и водную фазу дополнительно экстрагируют толуолом. Объединенные органические фазы промывают водой, и растворитель удаляют при пониженном давлении при 60°C. Неочищенный продукт вводят на следующую стадию.

Стадия 4:





Реакцию (XXX) до 7-метокси-5-метил-1-бензотиофена (XXVII) проводят путем восстановления сложноэфирного фрагмента до метильной группы, получая (XXVII). Это предпочтительно достигается путем ступенчатого восстановления путем восстановления сложноэфирного фрагмента (XXX) до спирта (XXIX) с последующим хлорированием спиртового фрагмента до (XXVIII) с последующим восстановлением до (XXVII), как показано на стадии 4. Это осуществляется растворением неочищенного продукта (XXX) в инертном растворителе, таком как простые эфиры, например, диоксан, Me-THF, CPME и MTBE, ароматические и алифатические углеводороды, например, бензол, толуол, ксилол, циклогексан; предпочтительно применяют THF, и добавлением раствора натрий-бис(2-метокси-этокси)-алюминий-дигирида (Red-Al®) в толуоле при 25-30 °С. Другие подходящие восстанавливающие агенты включают водород (с подходящим катализатором), ЛАН, бораны и силаны.

Смесь гидролизуют путем добавления водного раствора гидроксида натрия (другие водные основания), и продукт экстрагируют толуолом (другие несмешивающиеся с водой растворители, или осаждение/кристаллизация посредством добавления антирастворителя) и выделяют посредством удаления растворителя при пониженном давлении при 60°C.

Неочищенный (XXIX) растворяют в толуоле, и при 50 - 55°C водный HCl медленно добавляют. Можно использовать другие агенты хлорирования, такие как SOCl₂. После завершения превращения смесь гидролизуют водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушат посредством обработки соевым

раствором, Na_2SO_4 , и азеотропно сушат путем удаления растворителя при пониженном давлении при 60°C .

Также, другие уходящие группы могут применяться в качестве альтернатив хлору в структуре (XXVIII), такие как Br, I, F, RSO_3 , например.

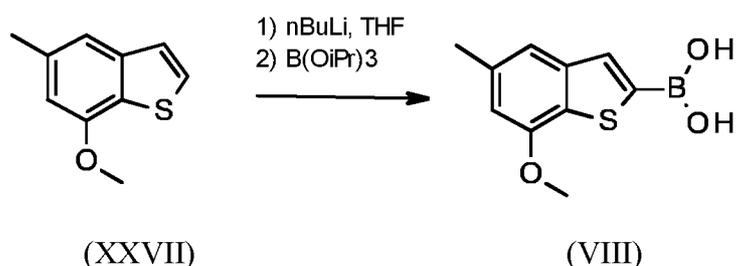
Неочищенный продукт (XXVIII) растворяют в инертном растворителе, таком как простые эфиры, например, диоксан Me-THF, CPME и MTBE, ароматические и алифатические углеводороды, например, бензол, толуол, ксилол, циклогексан; предпочтительно применяют THF, и восстанавливают с применением восстанавливающего агента, как например раствор натрия бис(2-метокси-этокси)-алюминия дигрида (Red-Al®) в толуоле добавляют при $25 - 30^\circ\text{C}$. Другие подходящие восстанавливающие агенты включают водород (с подходящим катализатором), ЛАН, бораны и силаны.

Смесь гидролизуют путем добавления водного раствора гидроксида натрия (другие водные основания), и продукт экстрагируют толуолом (другие несмешивающиеся с водой растворители, или осаждение/кристаллизация посредством добавления антирастворителя) и выделяют путем удаления растворителя при пониженном давлении при 60°C . (XXVIII) очищают посредством дистилляции в вакууме при $125 - 160^\circ\text{C}$.

- Этот способ обладает преимуществом обеспечения 7-метокси-5-метил-1-бензотиофен (XXVII) с высоким выходом и высокой чистотой без примесей согласно схеме 1, которые являются критически важными для качества конечного фармацевтического ингредиента (I) для клинических применений и не могут быть легко удалены на одной из последующих стадий способа в направлении (I).
- Этот способ обладает преимуществом обеспечения 7-метокси-5-метил-1-бензотиофен (XXVII), применяя стандартное многоцелевое оборудование и безопасные реагенты в промышленном масштабе. Избегают использования жестких условий реакции, таких как высокие температуры $> 160^\circ\text{C}$, и

неблагоприятных реагентов, таких как сироп-подобная полифосфорная кислота, которая не полностью растворяется в реакционной смеси. Таким образом можно избежать очень дорогостоящих соображений безопасности и инженерных решений в промышленном масштабе.

Стадия 5:



Согласно первому аспекту настоящего изобретения реакцию (XXVII) до бензотиофен-2-илборонатов формулы (VIII) проводят путем борилирования. (XXVII) растворяют в инертном растворителе, таком как THF, и металируют путем добавления органического основания металла, такого как раствор н-бутиллития в THF/гексане при от -73 до -80°C . После перемешивания реакционной массы в течение 30 минут триизопропилборат медленно добавляют при от -73 до -80°C . После времени реакции 30 минут, смесь гидролизуют водным раствором гидроксида калия при $<10^{\circ}\text{C}$, и фазы разделяют при $20 - 30^{\circ}\text{C}$. Водную фазу промывают толуолом, и продукт осаждают путем добавления водного раствора серной кислоты при $0 - 5^{\circ}\text{C}$ (другие кислоты). (XXVIII) выделяют посредством фильтрации и промывают водой. Продукт повторно суспендируют с растворителем, таким как циклогексан, при $40 - 45^{\circ}\text{C}$, выделяют и сушат при $40 - 45^{\circ}\text{C}$ при пониженном давлении.

- Этот способ обладает преимуществом обеспечения (7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)бороновой кислоты (VIII) с высоким выходом и высокой чистотой без примесей согласно схеме 1, которые являются критически важными для качества конечного фармацевтического ингредиента (I) для клинических применений и не могут быть легко удалены на одной из последующих стадий способа в направлении (I).

В дополнение к способу получения (VIII) из (XXVII), как описано в европейской заявке на патент №15180755.9, второй способ получения (VIII) из (XXVII) представляет собой растворение (XXVII) в инертном растворителе, таком как THF, и металирование путем добавления органического основания металла, такого как раствор *n*-бутиллития в THF/гексане при от -55 до -80°C. После перемешивания реакционной массы в течение 30 минут триизопропилборат добавляют при от -55 до -80°C. После времени реакции 30 минут, смесь нагревают до -10°C и гидролизуют водным раствором гидроксида калия при <30°C, и фазы разделяют при 20 - 30°C. Водную фазу промывают толуолом, и смесь подкисляют путем добавления водного раствора серной кислоты при 20°C. 2-Пропанол добавляют, и продукт кристаллизуют путем отгонки органических растворителей при повышенной температуре и пониженном давлении. (XXVIII) выделяют посредством фильтрации и промывают водой. Продукт повторно суспендируют в растворителе, таком как циклогексан, при 40 - 45°C, выделяют и сушат при 40 - 45°C при пониженном давлении.

Определения

Сольваты в контексте настоящего изобретения обозначены как те формы соединений согласно настоящему изобретению, которые образуют комплекс в твердом или жидком состоянии посредством стехиометрической координации с молекулами растворителя.

Гидраты представляют собой специфическую форму сольватов, в которых координация происходит с водой. Гидраты являются предпочтительными сольватами в контексте настоящего изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению могут, либо по природе асимметричных центров, либо из-за ограниченного вращения, присутствовать в форме изомеров (энантиомеров, диастереомеров). Может присутствовать любой изомер, в котором асимметричный центр находится в (*R*)-, (*S*)- или (*R,S*)-конфигурации.

Все изомеры, разделенные, чистые, частично чистые или в виде рацемической смеси, соединений согласно настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Очистка указанных изомеров и разделение указанных смесей изомеров могут быть выполнены стандартными методами, известными в данной области техники. Например, смеси диастереомеров можно разделить на отдельные изомеры с помощью хроматографических процессов или кристаллизации, а рацематы можно разделить на соответствующие энантиомеры либо хроматографическими процессами на хиральных фазах, либо путем повторного растворения.

Кроме того, все возможные таутомерные формы соединений, описанных выше, включены согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также включает все подходящие изотопные варианты соединений согласно настоящему изобретению. Под изотопным вариантом соединения согласно настоящему изобретению в контексте настоящего изобретения понимается соединение, в котором по меньшей мере один атом в соединении согласно настоящему изобретению был заменен на другой атом с тем же атомным номером, но с другой атомной массой, чем атомная масса, которая обычно или преимущественно встречается в природе. Примерами изотопов, которые могут быть включены в соединение согласно настоящему изобретению, являются изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как 2H (дейтерий), 3H (тритий), 13C , 14C , 15N , 17O , 18O , 32P , 33P , 33S , 34S , 35S , 36S , 18F , 36Cl , 82Br , 123I , 124I , 129I и 131I . Конкретные изотопные варианты соединения согласно настоящему изобретению, особенно те, в которых были включены один или более радиоактивных изотопов, могут быть предпочтительными, например, для изучения механизма действия или распределения активного соединения в организме; благодаря сравнительно легкому получению и определению, соединения, помеченные 3H - или 14C -изотопами, являются особенно подходящими в этих целях. Кроме того, включение изотопов, например, дейтерия, может привести к особым терапевтическим преимуществам, благодаря большей метаболической стабильности соединения, например, увеличению периода полураспада в организме или уменьшению

требуемой активной дозы; поэтому такие модификации соединений согласно настоящему изобретению могут, в некоторых случаях, также представлять собой предпочтительный вариант выполнения применения согласно настоящему изобретению. Изотопные варианты соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники, например, способами, описанными далее, и методиками, описанными в рабочих примерах, посредством применения соответствующих изотопных модификаций соответствующих реагентов и/или исходных соединений.

Если не указано иное, подходящими основаниями для реакций сочетания, где необходимо, являются, в частности, карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия, калия или цезия, фосфаты щелочных металлов, такие как фосфат натрия или калия, или фториды щелочных металлов, такие как фторид калия или цезия. Обычно эти основания используются в виде водных растворов. Реакции проводят в органических растворителях, инертных в условиях реакции. Предпочтительно применяют смешивающиеся с водой органические растворители, такие как 1,2-диметоксиэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, N,N-диметилформамид (DMF) или диметилсульфоксид (DMSO), но также можно использовать другие инертные растворители, такие как дихлорметан или толуол.

Если не указано иное, конденсирующие агенты, подходящие для стадий способа, где это необходимо, включают, например, карбодиимиды, такие как N,N'-диэтил-, N,N'-дипропил-, N,N'-диизопропил-, N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC) или N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид (EDC), производные фосгена такие как N,N'-карбонилдиимидазол (CDI) или изобутилхлорформиат, α -хлоренамины, такие как 1-хлор-2-метил-1-диметиламино-1-пропен, соединения фосфора, такие как пропанфосфоновый ангидрид, диэтилцианофосфонат, бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфорилхлорид, бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (BOP) или бензотриазол-1-илокси-трис(пирроллидино)фосфония гексафторфосфат (PyBOP) и соединения урония, такие как O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат (TBTU), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторборат (HBTU), 2-(2-оксо-1-(2H)-пиридил)-1,1,3,3-тетраметилурония

тетрафторборат (TPTU), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU) или O-(1H-6-хлорбензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат (TCTU), если является подходящим, в комбинации с другими вспомогательными веществами, такими как 1-гидроксибензотриазол (HOBT) или N-гидроксисукцинимид (HOSu), и/или основаниями, такими как карбонаты щелочных металлов, например, карбонат натрия или калия, или органическими аминными основаниями, такими как триэтиламин, N-метилпиперидин, N-метилморфолин (NMM), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA), пиридин или 4-N,N-диметиламинопиридин (DMAP). Предпочтительным является применение O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (HATU) или O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторбората (TBTU) в комбинации с N,N-диизопропилэтиламином (DIPEA) и необязательно 1-гидроксибензотриазолом (HOBT).

Если не указано иное, приемлемыми инертными растворителями для способа (при необходимости) являются, например, простые эфиры, такие как диэтиловый простой эфир, трет-бутилметилвый простой эфир (MTBE), тетрагидрофуран (THF), 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан, углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан или циклогексан, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, четыреххлористый углерод, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен или хлорбензол, или другие растворители, такие как ацетон, ацетонитрил, этилацетат (EtOAc), пиридин, диметилсульфоксид (DMSO), N,N-диметилформамид (DMF), N,N'-диметилпропиленмочевина (DMPU) или N-метилпирролидинон (NMP). Также можно использовать смеси этих растворителей. Предпочтение отдается дихлорметану, тетрагидрофурану, N,N-диметилформамиду или их смесям.

Способ лечения:

Кристаллические формы соединения формулы (I), предпочтительно кристаллическая форма (III) согласно настоящему изобретению, может иметь полезные фармакологические свойства и может применяться для профилактики и

лечения нарушений у человека и животных. Формы соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению может открыть дополнительную альтернативу лечения и, следовательно, может быть обогащением фармацевтической области.

Кристаллические формы соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению могут использоваться для ингибирования, блокирования, уменьшения, снижения и т.д. пролиферации клеток и/или деления клеток, и/или продуцировать апоптоз. Этот способ включает введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, включая человека, количество соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению, которое эффективно для лечения нарушения. Гиперпролиферативные расстройства включают без ограничения, например: псориаз, келоиды и другие гиперплазии, поражающие кожу, доброкачественную гиперплазию простаты (ВРН), солидные опухоли, такие как рак молочной железы, дыхательных путей, мозга, репродуктивных органов, пищеварительного тракта, мочевыводящих путей, глаза, печени, кожи, головы и шеи, щитовидной железы, паращитовидной железы и их отдаленных метастаз. Эти нарушения также включают лимфомы, саркомы и лейкемии.

Примеры рака молочной железы включают без ограничения инвазивную протоковую карциному, инвазивную лобулярную карциному, протоковую карциному *in situ* и лобулярную карциному *in situ*.

Примеры рака дыхательных путей включают без ограничения мелкоклеточную и немелкоклеточную карциному легкого, а также аденому бронхов и плеврорлегочную бластому.

Примеры рака головного мозга включают без ограничения глиому ствола мозга и гипоглиомную глиому, мозжечковую и церебральную астроцитому, медуллобластому, эпендимому, а также нейроэктодермальную опухоль и опухоль пинеальной железы.

Опухоли мужских репродуктивных органов включают без ограничения рак простаты и яичек.

Опухоли женских репродуктивных органов включают без ограничения рак эндометрия, шейки матки, яичников, влагалища и вульвы, а также саркому матки.

Опухоли пищеварительного тракта включают без ограничения рак анального канала, толстой кишки, колоректальный рак, рак пищевода, желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы, прямой кишки, тонкой кишки и слюнных желез.

Опухоли мочевыводящих путей включают без ограничения рак мочевого пузыря, полового члена, почек, почечной лоханки, мочеточника, уретры и папиллярный рак почки человека.

Рак глаза включает без ограничения внутриглазную меланому и ретинобластому.

Примеры рака печени включают без ограничения гепатоцеллюлярную карциному (печеночно-клеточный рак с фиброламеллярным вариантом или без него), холангиокарциному (карциному внутривенечного желчного протока) и смешанную гепатоцеллюлярную холангиокарциному.

Рак кожи включает без ограничения плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, злокачественную меланому, рак кожи из клеток Меркеля и немеланомный рак кожи.

Рак головы и шеи включает без ограничения рак гортани, гипофарингеальный, носоглоточный, ротоглоточный рак, рак губы и полости рта и плоскоклеточный рак.

Лимфомы включают без ограничения СПИД-ассоциированную лимфому, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, болезнь Ходжкина и лимфому центральной нервной системы.

Саркомы включают без ограничения саркому мягких тканей, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, лимфосаркому и рабдомиосаркому.

Лейкозы включают без ограничения острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение, кроме того, относится к способу лечения и/или профилактики заболеваний, в частности вышеуказанных заболеваний, применяя эффективное количество по меньшей мере одной из форм соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение, кроме того, относится к способу лечения и/или профилактики рака мочевого пузыря, применяя эффективное количество по меньшей мере одной из форм соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение, кроме того, относится к способу лечения и/или профилактики рака головы и шеи, применяя эффективное количество по меньшей мере одной из форм соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение, кроме того, относится к способу лечения и/или профилактики рака легкого, применяя эффективное количество по меньшей мере одной из форм соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению.

Формы соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению можно использовать отдельно или в комбинации с другими активными веществами, если необходимо. Настоящее изобретение также относится к лекарственным продуктам, содержащим, по меньшей мере, одну из форм соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению и одно или несколько дополнительных активных веществ, в частности, для лечения и/или профилактики вышеупомянутых заболеваний. В качестве других подходящих активных веществ можно упомянуть следующие:

131I-chTNT, абареликс, абемациклиб, абиратерон, акалабрутиниб, акларубицин, адалимумаб, адо-трастузумаб эмтансин, афатиниб, афлиберцепт, алдеслейкин, алектиниб, алемтузумаб, алендроновая кислота, алитретиноин, алтретамин, амифостин, аминоклутетимид, гексил аминоклевулинат, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол дитиолетион, анетумаб равтанзин, ангиотензин II, антитромбин III, апрепитант, арцитумомаб, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, атезолизумаб, авелумаб, аксикаптаген целолейцел, акситиниб, азацитидин, базиликсимаб, белотекан, бендамустин, безилейзомаб, белиностаб, бевацизумаб, бексаротен, бикалутаамид, бисантрон, блеомицин, блинатумомаб, бортезомиб, босутиниб, бусерелин, брентуксимаб ведотин, бригаиниб, бусульфамид, кабазитаксел, кабазитаксел, кальцитонин, фолинат кальция, левофолинат кальция, капецитабин, капромаб, карбамазепин карбоплатин, карбоквион, карфилзомиб, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкин, церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадион, хлорметин, цидофовир, цинакалцет, цисплатин, кладрибин, клодроновая кислота, клофарабин, копанлисиб, крисантаспас, кризотиниб, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даратумумаб, дарбепоедин альфа, дабрафениб, дасатиниб, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносумаб, депреотид, деслорелин, диангидрогалактитол, дексразоксан, диброспидий хлорид, диангидрогалактитол, диклофенак, динутуксимаб, доцетаксел, доласетрон, доксифлуридин, доксорубицин, доксорубицин + эстрон, дронабинол, экулизумаб, эдреколомаб, элиптиний ацетат, элотузумаб, элтромбопаг, эназидениб, эндостатин, эноцитабин, энзалутаамид, эпирубицин, эпителиостанол, эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин зета, эптаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эсомепразол, эстрадиол, эстрамустин, этинилэстрадиол, этопосид, эверолимус, эксеместан, фадрозол, фентанил, филграстин, флуоксиместерон, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутаамид, фолиновая кислота, форместан, фосапрепитант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотероная кислота меглумин, гадоверсетамид, гадоксетовая кислота, нитрат галлия, ганиреликс, гифитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глукарпидас, глутоксим, GM-CSF, госсерелин, гранисетрон, колониестимулирующий фактор гранулоцитов, дигидрохлорид гистамина, гистрелин, гидроксикарбаамид, зерна I-125, лансопрозол, ибандроновая кислота, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идарубицин, ифосфамид, иматиниб,

имиквимод, импросульфан, индисетрон, инкадроновая кислота, мебулат ингенол, инотузумаб озогамин, интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, иобитридол, иобенгуан (123I), иомепрол, ипилимумаб, иринотекан, итраконазол, иксабепилон, иксазомиб, ланреотид, ланзопразол, лапатиниб, лазохолин, леналидомид, ленватиниб, ленограстим, лентинан, летрозол, леупрорелин, левамисол, левоноргестрел, натрий левотироксин, лисурид, лобоплатин, ломустин, лонидамин, лютеций Lu 177 дотатат, масопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксален, метиламинолевулинат, метилпреднизолон, метилтестостерон, метирозин, мидостаурин, мифамуртид, милтефосин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митотан, митоксантрон, могамулизумаб, молграмостим, мопидамол, гидрохлорид морфина, сульфат морфина, mvasi, набилон, набиксимолс, нафарелин, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстим, нецитумумаб, недаплатин, неларабин, нератиниб, неридроновая кислота, нетупитант/палоносетрон, ниволумаб, пентетреотид, нилотиниб, нилутамид, ниморазол, нимотузумаб, нимустин, нинтеданиб, нирапариб, нитракрин, ниволумаб, обинотузумаб, октреотид, офатумумаб, олапариб, оларатумаб, омацетаксин, мепесукцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекин, орготеин, орилотимод, осимертиниб, оксалиплатин, оксикодон, оксиметолон, озогамин, p53 генная терапия, паклитаксел, пальбоциклиб, палифермин, зерна палладия-103, палоносетрон, памидроновая кислота, панитумумаб, панобиностат, пантопразол, пазопаниб, пегаспаргаза, ПЭГ-эпоэтин бета (метокси PEG-эпоэтин бета), пембролизумаб, пэгфилграстим, пэгинтерферон альфа-2b, пембролизумаб, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфллубутан, перфосфамид, пертузумаб, пицибанил, пилокарпин, пирарубицин, пиксантрон, плериксафор, пликамицин, полиглусам, фосфат полиэстрадиола, поливинилпирролидон + гиалуронат натрия, полисахарид-К, помалидомид, понатиниб, натрий порфимер, пралатрексад, преднимустин, преднисон, прокарбазин, прокодазол, пропранолол, хинаголид, рабепразол, ракотумумаб, хлорид радия-223, радотиниб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранимустин, расбурикас, разоксан, рефаметиниб, регорафениб, рибоциклиб, ризедроновая кислота, этидронат рения-186, ритуксимаб, ролапитант, ромидепсин, ромиплостим, ромуртид, рукапариб,

самарий (^{153}Sm) лексидронам, сарграмостим, сарилумаб, сатумомаб, секретин, силтуксимаб, сипулейцел-Т, сизофиран, собузоксан, натрий глицидидазол, сонидегиб, сорафениб, станозолол, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, талимоген лахерпарепвек, тамибаротен, тамоксифен, тапентадол, тасонермин, тецелейкин, технеций ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) нофетумомаб-мерпентан, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -NYN1С-[ТурЗ]-октреотид, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфин, темозоломид, темсиролимус, тенипосид, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тиотепа, тималфасин, тиротропин альфа, тиогуанин, тизагенлеклейцел, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тоситумомаб, трабектедин, траметиниб, трамадол, трастузумаб, трастузумаб эмтансин, треосульфат, третиноин, трифлуридин + типирацил, трилостан, трипторелин, траметиниб, трофосфамид, тромбозитин, триптофан, убенимекс, валатиниб, валрубизин, вандетаниб, вапреотид, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндесин, винфлунин, винорелбин, висмодегиб, вориностат, ворозол, стеклянные микросферы иттрия-90, зиностатин, зиностатин стималамер, золедроновая кислота, зорубизин.

Фармацевтические композиции:

Кристаллическая форма соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению может проявлять системную и/или местную активность. Для этой цели ее можно вводить подходящим способом, например, пероральным, парентеральным, легочным, назальным, сублингвальным, лингвальным, буккальным, ректальным, вагинальным, кожным, трансдермальным, конъюнктивальным, ушным путем или в виде имплантата или стента.

Для этих способов введения кристаллическую форму соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению можно вводить в подходящих формах для введения.

Для перорального введения можно получить кристаллическую форму соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению в лекарственных формах, известных в данной области техники, которые доставляют соединения согласно настоящему изобретению быстро и/или модифицированным образом, таких как,

например, таблетки (таблетки без покрытия или покрытые оболочкой таблетки, например с энтеросолюбильными покрытиями или покрытиями с контролируемым высвобождением, которые растворяются с задержкой или нерастворимы), перорально-распадающиеся таблетки, пленки/пластины, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки с сахарным покрытием, гранулы, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы. Можно включать соединение согласно настоящему изобретению в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме в указанные лекарственные формы.

Парентеральное введение может быть осуществлено с предотвращением стадии абсорбции (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, внутриспинально или эндолюмбально) или с включением абсорбции (например, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Формы введения, которые подходят для парентерального введения, включают, среди прочего, препараты для инъекций и инфузии в виде растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Примерами, подходящими для других путей введения, являются фармацевтические формы для ингаляции (в том числе порошковые ингаляторы, небулайзеры), назальные капли, назальные растворы, назальные спреи; таблетки/пленки/пастилки/капсулы для лингвального, сублингвального или буккального введения; суппозитории; глазные капли, глазные мази, глазные ванны, линзы, ушные капли, ушные аэрозоли, ушные порошки, ушные протирки, ушные тампоны; вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, микстуры, требующие взбалтывания), липофильные суспензии, эмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (такие как, например, пластыри), молоко, пасты, пены, пылевидные порошки, имплантаты или стенты.

Кристаллическая форма соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению может быть включена в указанные формы введения. Это может быть осуществлено известным образом путем смешивания с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Фармацевтически приемлемые

вспомогательные вещества включают, среди прочего,

- наполнители и носители (например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel®), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (такой как, например, Di-Cafos®)),
- основания мази (например, вазелин, парафины, триглицериды, воски, шерстный воск, спирты шерстного воска, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли),
- основания для суппозиторий (например, полиэтиленгликоль, кокосовое масло, твердый жир),
- растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла триглицеридов средней длины цепи, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),
- поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, диспергирующие средства или смачивающие средства (например, натрия додецилсульфат), лецитин, фосфолипиды, жирные спирты (такие как, например, Lanette®), сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты (такие как, например, Span®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты (такие как, например, Tween®), полиоксиэтиленовые глицериды жирной кислоты (такие как, например, Cremophor®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирной кислоты, полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирного спирта, глицериновые сложные эфиры жирной кислоты, полуксамеры (такие как, например, Pluronic®),
- буферы, кислоты и основания (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, раствор гидроксида натрия, аммония карбонат, триметамол, триэтаноламин),
- изотонические средства (например, глюкоза, хлорид натрия),

- адсорбенты (например, высоко диспергированные диоксиды кремния),
- повышающие вязкость средства, гелеобразователи, загустители и/или связующие вещества (например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза-натрий, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carbopol®); альгинаты, желатин),
- дезинтегрирующие средства (например, модифицированный крахмал, карбоксиметилцеллюлоза-натрий, натрия крахмала гликолят (как например, Explotab®), поперечно-сшитый поливинилпирролидон, кроскармеллоза-натрий (как например, AcDiSol®)),
- регуляторы скорости потока, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению и смазки, облегчающие выемке изделий из форм (например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высоко диспергированные диоксиды кремния (как например, Aerosil®)),
- покрывающие вещества (например, сахара, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионные мембраны, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например, поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза фталат, целлюлозы ацетат, целлюлозы ацетат фталат, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit®)),
- материалы капсулы (например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),
- синтетические полимеры (например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit®), поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и

блок-сополимеры),

- пластификаторы (например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),
- усилители проникновения,
- стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, натрия аскорбат, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),
- консерванты (например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерзал, бензалкония хлорид, хлоргексидина ацетат, натрия бензоат),
- красители (например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа, диоксид титана),
- ароматизаторы, подсластители, ароматизаторы и/или средства против запаха.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит по меньшей мере кристаллическую форму соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению, обычно вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, и ее применению согласно настоящему изобретению.

Доза фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению:

На основе лабораторных методов, известных для оценки соединений, полезных для лечения нарушений, с помощью фармакологических анализов для определения лечения указанных выше состояний у млекопитающих и путем сравнения этих результатов с результатами известных лекарственных средств, которые используются

для лечения этих состояний, эффективная доза соединения согласно настоящему изобретению может быть легко определена для лечения каждого желаемого показания. Количество активного ингредиента, вводимого при лечении одного из этих состояний, может широко варьироваться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение и применяемая доза, способ введения, период лечения, возраст и пол пациента, подлежащего лечению, а также характер и степень подлежащего лечению состояния.

Конечно, конкретный начальный и продолжающийся режим дозирования для каждого пациента будет варьироваться в зависимости от природы и тяжести состояния, определяемых лечащим диагностом, активности конкретного применяемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени введения, способ введения, скорость выведения лекарственного средства, комбинаций лекарственных средств и т.п. Желаемый способ лечения и количество доз соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или сложного эфира, или композиции, могут быть установлены специалистами в данной области техники с использованием обычных тестов на лечение.

Данные массы в следующих испытаниях и примерах представляют собой, если не указано иное, проценты по массе; части являются частями по массе. Соотношения растворителей, коэффициенты разбавления и данные концентрации растворов жидкость/жидкость основаны в каждом конкретном случае на объеме.

Примеры

Аббревиатуры и сокращения:

Ac	ацетил
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
AcOH	уксусная кислота
вод.	водный (раствор)
Вос	<i>трет</i> -бутоксикарбонил

br.	широкий (^1H -ЯМР сигнал)
Bu	бутил
кат.	каталитическая
конц.	концентрированная
d	дублет (^1H -ЯМР сигнал)
DBDMH	1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин
DCI	прямая химическая ионизация (MS)
DCM	дихлорметан
Десс-Мартин периодинан	1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксал-3(1 <i>H</i>)-он
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMSO	диметисульфоксид
EI	ионизация электронным ударом (MS)
экв.	эквивалент (эквиваленты)
ESI	электроионизация распылением (MS)
Et	этил
EtOAc	этилацетат
GC-MS	масс-спектрометрия в сочетании с газовой хроматографией
ч	час (часы)
Hal	галоген
^1H -ЯМР	спектрометрия протонным ядерным магнитным резонансом
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
iPr	изопропил
LC-MS	масс-спектрометрия в сочетании с жидкостной хроматографией
Me	метил
MeOH	метанол
мин	минута (минуты)
MS	масс-спектрометрия
<i>m/z</i>	соотношение массы и заряда (MS)
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид

<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -бутил
NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид
от теор.	от теоретического выхода (химический выход)
Pd/C	палладий на активированном угле
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
Pd(dba) ₂	бис(добензилиденацетон)палладий
Ph	фенил
PPA	полифосфорная кислота
q	квартет (¹ H-ЯМР сигнал)
колич.	количественный (выход)
rac	рацемическая
R _f	TLC фактор удерживания
RP	обращенная фаза (ВЭЖХ)
rt	комнатная температура
R _t	время удерживания (ВЭЖХ)
s	синглет (¹ H-ЯМР сигнал)
нас.	насыщенный (раствор)
t	триплет (¹ H-ЯМР сигнал)
TBAF	тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBTU	<i>N</i> -[(1 <i>H</i> -бензотриазол-1-илокси)(диметиламино)метилен]- <i>N</i> -метилметанаминия тетрафторборат
<i>t</i> Bu	<i>трет</i> -бутил
<i>трет</i>	третичный
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография

Способы:

DSC/TG

Термограммы DSC записывали с использованием дифференциальных сканирующих

калориметров (модель DSC7, Pyris-1 или Diamond) от Perkin-Elmer. Измерения проводили при скорости нагрева 20 Kmin^{-1} , в конечном итоге Kmin^{-1} с использованием негерметичных алюминиевых поддонов. Поток газа был азот. Пробоподготовки не было.

Термограммы TGA записывали с использованием термовесов (модель TGA7 и Pyris 1) от Perkin-Elmer. Измерения проводили при скорости нагрева 10 Kmin^{-1} с использованием открытых платиновых чашек. Поток газа был азот. Пробоподготовки не было.

XRPD

Рентгенограммы регистрировали при комнатной температуре на рентгеновских дифрактометрах X'Pert PRO (PANalytical) и STOE STADI-P (излучение Cu K альфа 1, длина волны $1,5406 \text{ \AA}$). Пробоподготовки не было. Все рентгеновские отражения указаны как значения $^{\circ}2\Theta$ (тета) (максимумы пиков) с разрешением $\pm 0,2^{\circ}$.

Raman

Спектры Raman записывали при комнатной температуре с использованием спектрофотометров FT-Raman (модель RFS 100 и MultiRam, диапазон волновых чисел: $3500\text{-}100 \text{ cm}^{-1}$) от Bruker. Разрешение составляло 2 cm^{-1} . Количество сканирований: 64. Измерения проводили в стеклянных флаконах или алюминиевых дисках. Пробоподготовки не было.

ИК

ИК-спектры записывали при комнатной температуре с использованием ИК-спектрометра Bruker Tensor 37 с устройством NATR в диапазоне волновых чисел от 4000 до 550 cm^{-1} . Разрешение составляло 2 cm^{-1} . Количество сканирований: 64. Пробоподготовка не производилась.

ВЭЖХ (способ 1):

Система: Высокоэффективная жидкостная хроматография, оборудованная градиентными насосами, УФ детектор и присоединенное считывающее данные устройство, а также интегрированное программное обеспечение; колонка: Waters XBridge Phenyl (150 мм*2,1 мм, 3,5 мкм); поток: 0,5 мл/мин; температура колонки: 25°C; обнаружение 226 нм, время прохода: 30 мин; подвижная фаза А: 385 мг $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ в 1 л деионизированной воды, рН 8,5 установлено с помощью NH_4OH 25 % (около 70 мкл); подвижная фаза В: ацетонитрил;

Градиент:	время (мин)	В (%)
	0,00	5,00
	20,00	45,0
	25,00	80,0
	30,00	80,0

ВЭЖХ (способ 2):

Система: Высокоэффективная жидкостная хроматография, оборудованная градиентными насосами, УФ детектор и присоединенное считывающее данные устройство, а также интегрированное программное обеспечение; колонка: Waters XBridge Phenyl (150 мм*2,1 мм, 3,5 мкм); поток: 0,4 мл/мин; температура колонки: 25°C; обнаружение 226 нм, время прохода: 30 мин; подвижная фаза А: 385 мг $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ в 1 л деионизированной воды, рН 8,5 установлено с помощью NH_4OH 25 % (около 70 мкл); подвижная фаза В: ацетонитрил;

Градиент:	время (мин)	В (%)
	0,00	5,00
	20,00	45,0
	25,00	80,0
	30,00	80,0

ВЭЖХ (способ 3):

Система: Высокоэффективная жидкостная хроматография, оборудованная градиентными насосами, УФ детектор и присоединенное считывающее данные устройство, а также интегрированное программное обеспечение; колонка: Waters XBridge Phenyl (150 мм*2,1 мм, 3,5 мкм); поток: 0,4 мл/мин; температура колонки: 25°C; обнаружение 226 нм, время прохода: 30 мин; подвижная фаза А: 770 мг $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ в 0,7 л деионизированной воды, рН 8,5 установлено с помощью NH_4OH 25 % (около 200 мкл); подвижная фаза В: ацетонитрил;

Градиент:	Время (мин)	В (%)
	0,00	5,00
	20,00	45,0
	25,00	80,0
	30,00	80,0

ВЭЖХ (способ 4):

Система: Высокоэффективная жидкостная хроматография система, оборудованная дегазатором, задерживаемый объем (объем задержки) около 850 мкл, Детектор УФ-видимого света, и система хроматографических данных. Стационарная фаза: Meteoric Core C18 (150 мм в длину, 3,0 мм внутренний диаметр, 2,7 мкм размер частиц); подвижная фаза А: 1,15 г $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ + 155 мкл H_3PO_4 85% / 1 л воды (рН 3,0); подвижная фаза В: ацетонитрил/ метанол 52 : 48 об./об; УФ обнаружение при 226 нм; температура печи: 65°C, объем впрыска: 6 мкл; линейный градиент:

Градиент:	время (мин)	поток (мл/мин)	А (%)	В (%)
	0	0,90	80,0	20,0
	8,5	0,90	62,0	38,0
	13,0	0,90	50,5	49,5
	21,0	1,20	30,2	69,8

25,0	1,20	20,0	80,0
35,0	1,20	20,0	80,0

ВЭЖХ (способ 5):

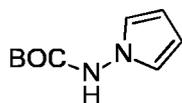
Система: Высокоэффективная жидкостная хроматография, оборудованная градиентными насосами, УФ детектор и присоединенное считывающее данные устройство, а также интегрированное программное обеспечение; колонка: Kromasil C18 (250 мм*4,6 мм, 5 мкм); поток: 0,4 мл/мин; температура колонки: 25°C; обнаружение 226 нм, время прохода: 30 мин; подвижная фаза А: деионизированная вода с 0,1% H₃PO₄, подвижная фаза В: ацетонитрил;

Градиент:	время (мин)	В (%)
	0,00	10
	20,00	90
	30,00	90
	31,00	10

Остаточные растворители (определено посредством GC способа 1):

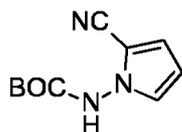
Система: газовый хроматограф с парофазным инжектором, газовая хроматография со сплиттером, автоматический пробоотборник, 2 пламенно-ионизационный детектор (FID) и система анализа данных.

Остаточные элементы: ICP-MS

Пример 1: трет-бутил-1Н-пиррол-1-илкарбамат (XI)

В перемешиваемый реакционный сосуд первоначально загружали 1045 кг диоксана, 350 кг трет-бутилгидразинкарбоксилата и 420 кг 2,5-диметокситетрагидрофурана, а затем 21,4 кг гидрохлорида пиридина и 343 кг пиридина добавляли. Линии транспортировки промывали количеством в общем 40 л диоксана. Реакционную смесь нагревали до $102 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение 7 ч, и 1620 л растворителей отгоняли. Партию охлаждали до $25 \pm 5^\circ\text{C}$, и 1750 кг воды загружали в реактор за 1 ч, поддерживали температуру при $22 \pm 3^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 30 мин, затем 270 кг ди-н-бутилового простого эфира добавляли, и температуру доводили до $10 \pm 3^\circ\text{C}$. Суспензию перемешивали в течение 2 ч, а затем выделяли на центрифуге в виде двух порций. Каждую порцию промывали смесью 67 кг и-н-бутилового простого эфира и 60 кг гептанов, а затем 175 л гептанов. Продукт сушили при 60°C , и 288 кг трет-бутил-1Н-пиррол-1-илкарбамата (XI) получали при 60% от теоретического выхода.

ВЭЖХ (способ 2): чистота 98,66 % ($R_t = 15,47$ мин) трет-бутил-1Н-пиррол-1-илкарбамата

Пример 2: трет-бутил(2-циано-1Н-пиррол-1-ил)карбамат (XII)

190 кг трет-бутил-1Н-пиррол-1-илкарбамата (XII) и 678 кг безводного DMF перемешивали при $22 \pm 3^\circ\text{C}$ в реакционном сосуде до растворения продукта. Партию охлаждали до $0 \pm 3^\circ\text{C}$, и 163 кг хлорсульфонилоцианата медленно добавляли в течение минимального периода времени 2,5 ч, поддерживая смесь при

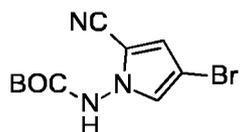
этой температуре. Смесь перемешивали в течение одного дополнительного часа. Во втором перемешиваемом реакционном сосуде обеспечивали раствор 272 кг гидрокарбоната аммония в 2660 кг воды, и реакционную смесь переносили на этот раствор, поддерживая температуру ниже 25°C. Первый реактор и транспортировочную линию промывали 20 л DMF, а затем 20 л воды.

Смесь перемешивали при $22 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение 2 ч, неочищенный продукт выделяли на центрифуге в виде двух порций, и каждую порцию промывали дважды с 760 л воды.

Неочищенный продукт растворяли в 452 кг метанола при $37 \pm 3^\circ\text{C}$ в перемешиваемом реакционном сосуде. 1197 кг воды обеспечивали во втором реакторе при $22 \pm 3^\circ\text{C}$, и метанольный раствор дозировали в воду в течение 1 часа и поддерживали температуру при $22 \pm 3^\circ\text{C}$. Первый реактор и транспортировочную линию промывали 20 л воды, и смесь перемешивали в течение 2 ч. Продукт выделяли на центрифуге в виде двух порций, и каждую порцию промывали 143 л смеси воды и метанола при соотношении объемов 4 : 1. 173 кг трет-бутил(2-циано-1Н-пиррол-1-ил)карбамата (XII) получали при 80 % от теоретического выхода, после сушки при 50°C.

ВЭЖХ (способ 3): чистота 98,7 % ($R_t = 17,28$ мин) трет-бутил(2-циано-1Н-пиррол-1-ил)карбамата

Пример 3: трет-бутил (4-бром-2-циано-1Н-пиррол-1-ил)карбамат (IX)



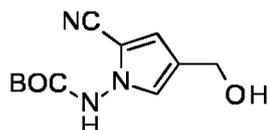
180 кг трет-бутил (2-циано-1Н-пиррол-1-ил)карбамата (XII) и 508 кг DMF перемешивали в реакционном сосуде и 666 кг метил-трет-бутилового простого эфира добавляли. Партию охлаждали до $2 \pm 3^\circ\text{C}$, и 171 кг N-бромсукцинимид

добавляли в виде 15 порций в течение 2,5 ч при этой температуре.

Смесь гидролизовали путем добавления раствора 13,1 кг сульфита натрия в 740 л воды в течение 40 - 50 мин, поддерживая температуру ниже 25°C. Партию перемешивали при $22 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение 30 - 60 мин, а затем нижнюю водную фазу отбрасывали. Органическую фазу промывали дважды 360 л воды, и около 540 л растворителя удаляли посредством дистилляции при $45 \pm 5^\circ\text{C}$ при пониженном давлении. Оставшуюся смесь разбавляли с 310 кг метилтетрагидрофурана, и около 360 л растворителя удаляли посредством дистилляции при $45 \pm 5^\circ\text{C}$ при пониженном давлении.

310 кг метилтетрагидрофурана добавляли, и 733 кг раствора трет-бутил(4-бром-2-циано-1Н-пиррол-1-ил)карбамата (IX) получали и превращали на следующей химической стадии без дальнейшей очистки.

Пример 4: трет-бутил [2-циано-4-(гидроксиметил)-1Н-пиррол-1-ил]карбамат (IV)



Раствор трет-бутил (4-бром-2-циано-1Н-пиррол-1-ил)карбамата (IX) в метилтетрагидрофуране с предшествующей стадии, соответствующий превращению 140 кг трет-бутил(2-циано-1Н-пиррол-1-ил)карбамата (XII), перемешивали в первом реакционном сосуде, разбавляли с 950 кг метилтетрагидрофурана и охлаждали до $-40 \pm 3^\circ\text{C}$. 88,6 кг 35 % раствора метилмагния бромида в метилтетрагидрофуране добавляли, поддерживали температуру при $-40 \pm 3^\circ\text{C}$, а затем добавляли 10 л метилтетрагидрофурана. Смесь перемешивали в течение 30 мин при $-43 \pm 6^\circ\text{C}$ и затем 123 кг раствора 23 % бутиллития в гексане добавляли, поддерживали температуру при $-43 \pm 6^\circ\text{C}$, а затем добавляли 10 л метилтетрагидрофурана. Смесь перемешивали в течение 45 - 60 мин

при этой температуре.

Обработка параформальдегида: 81 кг параформальдегида перемешивали в 243 л метилтетрагидрофурана при температуре окружающей среды, выделяли посредством фильтрации и около 88 кг увлажненного растворителем параформальдегида получали.

Во второй перемешиваемый реакционный сосуд загружали 546 кг метилтетрагидрофурана и увлажненный растворителем параформальдегид. Температуру доводили до $24 \pm 3^\circ\text{C}$ и холодную реакционную смесь из первого реакционного сосуда переносили через изолированную трубу в суспензию параформальдегида в течение 2 ч, поддерживая температуру партии при $24 \pm 3^\circ\text{C}$. Первый реактор и транспортировочную линию промывали 40 л метилтетрагидрофурана, и партию перемешивали в течение 1,5 ч при $24 \pm 3^\circ\text{C}$.

В третьем реакционном сосуде раствор 193 кг хлорида аммония в 840 л воды получали при $12 \pm 3^\circ\text{C}$, и реакционную смесь дозировали в этот раствор, а затем 40 л метилтетрагидрофурана, поддерживали температуру при $12 \pm 3^\circ\text{C}$. Раствор 155 кг лимонной кислоты в 280 л воды добавляли, и смесь перемешивали при $12 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 15 мин. Нижний водный слой отбрасывали, и органическую фазу промывали с 280 кг 15 % водного раствора хлорида натрия. Партию концентрировали посредством дистилляции при пониженном давлении, поддерживая температуру партии при $45 \pm 5^\circ\text{C}$, до остаточного объема около 560 л.

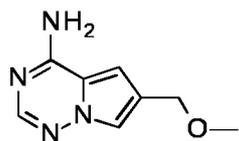
Начало процедур повторяли еще раз аналогичным образом, и две партии объединял в перемешиваемый реакционный сосуд.

Общий размер партии теперь соответствовал общему количеству 280 кг трет-бутил(2-циано-1Н-пиррол-1-ил)карбамата (XII), который превращали через последовательность бромирования и металирования и добавляли к параформальдегиду.

Смесь, полученную из двух партий, концентрировали до остаточного объема около 600 л посредством дистилляции при пониженном давлении, поддерживая температуру партии при $45 \pm 5^\circ\text{C}$, а затем 1400 л н-гептана добавляли. Около 1400 л растворителя удаляли посредством дистилляции при пониженном давлении, поддерживая температуру партии при $45 \pm 5^\circ\text{C}$. Дистилляцию останавливали, и партию охлаждали до $25 \pm 5^\circ\text{C}$. Затем 1400 л н-гептана добавляли и около 1400 л растворителя удаляли посредством дистилляции при пониженном давлении, поддерживая температуру партии при $45 \pm 5^\circ\text{C}$. 140 л этилацетата добавляли при $50 \pm 3^\circ\text{C}$, и партию поддерживали при этой температуре в течение 20 - 30 мин, охлаждали до $2 \pm 3^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 1 ч. Продукт выделяли на центрифуге и промывали дважды с 140 л смеси 2 объемов н-гептана и 1 объема этилацетата. Продукт сушили при 40°C и 184 кг (57 % от теоретического выхода) получали.

ВЭЖХ (способ 2): чистота 97,8 % ($R_t = 13,83$ мин) трет-бутил [2-циано-4-(гидроксиметил)-1Н-пиррол-1-ил]карбамата

Пример 5: 6-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (V)



В перемешиваемый реакционный сосуд загружали 905 кг 13,6 % HCl в растворе диоксана и температуру доводили до $25 \pm 5^\circ\text{C}$. 200 кг трет-бутил[2-циано-4-(гидроксиметил)-1Н-пиррол-1-ил]карбамата (IV) добавляли в виде 5 порций в течение 140 мин, поддерживая температуру ниже 30°C . Смесь перемешивали в течение 6 ч при $22 \pm 3^\circ\text{C}$. В другом перемешиваемом реакционном сосуде получали смесь 948 кг MeOH и 380 кг раствора 30 % метилата натрия в метаноле, и реакционную смесь дозировали в этот раствор, поддерживали температуру при $15 - 30^\circ\text{C}$. Реактор и транспортировочную линию промывали 102 кг диоксана, и реакционную смесь перемешивали при $22 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. 526 кг ацетата

формамида добавляли, и партию нагревали до $63 \pm 3^\circ\text{C}$ и поддерживали при этой температуре в течение 18,5 ч.

Раствор 1163 кг K_3PO_4 в 2597 кг воды добавляли, и реакционную смесь поддерживали при $63 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение 2 ч.

Смесь концентрировали посредством дистилляции при максимальной внутренней температуре 40°C при 500-100 мбар, до тех пор, пока более дистиллята не собиралось (около 2450 л дистиллята). Реакционную смесь нагревали до $45 \pm 3^\circ\text{C}$ и 1390 кг изопропилацетата добавляли. Двухфазную смесь перемешивали в течение 30 мин при этой температуре, затем слои разделяли, и водный слой снова экстрагировали с помощью 1390 кг изопропилацетата при $45 \pm 3^\circ\text{C}$. Органические фазы объединяли и пропускали через фильтр при $45 \pm 3^\circ\text{C}$ в перемешиваемый реакционный сосуд, чтобы удалить нерастворенное вещество.

Раствор концентрировали при максимальной внутренней температуре 45°C при <300 мбар до остаточного объема около 600 - 800 л.

Смесь нагревали до температуры возврата флегмы при 95°C , хранили при этой температуре в течение по меньшей мере 30 мин до получения раствора, а затем медленно охлаждали до $0 \pm 3^\circ\text{C}$ и хранили при этой температуре в течение 4 ч. Затем продукт выделяли посредством фильтрации. Остаток на фильтре промывали с 176 кг изопропилацетата и сушили в печи при 50°C . 102,5 кг (V) получали в виде твердого вещества с выходом 68 %.

ВЭЖХ (способ 5): чистота 99,7 % (6-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин) ($R_t = 4,6$ мин), 0,09 % (XXIV) при RRT 1,55, 0,05 % (XXV)

Проба для применения: 99,0 % (относительно внутреннего стандарта)

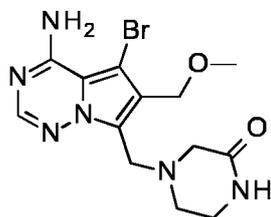
Способ перекристаллизации

В перемешиваемый реакционный сосуд загружали 510 г (V) (чистота по ВЭЖХ: 89,7 % площади и 85,2% пробы для применения), 1020 мл изопропилацетата и 331 мл этанола и нагревали до температуры возврата флегмы в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0°C в течение 3 ч и перемешивали при 0°C в течение еще 2 ч. Очищенное (V) выделяли посредством фильтрации и промывали три раза 510 мл холодного изопропилацетата. (V) сушили при 30°C при пониженном давлении, и 331 г (V) (выход 66,7 %) получали

ВЭЖХ (способ 1: чистота 99,6 % (6-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин))

Проба для применения: 100,6 % (относительно внутреннего стандарта)

Пример 7: 4-{{4-амино-5-бром-6-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}метил}пиперазин-2-он (VII)



Способ 1: pH 7,2:

В перемешиваемый реакционный сосуд загружали 93,8 кг 6-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (V), 78,8 кг пиперазин-2-она и 726 кг метанола, нагревали до 22 ± 3 °C и перемешивали в течение по меньшей мере 30 мин при этой температуре. Смесь пропускали через фильтр для удаления нерастворенного вещества, и фильтрат собирали в другой перемешиваемый реакционный сосуд. Первый сосуд и фильтр промывали 178 кг метанола. Температуру доводили до 22 ± 3 °C и 188 кг уксусной кислоты добавляли при этой температуре, а затем 20 кг метанола. 17,4 кг параформальдегида добавляли, и партию нагревали до температуры возврата флегмы в течение от 24 ч. Смесь

охлаждали до $25 \pm 5^\circ\text{C}$, и после завершения реакции (соединение (V) $\leq 6,0$ % согласно ВЭЖХ) реакционную смесь нейтрализовали до pH $7,2 \pm 0,2$, поддерживая температуру партии при $25 \pm 5^\circ\text{C}$ путем добавления 146 кг 50 % водного раствора гидроксида натрия, а затем 20 кг метанола.

Смесь охлаждали до $-5 \pm 3^\circ\text{C}$ и 103,2 кг N-бромсукцинимиды загружали в реактор небольшими партиями в течение периода времени не менее 2 ч, поддерживая температуру партии при $-5 \pm 3^\circ\text{C}$. После завершения добавления, смесь перемешивали в течение по меньшей мере 15 мин, а затем нагревали до температуры возврата флегмы в течение 1 ч, снова охлаждали до $22 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение 2 ч и хранили при этой температуре в течение дополнительного часа. Неочищенный продукт выделяли посредством центрифугирования, матричный раствор рециркулировали через центрифугу до завершения выделения всех веществ. Выделенный неочищенный продукт промывали дважды 148 кг метанола.

Неочищенный продукт реакции переносили в перемешиваемый реакционный сосуд вместе с 741 кг метанола, нагревали до $25 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение по меньшей мере 10 мин при этой температуре. Смесь нагревали до температуры возврата флегмы в течение от 3 ч до 3,5 ч, снова охлаждали до $10 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение 3 ч и хранили при этой температуре в течение дополнительного часа. Очищенный продукт выделяли посредством центрифугирования и остаток на фильтре промывали дважды 148 кг метанола.

Очищенный продукт переносили в перемешиваемый реакционный сосуд вместе с 741 кг метанола, нагревали до $25 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение по меньшей мере 10 мин при этой температуре. Смесь нагревали до температуры возврата флегмы в течение от 3 ч до 3,5 ч, снова охлаждали до $10 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение 3 ч и хранили при этой температуре в течение дополнительного часа. Чистый продукт выделяли посредством центрифугирования, и остаток на фильтре промывали дважды смесью 74 кг метанола и 94 кг воды.

Продукт сушили в виде тонких слоев на лотках (около $2,9 \text{ кг/м}^2$) в полочной сушилке посредством вентиляции воздуха при температуре окружающей среды и

94,9 кг 4-{[4-амино-5-бром-6-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]метил}пиперазин-2-она (VII) (выход 45 %) получали в виде гидрата, содержащего около 1 моль воды на моль (VII).

ВЭЖХ (способ 3): чистота 99,8 % (4-{[4-амино-5-бром-6-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]метил}пиперазин-2-она) (RT = 10,8 мин), релевантные побочные продукты: (XXI) при RRT (относительное время удерживания) 1,05: 0,09 %; (XX) при RRT 1,38: 0,07 %; (VI) при RRT 0,74: не обнаружено

Проба на применение: 96,1 % (относительно внутреннего стандарта)

TGA: 5,0 % потери массы

Способ 2:

В перемешиваемый реакционный сосуд загружали 140,0 кг 6-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (V), 117,6 кг пиперазин-2-она и 1106 кг метанола, и смесь перемешивали в течение 1 ч при 22 ± 3 °C. Смесь пропускали через фильтр для удаления нерастворенного вещества и фильтрат собирали в другой перемешиваемый реакционный сосуд. Первый сосуд и фильтр промывали 266 кг метанола. 280 кг уксусной кислоты добавляли при температуре 22 ± 3 °C, а затем 20 л метанола. 26 кг параформальдегида добавляли, и партию нагревали до температуры возврата флегмы в течение 24 ч. Смесь охлаждали до 25 ± 5 °C и после завершения реакции (соединение (V) $\leq 6,0$ % согласно ВЭЖХ) реакционную смесь нейтрализовали до pH $6,0 \pm 0,2$, поддерживая температуру партии при < 25 °C путем добавления 84 кг 50% водного раствора гидроксида натрия, а затем 20 л метанола. Смесь перемешивали при 22 ± 3 °C в течение по меньшей мере 15 мин и затем охлаждали до -5 ± 3 °C.

В отдельном перемешиваемом сосуде 154 кг N-бромсукцинимидра растворяли в 934 кг ацетонитрила при 20°C. Раствор NBS переносили в реакционную смесь

поддерживая температуру при $-5 \pm 3^\circ\text{C}$ (время дозирования >4 ч). Остатки раствора NBS промывали 50 л ACN. Смесь затем перемешивали в течение от 30 до 40 мин при этой температуре и затем нагревали до температуры возврата флегмы в течение 1 ч, снова охлаждали до $22 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение 1 ч и хранили при этой температуре в течение дополнительного часа. Неочищенный продукт выделяли посредством фильтрации. Остаток на фильтре промывали дважды 221 кг метанола.

Неочищенный продукт реакции переносили в перемешиваемый реакционный сосуд вместе с 1106 кг метанола, нагревали до $25 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение по меньшей мере 10 мин при этой температуре. Смесь нагревали до температуры возврата флегмы в течение от 3 ч до 3,5 ч, снова охлаждали до $10 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение 3 ч и хранили при этой температуре в течение дополнительного часа. Очищенный продукт выделяли посредством фильтрации, и остаток на фильтре промывали дважды с 221 кг метанола.

Очищенный продукт переносили в перемешиваемый реакционный сосуд вместе с 995 кг метанола и 140 кг воды, нагревали до $25 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение по меньшей мере 10 мин при этой температуре. Смесь нагревали до температуры возврата флегмы в течение от 3 ч до 3,5 ч, охлаждали до $10 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение 3 ч и хранили при этой температуре в течение дополнительного часа. Чистый продукт выделяли посредством фильтрации, и остаток на фильтре промывали дважды смесью 111 кг метанола и 140 кг воды.

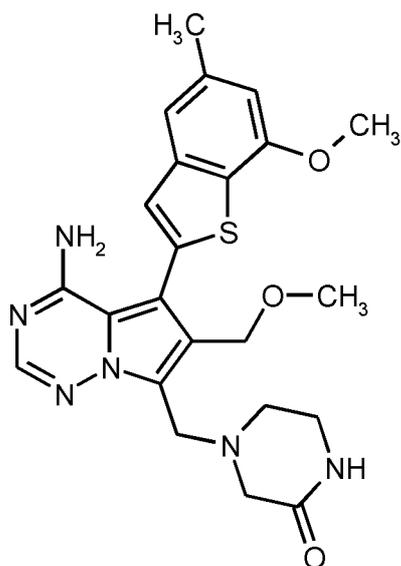
Продукт сушили в виде тонких слоев на лотках (около $2,9 \text{ кг/м}^2$) в полочной сушилке посредством вентиляции воздуха при температуре окружающей среды и 208 кг 4- $\{[4\text{-амино-5-бром-6-(метоксиметил)пирроло}[2,1\text{-f}][1,2,4]\text{триазин-7-ил}\}$ метил}пиперазин-2-она (выход 72%) получали в виде гидрата, содержащего около 1 моль воды на моль (VII).

ВЭЖХ (способ 3): Партия 14 чистота 99,5% (4- $\{[4\text{-амино-5-бром-6-(метоксиметил)пирроло}[2,1\text{-f}][1,2,4]\text{триазин-7-ил}\}$ метил}пиперазин-2-она) (RT = 11,1 мин), релевантные побочные продукты: (XXI) при RRT (относительное время удерживания) 1,05: 0,15 %; (XX) при RRT 1,38 мин: 0,16 %; (VI) при RRT 0,74: <

0,05 %

Проба для применения: 95,1 % (относительно внутреннего стандарта, гидрат содержит около 1 мол/5 % воды)

Пример 8: 4-{[4-амино-6-(метоксиметил)-5-(7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]метил}пиперазин-2-он (I)



27,1 кг 4-{[4-амино-5-бром-6-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]метил}пиперазин-2-она (VII) помещали в 425 кг THF в перемешиваемый реакционный сосуд при температуре рубашки 10°C. 74 кг воды, 22,1 кг (7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)бороновой кислоты (VIII) и 20,5 кг карбоната калия добавляли, и в реакционной смеси создавали инертную атмосферу посредством снижения внутреннего давления до 200 мбар и повторно заполняли газом аргоном до давления окружающей среды. 0,47 кг [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) добавляли, и в реакторе создавали инертную атмосферу посредством снижения внутреннего давления до 200 мбар и повторно заполняли газом аргоном до давления окружающей среды. Реакционную смесь нагревали до температуры возврата флегмы (внутренняя температура около 64°C) в течение 90 мин и перемешивали в течение еще 2 ч при этой температуре. Раствор 24,1 кг ацетилцистеина в 274 кг воды добавляли при от 55°C до температуры возврата флегмы. Реакционную смесь перемешивали при этой

температуре в течение 2 ч, затем 242 кг этилацетата добавляли при от 55°C до температуры возврата флегмы. Температуру рубашки устанавливали на 50°C

После перемешивания в течение 60 мин, реакционную смесь концентрировали посредством отгонки 366 кг растворителя из реакционной смеси при от 48°C до 50°C и 500 мбар. Еще 239 кг этилацетата добавляли, и реакционную смесь концентрировали посредством отгонки 147 кг растворителя из реакционной смеси при от 46°C до 50°C и 500 мбар. После завершения дистилляции, температуру рубашки устанавливали на 75°C, и смесь перемешивали в течение 60 мин. Смесь охлаждали до внутренней температуры 20°C в течение 2 ч и перемешивали в течение еще 2 ч. Продукт выделяли посредством фильтрации и промывали смесью 196 кг этанол и 22 кг воды.

Продукт помещали в перемешиваемый реакционный сосуд в смеси 456 кг THF и 91 кг воды и нагревали до 65°C до получения раствора. Температуру рубашки устанавливали на 50°C, и реакционную смесь концентрировали посредством дистилляции при от 500 до 200 мбар, до тех пор, пока более дистиллята не собиралось (около 469 кг дистиллята). 238 кг этанола добавляли. и реакционную смесь концентрировали посредством отгонки 46 кг растворителя из реакционной смеси при 140 мбар.

Температуру рубашки устанавливали на 80°C, смесь перемешивали в течение 3 ч и затем охлаждали до внутренней температуры 15°C в течение 3 ч. Смесь перемешивали в течение 1 ч, и продукт выделяли на центрифуге и промывали смесью 298 кг этанол и 39 кг воды. Продукт сушили при 45°C и 30 мбар, и 28,3 кг (I) получали.

Эту процедуру повторяли для получения второй партии (I) посредством превращения 27,4 кг 4-{{[4-амино-5-бром-6-(метоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]метил}пиперазин-2-она (VII) и 22,1 кг (7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)бороновой кислоты (VIII) аналогичным образом согласно способу 1, и 28,5 кг (I) получали.

Очистка:

28,3 кг (I) из первой партии (I) помещали в перемешиваемый реакционный сосуд в смеси 413 кг THF и 81 кг воды и нагревали до температуры возврата флегмы при 65°C до получения раствора. Затем температуру рубашки устанавливали на 60°C, и смесь пропускали через нагретый фильтр тонкой очистки (60°C) в другой перемешиваемый реакционный сосуд.

28,5 кг (I) из второй партии (I) помещали в перемешиваемый реакционный сосуд в смеси 410 кг THF и 81 кг воды и нагревали до температуры возврата флегмы при 65°C до получения раствора. Затем температуру рубашки устанавливали на 60°C и смесь пропускали через нагретый фильтр тонкой очистки (60°C) в перемешиваемый реакционный сосуд, уже содержащий первую часть раствора (I).

Температуру рубашки устанавливали на 50°C, и реакционную смесь концентрировали посредством дистилляции при 200 мбар, до тех пор, пока более дистиллята не собиралось (около 798 кг дистиллята). 429 кг этанола добавляли, и реакционную смесь концентрировали посредством отгонки 90 кг растворителя из реакционной смеси при 140 мбар.

Температуру рубашки устанавливали на 85°C, смесь перемешивали в течение 90 мин и затем охлаждали до внутренней температуры 15°C в течение 3 ч. Смесь перемешивали в течение 1 ч, и продукт выделяли на фильтре-осушителе и промывали смесью 354 кг этанола и 45 кг воды. Наконец продукт сушили при 45 °C и 30 мбар, получая 53,6 кг (I) при 78% от теоретического выхода.

ВЭЖХ (способ 4):

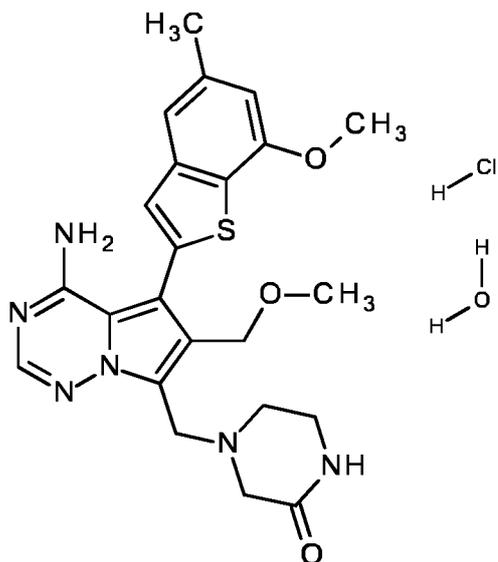
чистота: 99,8 % (Rt = 11,6 мин.), релевантные побочные продукты: (VI) при RRT (относительное время удерживания) 0,16: n.d.; (XVIII) при RRT 1,02 мин: 0,09 %; (XV) при RRT 0,77: n.d. (XVI) при RRT 0,98: n.d.

Проба для применения: 97,8 % (относительно внутреннего стандарта)

Остаточные растворители (определено посредством GC способа 1): 0,4 % тетрагидрофурана

Остаточные элементы (определено посредством ICP-MS): 0,9 мг/кг палладия

Пример 9: 4-{[4-амино-6-(метоксиметил)-5-(7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]метил}пиперазин-2-она гидрохлорида гидрата (III) моногидрат [A]



Способ 1:

16,1 кг 4-{[4-амино-6-(метоксиметил)-5-(7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]метил}пиперазин-2-она (I) суспендировали в смеси 106 кг этанола и 13 кг воды посредством перемешивания в реакционном сосуде. Смесь нагревали до $50 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 1 ч. $5,4 \pm 0,2$ кг раствора 25 % HCl в воде добавляли, а затем 10 кг этанола, и партию перемешивали в течение 1 ч при этой температуре. Смесь охлаждали до $0 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение 2,5 ч и перемешивали при $0 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. Продукт выделяли посредством фильтрации, и фильтр промывали 48 кг этанола через холодный реакционный сосуд. Неочищенный продукт далее обрабатывали без сушки.

Способ проводили четыре раза, таким образом, превращая в общем 64,4 кг. Четыре неочищенных продукта объединяли на следующей стадии способа.

2,5 кг 10 % водного раствора HCl разбавляли 193 кг воды в перемешиваемый реакционный сосуд, 4 неочищенных продукта суспендировали в этой смеси. Партию нагревали до $75 \pm 3^\circ\text{C}$, перемешивали при этой температуре в течение 1 ч и затем охлаждали до $20 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение 3 ч. Продукт выделяли на фильтре-осушителе, и остаточный продукт перемещали из реакционного сосуда на фильтр посредством путем циркуляции фильтрата через реакционный продукт. Продукт сушили при 30 мбар и температуре рубашки 50°C , и 63,7 кг (выход 89%) 4-{{[4-амино-6-(метоксиметил)-5-(7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]метил}пиперазин-2-он гидрохлорид гидрата (III) получали в желаемой моногидратной форме твердого состояния [A].

ВЭЖХ (способ 4):

чистота: 99,7 % ($R_t = 11,9$ мин.), релевантные побочные продукты: (VI) при RRT (относительное время удерживания) 0,16: n.d. (XVIII) при RRT 1,02 мин: n.d.; (XV) при RRT 0,77: 0,07 %; (XVI) при RRT 0,98: 0,16 %

Проба для применения: 98,2 % (относительно внутреннего стандарта, на основе монохлорида, моногидрата)

Остаточные растворители (определено посредством GC способа 1): 0,3 % этанол

Остаточные элементы (определено посредством ICP-MS): 1 мг/кг палладия

Содержание воды (Колориметрический метод Карла Фишера): 3,5 %

Ионная хроматография: 6,4 % хлорида

Способ 2:

51,1 кг 4-{{4-амино-6-(метоксиметил)-5-(7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}метил}пиперазин-2-она (I) суспендировали в смеси 336 кг этанола и 41 кг воды в перемешиваемом реакционном сосуде. Смесь нагревали до 50°C и добавляли 17,3 кг раствора 25 % HCl в воде, а затем 32 кг этанола. 0,48 кг 4-{{4-амино-6-(метоксиметил)-5-(7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}метил}пиперазин-2-она гидрохлорид гидрата (III) в форме моногидрата [A] добавляли в качестве затравочных кристаллов (например, полученный согласно способу 1 или способу 2 и дополнительно измельченный в струйной мельнице до размера частиц менее 20 мкм), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C.

Смесь охлаждали до 0°C в течение 2,5 ч и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Продукт выделяли посредством фильтрации на фильтре-осушителе, и фильтр промывали 107 кг холодного этанола. Затем фильтрацию останавливали.

Смесь 2,0 кг раствора 10% HCl в воде разбавляли с 154 кг воды и нагревали до 30°C в перемешиваемом реакционном сосуде и помещали в фильтр-осушитель. Остаток на фильтре суспендировали на фильтре-осушителе при 32°C в течение 60 мин путем перемешивания, и затем фильтровали.

Продукт сушили при температуре рубашки 50°C и 30 мбар до достижения температуры продукта 45°C. Затем сушку продолжали в течение 2 ч. 54,0 кг (выход 95%) 4-{{4-амино-6-(метоксиметил)-5-(7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}метил}пиперазин-2-она гидрохлорида гидрата (III) получали в желаемой моногидратной форме твердого состояния [A].

ВЭЖХ (способ 4):

чистота: 99,9 % (Rt = 11,6 мин.), релевантные побочные продукты: (VI) при RRT (относительное время удерживания) 0,16: n.d. (XVIII) при RRT 1,02 мин: n.d.; (XV) при RRT 0,77: 0,04 %; (XVI) при RRT 0,98: n.d.

Проба для применения: 98,2 % (относительно внутреннего стандарта, на основе монохлорида, моногидрата)

Остаточные растворители (определено посредством GC способа 1): 0,2 % этанол

Остаточные элементы (определено посредством ICP-MS): 0,6 мг/кг палладия

Содержание воды (Колориметрический метод Карла Фишера): 3,8 %

Ионная хроматография: 6,8 % хлорида

Пример 10: Способ получения образцов различных форм твердого состояния для определения характеристик в лабораторном масштабе:

Получение моногидрата (A)

Кристаллическую форму (III) в виде моногидрата [A] соединения формулы (I) получали как описано выше (согласно способу 1, пример 9)

Получение дигидрата (B)

1 г моногидратной формы [A] соединения формулы (II) (содержание воды 3,1 %) суспендировали в 10 мл метанола и перемешивали при 0°C в течение пяти недель. Затем суспензию отфильтровывали, и остаток хранили при комнатной температуре до тех пор, пока растворитель не выпарился. Она трансформировалась в дигидрат в ходе двух недель.

Получение тригидрата (C)

1 г моногидратной формы [A] соединения формулы (II) (содержание воды 3,5 %) суспендировали в 100 мл метанола при возврате флегмы. Раствор фильтровали и хранили в холодильнике до тех пор, пока растворитель не выпарился.

Получение $\frac{3}{4}$ -гидрата (D)

3,5 г моногидратной формы [A] соединения формулы (II) (содержание воды 3,1 %) суспендировали в 35 мл метанола и хранили при 0°C в течение одной недели. Затем суспензию фильтровали, и остаток хранили при комнатной температуре до тех пор, пока растворитель не выпарился.

Получение аморфного вещества (E)

Моногидратную форму [A] соединения формулы (II) (содержание воды 3,1 %) подвергали сушке распылением с применением этанола/воды (1 : 1).

Физические характеристики гидратных форм соединения формулы (II)**XRPD**

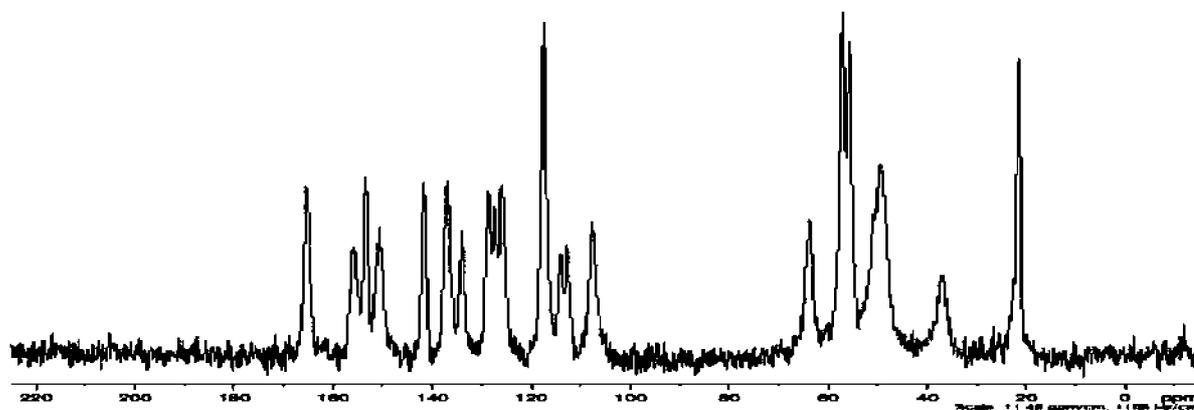
Отражения (максимальный пик) [2 Тета]			
Моногидрат (A)	Дигидрат (B)	Тригидрат (C)	$\frac{3}{4}$ -Гидрат (D)
<u>6,9</u>	6,2	6,6	6,1
<u>9,3</u>	<u>6,7</u>	<u>6,8</u>	<u>6,7</u>
10,3	7,3	7,6	6,9
<u>10,6</u>	9,4	8,8	<u>7,3</u>
<u>11,4</u>	<u>11,7</u>	<u>11,2</u>	8,6
12,0	<u>12,6</u>	11,6	9,8
<u>13,3</u>	13,2	11,7	10,3
13,7	<u>13,5</u>	<u>12,9</u>	11,4
16,0	<u>13,9</u>	13,1	<u>12,2</u>
16,3	14,3	<u>13,5</u>	12,6
17,7	<u>14,5</u>	14,1	<u>13,1</u>
18,0	15,0	14,3	<u>13,4</u>
18,5	15,4	<u>14,6</u>	13,6
<u>18,8</u>	16,2	14,9	<u>14,0</u>

Отражения (максимальный пик) [2 Тета]			
Моногидрат (А)	Дигидрат (В)	Тригидрат (С)	¾-Гидрат (D)
19,4	16,3	15,2	14,7
20,0	16,4	15,3	15,1
<u>20,7</u>	17,0	15,9	15,9
21,2	17,9	17,1	16,4
21,5	18,4	17,6	16,8
22,0	18,7	18,2	17,0
22,3	19,0	18,7	17,4
22,5	19,4	19,1	17,9
22,9	20,3	19,6	18,3
<u>23,3</u>	21,0	20,0	18,8
23,7	21,4	20,3	19,1
<u>24,1</u>	21,5	21,3	19,5
<u>24,6</u>	21,9	21,7	19,9
25,1	22,2	22,2	<u>20,3</u>
<u>26,0</u>	22,5	<u>22,5</u>	21,2
26,4	23,1	23,3	<u>22,4</u>
26,5	23,3	23,6	22,7
26,7	23,5	24,4	23,8
26,8	24,1	24,6	24,1
27,0	24,3	24,9	24,3
27,7	25,6	25,7	24,5
28,3	<u>25,9</u>	25,9	25,2
28,5	26,1	26,2	25,5
<u>28,9</u>	26,7	<u>26,5</u>	25,8
29,8	27,0	<u>26,5</u>	26,1
30,1	27,1	26,9	<u>26,3</u>
30,1	27,2	27,2	26,7
30,5	27,6	27,8	27,0
31,2	28,3	28,0	27,3
31,7	28,7	28,5	27,9
32,2	29,1	29,1	28,2

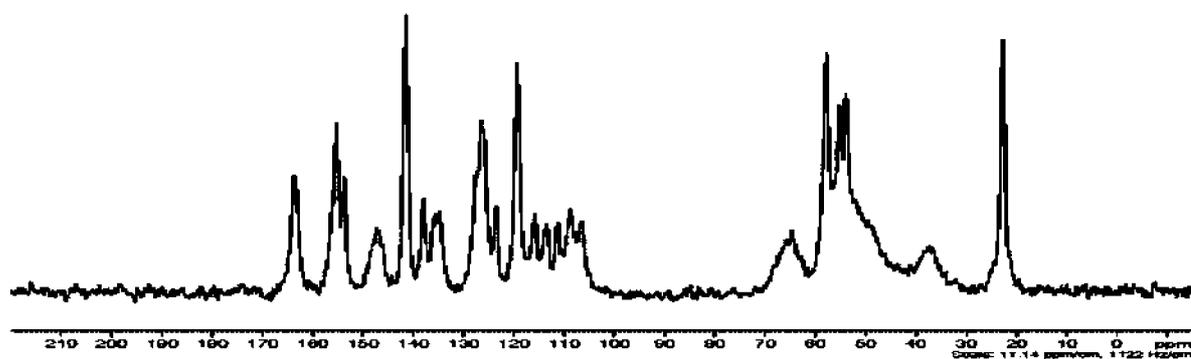
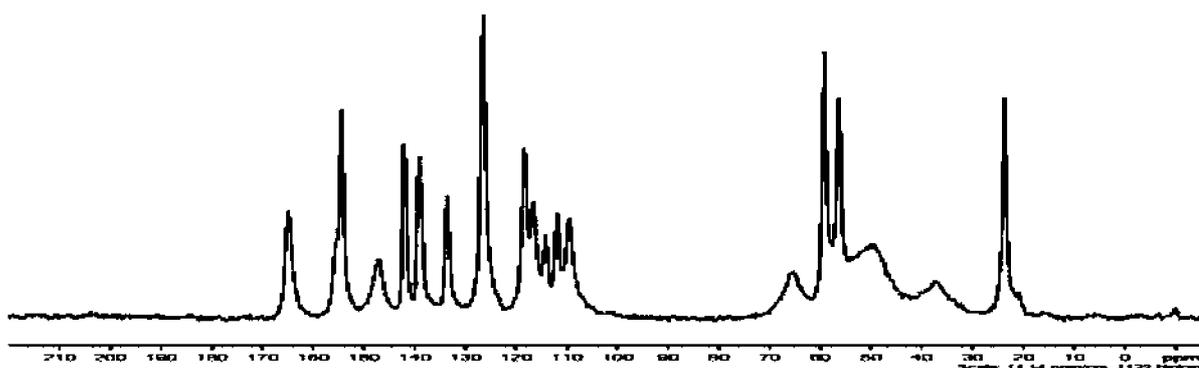
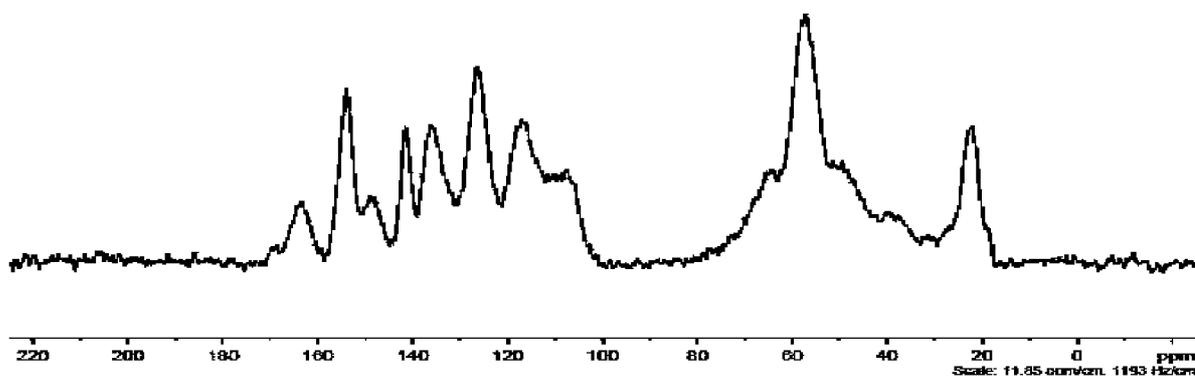
Отражения (максимальный пик) [2 Тета]			
Моногидрат (А)	Дигидрат (В)	Тригидрат (С)	¾-Гидрат (D)
33,2	29,4	29,5	28,8
33,6	30,0	29,8	29,4
33,8	30,6	30,0	30,4
34,2	30,7	30,6	30,7
34,7	31,4	30,9	31,4
35,4	31,9	31,5	31,8
36,4	32,3	32,1	32,4
37,5	32,5	32,7	34,6
	32,8	33,2	35,3
	33,4	34,8	36,6
	34,4	35,9	
	35,0	36,9	
	35,8		
	36,1		
	37,1		
	38,1		
	38,5		

¹³C ЯМР спектр в твердом состоянии

Кристаллическая форма [А]: Моногидрат



ЗАМЕНЯЮЩАЯ СТРАНИЦА

Кристаллическая форма [D] : 3/4-Гидрат**Кристаллическая форма [C]: Тригидрат****Кристаллическая форма [E]: Аморфное соединение**

Дополнительные данные по получению и характеристика гидратных форм (II)

Получение гидратных форм 4-{{4-амино-6-(метоксиметил)-5-(7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}метил}пиперазин-2-он-моно-гидрохлорида соединения формулы (II)

Суспензии моногидрата (А) получали в различных растворителях и перемешивали при 0°C и 25°C. Остатки отфильтровывали и сушили при комнатной температуре и влажности окружающей среды. В Таблице 1 суммированы результаты. Воспроизводимое получение было не возможным для всех форм твердого состояния.

Таблица 1: Эксперименты с суспензией

Растворитель	Температура [°C]	Время перемешивания [недели]	Остаток модификации
Изопропанол	0	1	Моногидрат (А)
Метанол	0	2	¾-Гидрат (D)
Метанол	0	5	Дигидрат (В)
Толуол	25	4	Моногидрат (А)
Тetraгидрофуран/ вода (1 : 1)	25	4	Моногидрат (А)
Ацетонитрил/вода (1 : 1)	25	1	Моногидрат (А)
Изопропанол	25	4	Моногидрат (А)
Этанол	25	4	Моногидрат (А)
Этанол/вода (1 : 1)	25	1	Моногидрат (А)
Метанол	25	1	Моногидрат (А)
1,4-диоксан	25	1	Моногидрат (А)

Свойства гидратных форм 4-{{4-амино-6-(метоксиметил)-5-(7-метокси-5-метил-1-бензотиофен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}метил}пиперазин-2-он-моно-гидрохлорида соединения формулы (II)

Хранение

Моногидрат, $\frac{3}{4}$ -гидрат, тригидрат и аморфную форму хранили в закрытых сосудах при 25°C и 50°C (влажность не регулировали). Результаты приведены в Таблице 2.

Таблица 2: Хранение при 25°C и 50°C

	Время	Модификация / после хранения в закрытых сосудах при	
Модификация	[месяцы]	25°C	50°C
Моногидрат	12	Моногидрат	Моногидрат
$\frac{3}{4}$ -Гидрат	12	$\frac{3}{4}$ -Гидрат	$\frac{3}{4}$ -Гидрат
Тригидрат	12	Тригидрат	аморфная форма + Тригидрат
аморфная форма	6	аморфная форма	аморфная форма

Поглощение влаги

Моногидрат, $\frac{3}{4}$ -гидрат, тригидрат и аморфную форму хранили при различных влажностях. Затем их содержание влаги определялась термогравиметрическим анализом. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

	Время	Потеря массы [%] и модификация после хранения при 25°C и		
Модификация	месяцы	15 % г. h.	85 % г. h.	97 % г. h.
Моногидрат	12	3,7 Моногидрат	3,7 Моногидрат	3,7 Моногидрат

$\frac{3}{4}$ -Гидрат	12	2,6 $\frac{3}{4}$ -Гидрат	4,1 Моногидрат*	7,9 Моногидрат*
Тригидрат	12	-	3,3 Моногидрат*	6,0 Моногидрат*
Аморфная форма	6	-	4,3 Моногидрат*	5,4 Моногидрат*

* Переход в моногидрат уже произошел при хранении в течение одного месяца.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение (III) (600 мг)

Таблица 4: Состав таблеток с 200 мг (API)

Состав	Количество [мг]
Лекарственное вещество	
Соединение (III) ^a	223,4
Вспомогательные вещества	
Ядро таблетки	
Микrokристаллическая целлюлоза	139,1
Коповидон	12,2
Кросповидон	51,0
Лактозы моногидрат	244,1
Стеарат магния	6,8
Очищенная вода ^b	q.s. ^b
Диоксид кремния, коллоидный, безводный	3,4
Масса (непокрытая таблетка)	680,0
Пленочное покрытие	
Оксид железа красный ^c	1,85

Таблица 4: Состав таблеток с 200 мг (API)

Состав	Количество [мг]
Гипромеллоза 15 cP ^c	7,92
Макрогол ^c	2,64
Диоксид титана ^c	0,79
Очищенная вода ^b	q.s. ^b
Масса (пленочного покрытия)^d	13,2
Масса (покрытой таблетки)	693,2

a (III) представляет собой гидрохлорид моногидрат свободного основания (I), доза 200 мг соответствует количеству свободного основания. Лекарственное вещество применяют в микронизированной форме

b q.s. = сколько нужно (достаточное количество). Очищенная вода используется в качестве технологического агента и количественно удаляется в процессе получения, за исключением низкого уровня остаточной влаги. Не влияет на общую массу лекарственного продукта

c Вспомогательные вещества можно применять в виде смеси, готовой для применения

d Теоретическое количество

Описание способа получения таблетки

Сухое смешивание

Микрокристаллическую целлюлозу, соединение (III), моногидрат лактозы и кросповидон отвешивали в пропорциях согласно Таблице 1 в подходящий контейнер и смешивали.

Влажное гранулирование

После смешивания смесь гранулировали с раствором связующего (коповидон в очищенной воде) в грануляторе высоко сдвигового усилия. После грануляции гранулы просеивали во влажном состоянии.

Сушка и сухое измельчение

Просеянные гранулы переносили в сушилку с псевдоожиженным слоем и сушили до достижения LOD 3-4%.

После сушки гранулы пропускали через сито 0,9 мм.

Конечное смешивание

Микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон и коллоидный безводный диоксид кремния добавляли в конечную смесь и смешивали в бункерном смесителе.

Наконец, к конечной смеси добавляли стеарат магния и перемешивали.

Прессование таблетки

Смесь прессовали на роторном прессе в таблетки массой 680,0 мг.

Покрывание

Таблетки покрывали в барабанной установке для нанесения покрытия суспензией для покрытия (гипромеллоза, макрогол, красный оксид железа, диоксид титана в очищенной воде).

Свойства фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (III)

Способы:

Таблетки оценивали в соответствии со следующими способами:

Внешний вид Внешний вид таблеток оценивали на белом фоне при дневном свете.
Измеряли длину и ширину.

Идентичность (время удерживания) Идентичность анализировали в рамках определения анализа. Пик времени удерживания соединения I в образце должен соответствовать времени удерживания эталонного стандарта в контрольном анализе в пределах диапазона $\pm 5,0\%$.

Последовательность для определения идентичности

Раствор	Впрыск
Пустой образец	1
Контрольный анализ	1
Образец	1

Идентичность (УФ-спектр) Идентичность анализировали с определением анализа. Спектр основного пика на хроматограмме исследуемого раствора должен соответствовать спектру основного пика на хроматограмме эталонного стандарта соединения I.

Однородность содержимого

Условия ВЭЖХ

Устройство

Agilent ВЭЖХ 1100 или эквивалентное

Колонка

Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 · 3,5 мкм,
100 мм · 4,6 мм

Объем впрыска

2 мкл

Впрыск с промывкой иглы

Температура автоматического
пробоотборника

комнатная температура

Время прохода

8 мин

Длина волны

226 нм

Элюент

60 % фосфатного буфера

40 % ацетонитрила

Поток

0,5 мл/мин

Температура колонки

45 °С

Сосуды

янтарное стекло

Реагенты и растворы

Фосфатный буфер

Отвешивали 1,15 г дигидрофосфата аммония в мерную колбу 1000 мл. Добавляли 0,68 мл фосфорной кислоты (ультрачистой, концентрированной) и доливали воду до отметки. Проверяли значение рН и доводили до 2,40–2,50 фосфорной кислотой или получали снова. Также возможно приготовление разных объемов. Количества буферного агента, фосфорной кислоты и воды затем необходимо отрегулировать соответствующим образом.

Разбавитель

Смешивали воду и ацетонитрил в точно равных по объему долях.

Раствор пустого образца (пустой
образец)

Фильтровали разбавитель через фильтр 0,2 мкм PTFE и отбрасывали первые несколько миллилитров.

SST	Использовали контрольный раствор.
Контрольный раствор (контроль)	Прилучали раствор эталонного вещества соединения III в разбавителе, используя мерную колбу из янтарного стекла. Конечная концентрация соединения I должна составлять 0,1 мг/мл. Обработывали ультразвуком до растворения. Стабилен в течение 14 дней хранения при комнатной температуре дневном свете.
Раствор образца 1	Анализ проводили с 10 отдельными единицами. Взвешивали и переносили одну таблетку в мерную колбу из янтарного стекла на 100 мл. Добавляли 70 мл разбавителя и обрабатывали ультразвуком, чтобы суспендировать. Охлаждали до комнатной температуры, заливали разбавитель до отметки и хорошо перемешивали. Фильтровали через фильтр 0,2 мкм PTFE и отбрасывали первые несколько миллилитров. Время получения должно быть менее 120 минут
Раствор образца 2 (образец)	Разбавляли раствор образца 1 до теоретической концентрации 0,1 мг/мл соединения I разбавителем. Применяли колбу из янтарного стекла. Стабилен в течение 7 дней хранения при комнатной температуре дневном свете.

Последовательность

Раствор	Впрыск
Пустой образец	1
SST	6
Контроль	2
Образец 1-10	1
Контроль	2

Вычисление:

сс. [%] =

$$\frac{\text{масса контроля [мг]} \cdot P[\%] \cdot 100\%}{100\% \cdot \text{доза образца на таблетку [200 мг]} \cdot f_a}$$

P = чистота эталонного вещества

f_d = фактор разведения

образец [%] =

$$\frac{\text{площадь образца} \cdot \text{сс.}}{\text{площадь контроля}}$$

сс. = концентрация калибровки

Критерии приемлемости:

Пустой образец

Нет интерферирующих пиков при времени удерживания соединения I.

SST

Коэффициент симметрии (Ph. Eur.) составляет от 0,8 до 1,5

площадь пика RSD (n=6) $\leq 2,0 \%$

Контроль (в пределах обрамляющего стандарта)

площадь пика RSD (n=4) $\leq 2,0 \%$

Критерий приемлемости (USP <905> / Ph. Eur. 2,9,40)

Однородность дозированных единиц таблеток должна соответствовать требованиям указанной спецификации качества. Если критерий приемлемости (AV) 10 таблеток $> 15,0\%$, тестируют дополнительные 20 таблеток и рассчитывают критерий приемлемости для 30 таблеток.

Представление информации:

AV

Если стадия 2, то также: Min, Max

Продукты разложения

Примеси анализировали в рамках анализа. Количество продуктов разложения может быть определено в образцах растворов в течение до 7 дней

Интеграция

SST1 необходимо представлять с помощью собственного способа обработки для расчета разрешения (соединение I до RRT 0,96 и RRT 1,08) с базовой линией «долина-к-долине» параметра

интеграции.

Пик RRT 0,96 (NK5) для соединения I на всех других хроматограммах должен быть интегрирован путем выпадения вниз, а пик с RRT 1,08 (NK11) для соединения I должен быть интегрирован путем тангенциальной аппроксимации.

Растворение

Условия растворения

Устройство

Paddle

Среда растворения

900 мл соляной кислоты с pH 2,0

Для 6 л: разбавляли 6 мл соляной кислоты (32%) в 5994 мл очищенной воды. При необходимости, значение pH доводили до 2.

Скорость перемешивания

50 оборотов в минуту \pm 2 оборотов в минуту

Температура

37,0 °C \pm 0,5 °C

Взятие образца

10 мл каждого через 5, 10, 15, 30 и 45 мин (бесконечность)

Тест бесконечности

через 30 мин после взятия образца скорость перемешивания доводили до 200 оборотов в минуту

Условия ВЭЖХ

Устройство

Agilent ВЭЖХ 1100 или эквивалентное

Колонка

Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 · 3,5 мкм, 100 мм · 4,6 мм

Объем впрыска

2 мкл

Впрыск с промывкой илы (1x)

Температура автоматического пробоотборника

комнатная температура

Время прохода

8 мин

Длина волны	226 нм
Элюент	60 % фосфатного буфера с рН 2,4 40 % ацетонитрила
Поток	0,5 мл/мин
Температура колонки	45 °С
Сосуды	янтарное стекло
Реагенты и растворы	
Фосфатный буфер с рН 2,4	Для 1 л: отвешивали 1,15 г дигидрофосфата аммония в мерную колбу на 1000 мл. Добавляли 0,68 мл фосфорной кислоты (ультрачистой, концентрированной) и доливали воду до отметки. Проверяли рН и доводили до 2,4 (2,35–2,50) фосфорной кислотой или готовили заново. Для приготовления разных объемов соответствующим образом регулировали количество буферного агента, фосфорной кислоты и воды.
Разбавитель	Смешивали воду и ацетонитрил в точно равных по объему долях.
Раствор пустого образца (пустой образец)	Переносили пипеткой 2,0 мл разбавителя в мерную колбу из янтарного стекла на 20 мл и заполняли до отметки средой растворения. Отфильтровывали через RC-фильтр 0,45 мкм и выбрасывали первые несколько миллилитров.
SST	Использовали контрольный раствор 2.
Контрольный раствор 1	Получали раствор эталонного вещества соединения III в разбавителе с применением мерной колбы из янтарного стекла. Конечная концентрация соединения I должна составлять

Контрольный раствор 2 (контроль)	<p>2,20 мг/мл. Обработывали ультразвуком до растворения.</p> <p>Стабилен в течение 14 дней, если хранить в холодильнике при 2 °С – 8 °С</p> <p>Разбавляли контрольный раствор 1 до теоретической концентрации 0,22 мг/мл соединения I средой растворения. Применяли мерную колбу из янтарного стекла</p> <p>Стабилен в течение 14 дней. Хранение в холодильнике при 2 °С – 8 °С</p>
Раствор образца (образец)	<p>Взвешивали 1 таблетку и переносили в один сосуд. Повторяли эту процедуру для 6 сосудов. Отбирали образец объемом 10 мл по истечении соответствующего времени и фильтровали через RC-фильтр 0,45 мкм. Отбрасывали первые 6 мл и анализировали. Среду не заменяли. Использовали один шприц и один фильтр для каждой точки отбора пробы.</p> <p>Стабилен в течение 3 дней, хранили при комнатной температуре и дневном свете.</p>

Последовательность

Раствор	Впрыск
Пустой образец	1
SST	6
Контроль	2
Образец 1-30	1
Контроль	2

Вычисление

$$\text{Контроль: сс. [мг/мл]} = \frac{\text{масса контроля [мг]} \cdot P [\%]}{100\%} \cdot f_d$$

P = Чистота контрольного вещества

f_d = фактор разведения

$$\text{образец [мг/мл]} = \frac{\text{площадь образца} \cdot \text{сс.}}{\text{площадь контроля}}$$

Вычисление концентрации в% автоматически выполняли программным обеспечением для хроматографии.

сс. = концентрация калибровки

Критерии приемлемости

Пустой образец

Нет интерферирующих пиков при времени удерживания соединения I.

SST

Коэффициент симметрии (Ph. Eur.) составляет от 0,8 до 1,5

площадь RSD (n=6) $\leq 2,0 \%$

Контроль (в пределах обрамляющего стандарта)

площадь RSD (n=4) $\leq 2,0 \%$

Представление сведений (в частности через 30 мин)

Среднее, Min, Max, Оценка

Таблица 5: Покрытая таблетка 200 мг, упакованная в бутылки из HDPE

Критерий	Время	25 °C/60 % RH	30 °C/75 % RH	40 °C/75 % RH
аттестационного хранения				
испытания	[месяцы]			
Кристаллическая форма (III)	Начальное	подтверждена	-	подтверждена
	1	подтверждена	-	подтверждена
	3	-	-	подтверждена
	6	подтверждена	-	подтверждена
	9	-	-	-
	12	подтверждена	-	-
	18	-	-	-
	24	подтверждена	-	-
	36	подтверждена	-	-
	48	подтверждена	-	-
60				

Таблетки с соединением III получали согласно способу, описанному выше, и начальную XRPD регистрировали. Модель XRPD оставалась неизменной при всех условиях хранения, исследованных в течение периода времени 48 месяцев.

Таблица 6: Стабильность в бутылке из коричневого стекла

Тестируемый параметр	Время хранения (месяца)	25 °C/60 % r.h.	40 °C/75 % r.h.
Материал и цвет	начальное	твердое вещество слегка сероватого цвета	
	3	твердое вещество слегка сероватого цвета	твердое вещество слегка сероватого цвета
	6	твердое вещество слегка сероватого цвета	твердое вещество слегка сероватого цвета
	9	твердое вещество слегка сероватого цвета	n.t.
	12	твердое вещество слегка сероватого цвета	n.t.
	18	твердое вещество слегка сероватого цвета	n.t.
	24	твердое вещество слегка сероватого цвета	n.t.
Вода [%]	начальное	3,5	
	3	3,9	3,6
	6	3,5	3,4
	9	3,5	n.t.
	12	3,6	n.t.
	18	3,6	n.t.
	24	3,5	n.t.
Этанол [%]	начальное	0,533	
	3	0,460	0,406
	6	0,467	0,435
	9	0,444	n.t.

Тестируемый параметр	Время хранения (месяца)	25 °C/60 % r.h.	40 °C/75 % r.h.
	12	0,441	n.t.
	18	0,434	n.t.
	24	0,415	n.t.
Сумма всех органических примесей [%]	начальное	1,03	
	3	1,08	1,17
	6	1,05	1,00
	9	1,14	n.t.
	12	1,22	n.t.
	18	1,17	n.t.
	24	1,14	n.t.
Вычислительный анализ по высушенному веществу [%]	начальное	100,3	
	3	99,8	98,4
	6	100,0	99,7
	9	100,0	n.t.
	12	98,1	n.t.
	18	100,4	n.t.
	24	98,8	n.t.

Таблица 7: Стабильность таблетки

концентрация 200 мг, бутылки из HDPE, сопутствующее исследование

Тест	Время хранения [месяцы]	25 °C/60 % RH	30 °C/75 % RH	40 °C/75 % RH
Внешний вид (состав, форма, цвет) темно-красная, продолговатая, покрытая таблетка	начальное	без изменения	без изменения	без изменения
	1	без изменения	без изменения	без изменения
	3	без изменения	без изменения	без изменения
	6	без изменения	без изменения	без изменения
	9	без изменения	без изменения	-
	12	без изменения	без изменения	-
	18	без изменения	без изменения	-
	24	без изменения	без изменения	-
	36	без изменения	без изменения	-
	48	без изменения	без изменения	-
Растворение через 30 минут Среднее % Q=75 %	начальное	81	81	81
	1	82	81	80
	3	80	78	83
	6	78	76	74 / 97 ^{a, b}
	9 ^a	99	100	-
	12	95	97	-
	18	95	95	-
	24	102	100	-
	36	95	92	-
	48	96	96	-
60				

концентрация 200 мг, бутылки из HDPE, сопутствующее исследование

Тест	Время хранения	25 °C/60 % RH	30 °C/75 % RH	40 °C/75 % RH
Критерий приемлемости	начальное	3,9	3,9	3,9
	1	4,1	4,5	4,0
	3	3,9	4,0	4,2
	6	4,5	4,9	4,8
	9	4,7	4,7	-
	12	4,6	4,3	-
	18	5,1	5,5	-
	24	4,2	4,5	-
	36	4,4	4,9	-
	48	4,7	5,3	-
60				
Продукты разложения				
Любой неустановленный продукт разложения	начальное	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	1	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	3	0,06	0,06	0,06
	6	0,05	0,05	0,05
	9	0,05	0,05	-
	12	0,05	0,05	-
	18	< 0,05	< 0,05	-
	24	< 0,05	0,05	-
	36	0,05	0,06	-
	48	0,06	0,05	-
60 ^c				
Сумма всех продуктов разложения	Начальное	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	1	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	3	0,06	0,06	0,11
	6	0,05	0,05	0,05
	9	0,05	0,05	-

концентрация 200 мг, бутылки из HDPE, сопутствующее исследование

Тест	Время хранения [месяцы]	25 °C/60 % RH	30 °C/75 % RH	40 °C/75 % RH
Критерий приемлемости	12	0,05	0,05	-
	18	< 0,05	< 0,05	-
	24	< 0,05	0,05	-
	36	0,05	0,06	-
	48	0,06	0,05	-
	60 ^c			
Анализ	Начальное	203,8	203,8	203,8
	1	208,3	206,2	205,4
	3	201,4	200,8	200,0
	6	201,1	204,9	201,6
	9	201,2	201,6	-
	12	200,3	202,9	-
	18	203,0	206,7	-
	24	202,9	200,3	-
	36	201,3	201,9	-
	48	198,2	205,8	-
60				

- a Эффективные данные в силу изменения способа растворения
- b Растворение, протестированное через 7 месяцев
- c Первое применение обновленного способа оценки продуктов разложения

Чертежи:

Фиг. 1: Рентгеновская порошковая дифрактограмма моногидрата (A) согласно примеру 10.

Фиг. 2: Рентгеновская порошковая дифрактограмма дигидрата (B) согласно

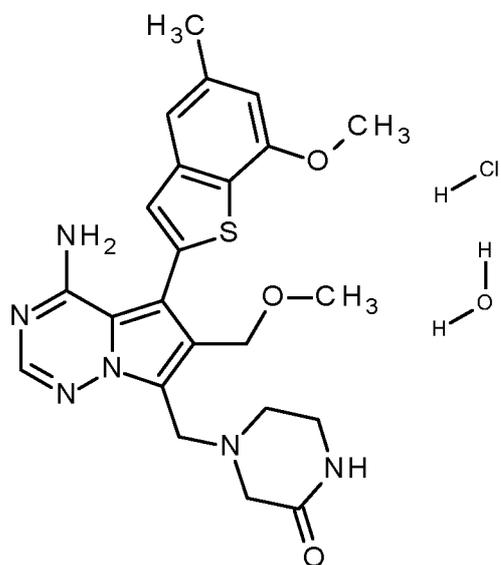
примеру 10.

Фиг. 3: Рентгеновская порошковая дифрактограмма тригидрата (B) согласно примеру 10.

Фиг. 4: Рентгеновская порошковая дифрактограмма 3/4-гидрата (D) согласно примеру 10.

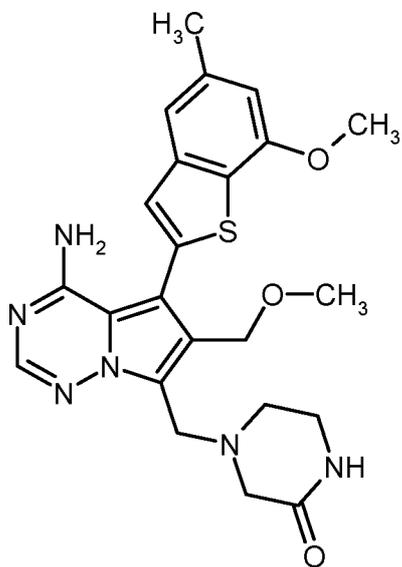
Формула изобретения

1. Соединение (III)



(III),

которое представляет собой моногидрат монохлорида соединения (I)



(I).

2. Форма соединения по п. 1, отличающаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, измеренной при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения, показывающей по меньшей мере следующие отражения, выраженные как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$: 9,3, 10,6 и 13,3.

3. Форма соединения по п. 1, отличающаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, измеренной при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения, показывающей по меньшей мере следующие отражения, выраженные как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 9,3, 10,6, 13,3, 20,7 и 23,3.

4. Форма соединения по п. 1, отличающаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, измеренной при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения, показывающей по меньшей мере следующие отражения, выраженные как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 9,3, 10,6, 11,4, 13,3, 20,7, 23,3 и 26,0.

5. Форма соединения по п. 1, отличающаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, измеренной при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения, показывающей по меньшей мере следующие отражения, выраженные как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 6,8, 9,3, 10,6, 11,4, 13,3, 20,7, 23,3, 24,6, 26,0 и 27,6.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая псевдополиморфную форму (III) соединения формулы (I) и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, содержащая в основном кристаллическую форму (III) соединения формулы (I) и незначительные фракции другой формы соединения формулы (I) и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

8. Кристаллическая форма соединения по любому из пп. 1 - 5 для применения для лечения и/или профилактики рака.

9. Фармацевтическая композиция по п. 6 или 7 для применения для лечения и/или профилактики пролиферативных нарушений, таких как рак и опухолевые заболевания.

10. Применение соединения как определено в любом из пп. 1 - 5 для получения фармацевтической композиции для лечения или профилактики пролиферативных

нарушений, таких как рак и опухолевые заболевания.

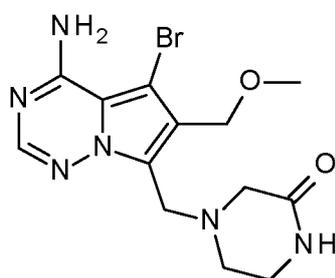
11. Применение соединения как определено в любом из пп. 1 - 5 для получения таблетки, которая является физически и химически стабильной.

12. Способ лечения или профилактики пролиферативных нарушений, таких как рак и опухолевые заболевания, у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения как определено в любом из пп. 1 - 5.

13. Способ получения кристаллической формы (III) соединения формулы (I), включающий стадию обеспечения реакции соединения формулы (I), путем растворения или суспендирования соединения формулы (I) в инертном растворителе и добавления кислоты или предшественника кислоты.

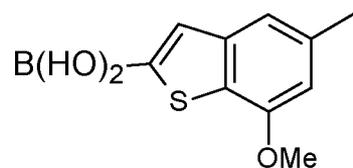
14. Способ по п. 13, где обеспечивают реакцию соединения формулы (I) путем растворения или суспендирования соединения формулы (I) в THF или EtOH и воде и добавления HCl.

15. Способ по п. 14, где соединение формулы (I) получают путем обеспечения реакции соединения формулы (VII)



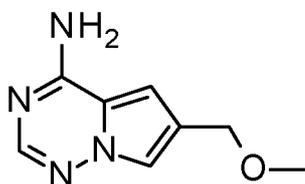
(VII),

в присутствии THF и воды с K₂CO₃ и палладиевым катализатором, с соединением формулы (VIII)



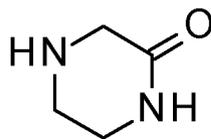
(VIII).

16. Способ по п. 15, где соединение формулы (VII) получают посредством обеспечения реакции соединения формулы (V),



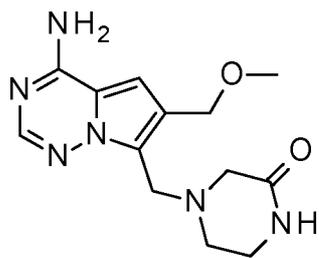
(V),

с соединением формулы (XIII),



(XIII),

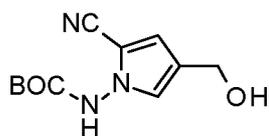
с параформальдегидом в присутствии кислоты, с получением таким образом соединения формулы (VI),



(VI),

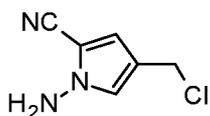
а затем обеспечения реакции соединения формулы (VI) с агентом бромирования.

17. Способ по п. 16, где соединение формулы (V) получают посредством обеспечения реакции соединения формулы (IV),



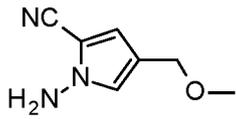
(IV),

с кислотой, получая таким образом соединение формулы (XXII),



(XXII),

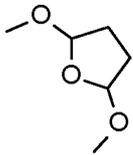
а затем обеспечения реакции (XXII) с метанолом в присутствии основания, получая таким образом соединение формулы (XXIII),



(XXIII),

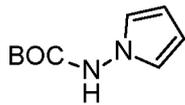
а затем обеспечения реакции (XXIII) с ацетатом формамидина и основанием.

18. Способ по п. 17, где соединение формулы (IV) получают посредством обеспечения реакции соединения формулы (X),



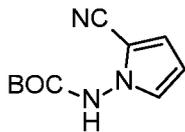
(X),

с Boc-NH-NH₂ с образованием соединения формулы (XI),



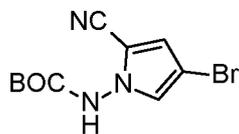
(XI),

которому позволяют реагировать с ClSO₂NCO с образованием соединения формулы (XII),



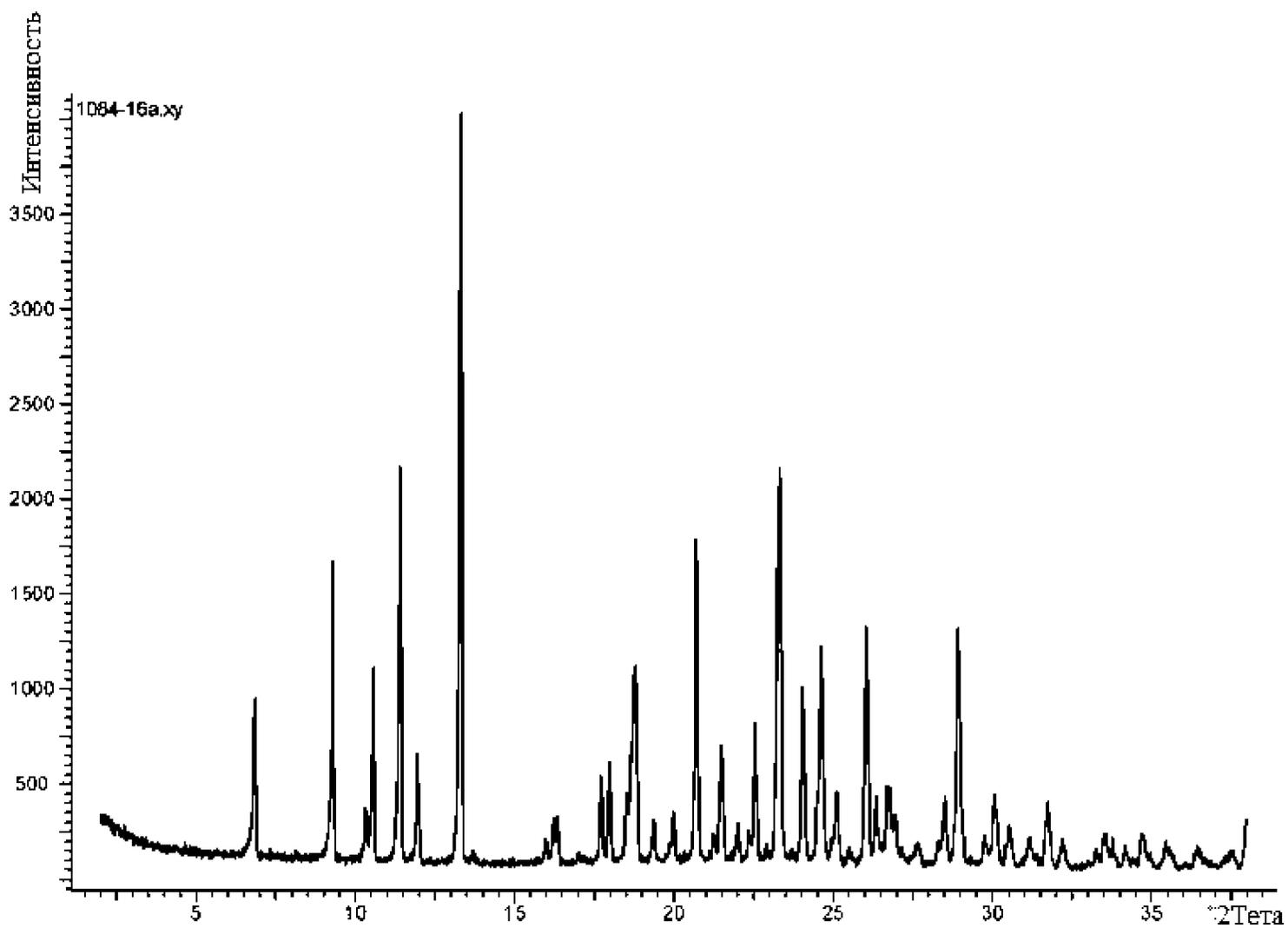
(XII),

которому, в свою очередь, позволяют реагировать с N-бромсукцинимидом с образованием соединения формулы (IX),



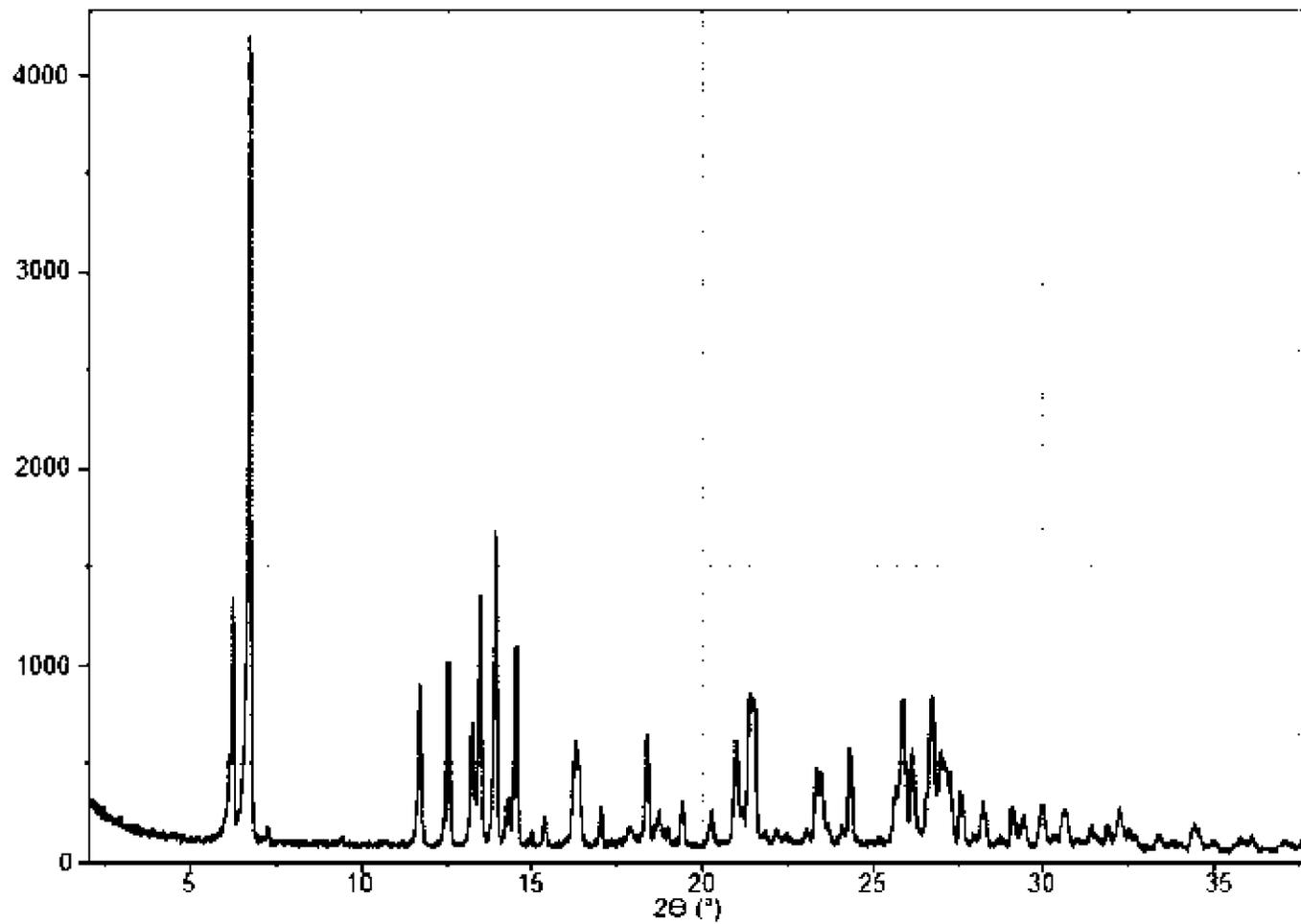
(IX),

которому позволяют реагировать с металлорганическими реагентами, предпочтительно с метилмагния бромидом и бутиллитием, в дополнение к параформальдегиду, с образованием соединения формулы (IV).



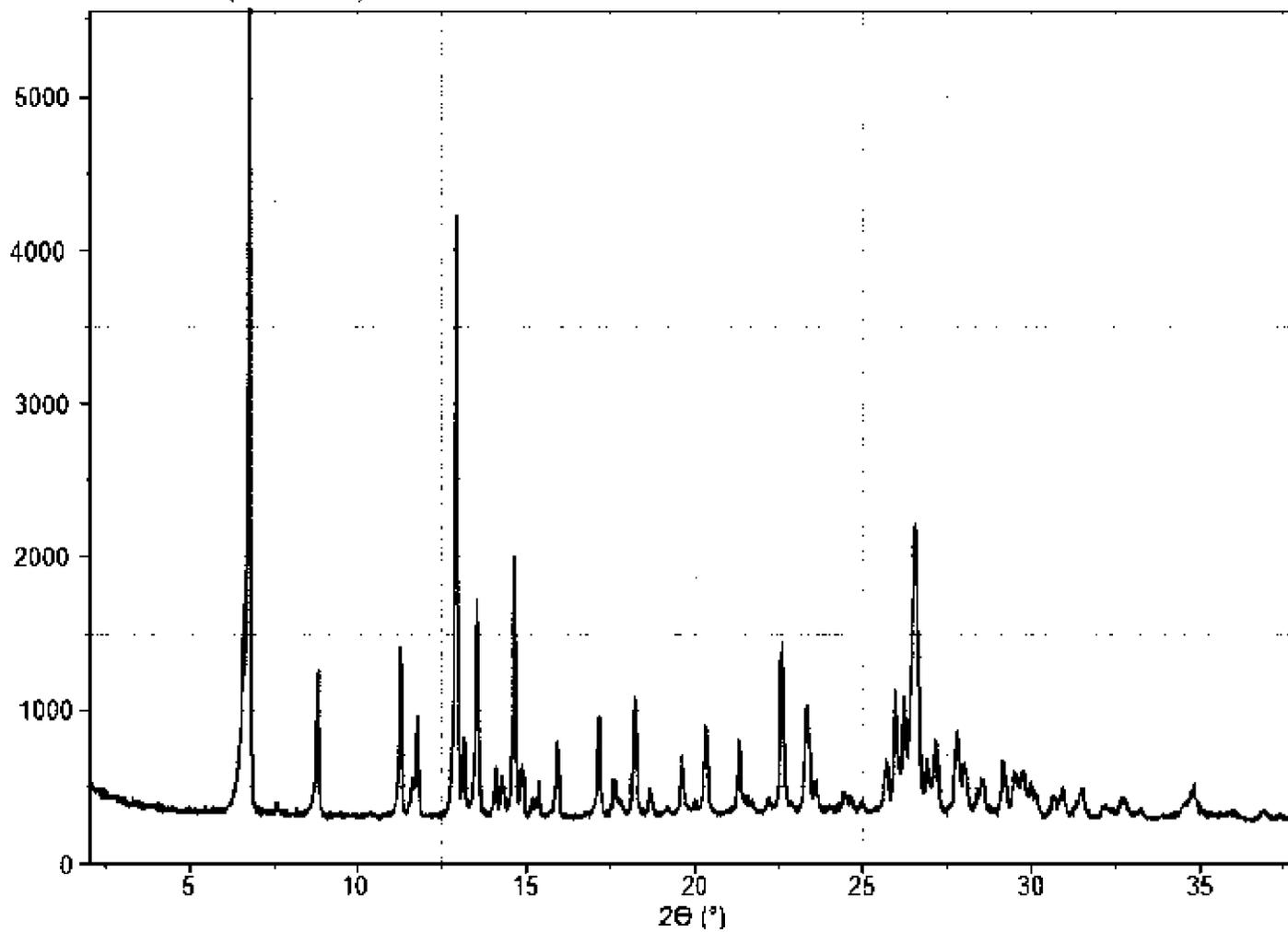
Фиг. 1. Рентгеновская порошковая дифрактограмма моногидрата (А)

Интенсивность (отсчеты)



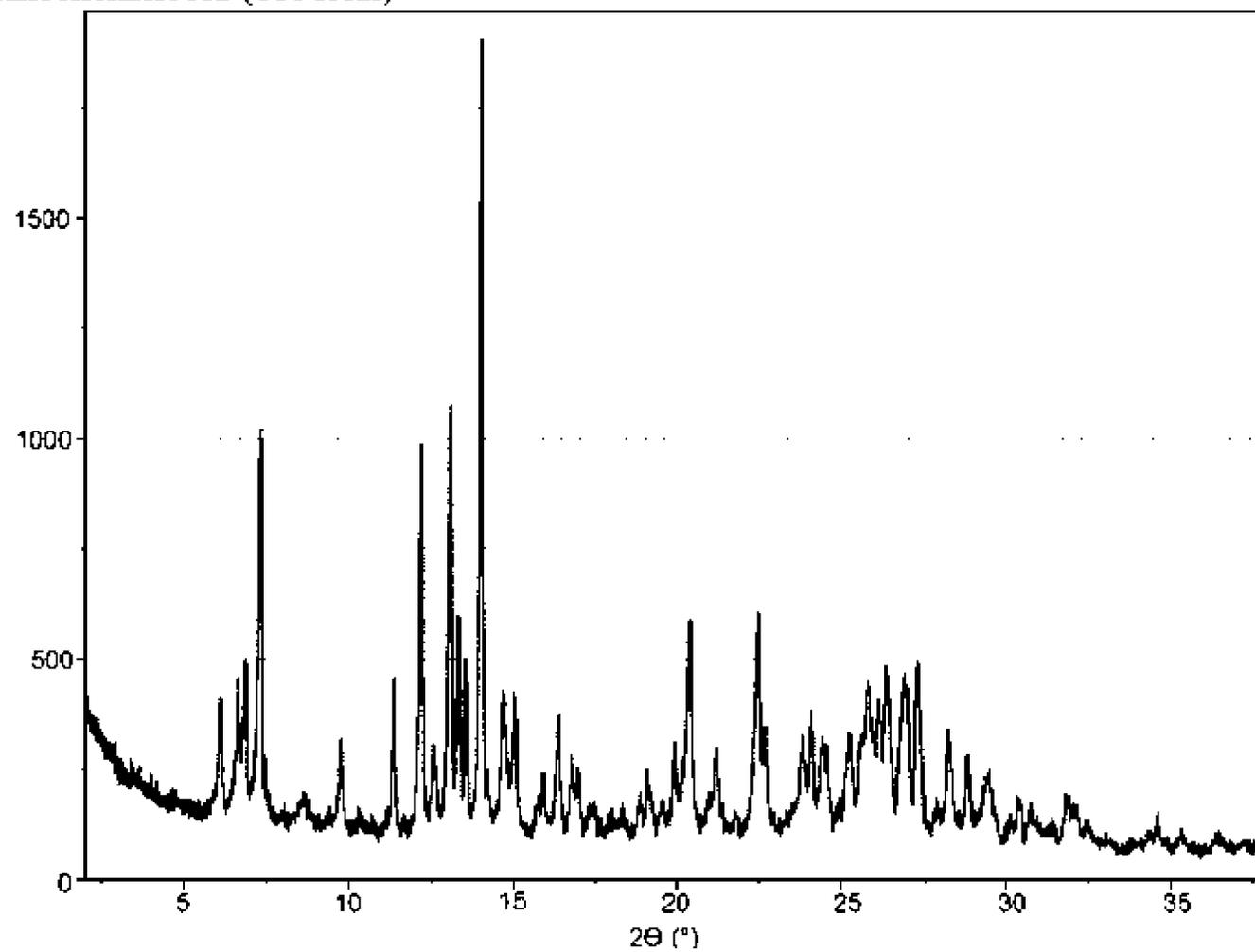
Фиг.2

Интенсивность (отсчеты)



Фиг.3

Интенсивность (отсчеты)



Фиг.4