

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192983 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.03

(51) Int. Cl. C07D 249/08 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.05.01

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ХРО1 И ПРОМЕЖУТОЧНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПОЛУЧЕНИИ ИНГИБИТОРОВ ХРО1

(31) 62/841,649

(32) 2019.05.01

(33) US

(86) PCT/US2020/031124

(87) WO 2020/223678 2020.11.05

(71) Заявитель:
КАРИОФАРМ ТЕРАПЕВТИКС ИНК.
(US)

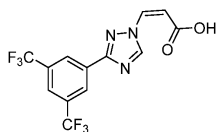
(72) Изобретатель:

Аустад Брайан Клинтон (US), Рое
Дэвид Дж. (CA)

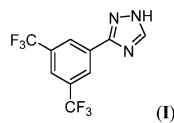
(74) Представитель:

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В.,
Джермакян Р.В., Парамонова К.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю. (RU)

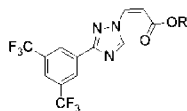
(57) Изобретение предоставляет улучшенный способ получения (Z)-3-(3-(3,5-бис-(трифторметил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)акриловой кислоты (называемое соединением структурной формулы III), которая является полезным ключевым промежуточным соединением для синтеза селинекса ((Z)-3-(3-(3,5-бис-(трифторметил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N'-(пиазин-2-ил)акрилогидразид). Способ включает проведение реакции соединения структурной формулы I (описанного в данном документе) с соединением структурной формулы II (описанным в данном документе) в присутствии катализатора, органического основания и содержащего эфирную группу растворителя. Последующий гидролиз образованного соединения структурной формулы IIIa (описанного в данном документе) проводят без выделения соединения структурной формулы IIIa с обеспечением соединения структурной формулы III с высоким выходом и стереоселективностью.



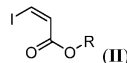
(III)



(I)



(IIIa)



(II)

A1

202192983

202192983

A1

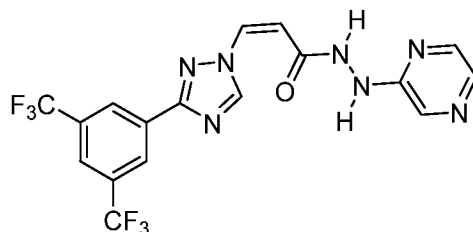
СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ХРО1 И ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПОЛУЧЕНИИ ИНГИБИТОРОВ ХРО1

РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/841649, поданной 1 мая 2019 года. Полное содержание идей вышеупомянутых заявок включено в данный документ посредством ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Селинексор представляет собой селективный ингибитор ядерного экспорта, применяемый в лечении и/или предупреждении физиологических состояний, ассоциированных с активностью CRM1/XPO1. Селинексор представлен следующей структурной формулой:



[0003] Синтез селинексора был впервые описан в WO2013019548A1 компанией Karyopharm Therapeutics Inc. Хотя описанные в нем способы синтеза были успешными для получения небольших количеств селинексора, они страдали от необходимости в нескольких стадиях очистки (хроматография и кристаллизация) для получения селинексора с требуемым высоким содержанием Z-изомера. Хотя они хорошо подходят для предполагаемых масштабов, эти стадии очистки делают способ, раскрытый в настоящей заявке, неэффективным для целей коммерческого производства.

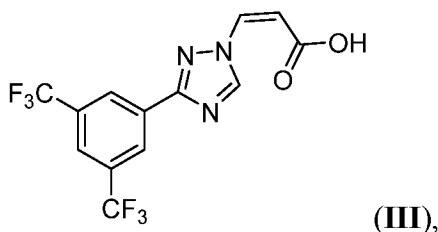
[0004] Улучшенный синтез селинексора из его предпоследнего промежуточного соединения (представленного структурной формулой **III** ниже) описан в WO2016025904A1, автором которого также является Karyopharm Therapeutics Inc. Хотя проблемы, связанные с конечной стадией синтеза, на которой промежуточное соединение **III** превращают в селинексор, решены, способы получения промежуточного соединения **III** не представлены.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Существует потребность в эффективных способах изготовления, подходящих для получения селинексора и его промежуточных соединений в коммерчески значимых масштабах.

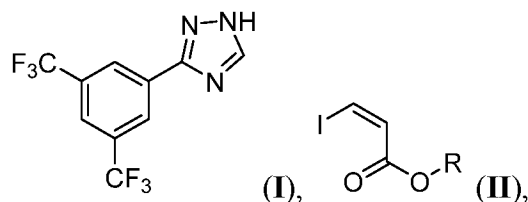
[0006] Целью настоящего изобретения является создание новых эффективных способов получения промежуточных соединений (например, соединения, представленного структурной формулой **(III)**), пригодных в синтезе селинексора. Данные способы решают проблемы, связанные с синтезом селинексора из предшествующего уровня техники.

[0007] Настоящее изобретение относится к способу получения соединения, представленного структурной формулой **(III)**,

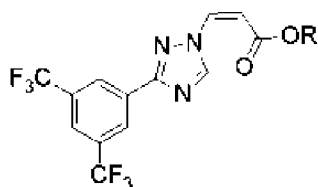


при этом способ включает

проведение реакции соединения, представленного структурной формулой **(I)**, с соединением, представленным структурной формулой **(II)**,



в присутствии катализатора, органического основания и содержащего эфирную группу растворителя в условиях, подходящих для получения соединения, представленного структурной формулой **(IIIa)**,



(IIIa); и

без выделения проведение реакции соединения, представленного структурной формулой **(IIIa)**, с неорганическим основанием в присутствии изопропилового спирта (IPA) в условиях, подходящих для получения соединения, представленного структурной формулой **(III)**; и

выделение соединения, представленного структурной формулой **(III)**,

где R представляет собой C₂-C₅алкил, C₆-C₁₈арил, 5-18-членный гетероарил, C₃-C₁₂циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно и независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, CN,

ОН, С₁-С₃алкила, С₁-С₃галогеналкила, -NO₂, -NH₂, -NH(С₁-С₃алкил), -N(С₁-С₃алкил)₂ и С₁-С₃алкокси.

[0008] Как описано в примерах ниже в данном документе, использование комбинации катализатора, органического основания, содержащего эфирную группу растворителя неорганического основания и катализатора фазового переноса в способах синтеза соединения, представленного структурной формулой **III**, неожиданно привело к преимущественно высокому выходу и превосходной стереоселективности, при этом с исключением стадии выделения промежуточного соединения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0009] Вышеизложенное будет очевидно из нижеследующего более подробного описания иллюстративных вариантов осуществления изобретения, как проиллюстрировано на прилагаемых графических материалах, на которых одинаковые ссылочные позиции относятся к одним и тем же частям на разных видах. Графические материалы не обязательно выполнены в масштабе, вместо этого акцент сделан на иллюстрации вариантов осуществления настоящего изобретения.

[0010] На фиг. 1 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы А селинексора, как описано в патенте США № 10519139.

[0011] На фиг. 2 представлена дифрактограмма XRPD сольвата селинексора в ацетонитриле, как описано в патенте США № 10519139.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] Новые признаки настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после изучения следующего подробного описания настоящего изобретения. Однако следует понимать, что подробное описание изобретения и представленные конкретные примеры, указывая на определенные варианты осуществления настоящего изобретения, предоставлены только для иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в рамках сути и объема настоящего изобретения станут очевидны для специалистов в данной области техники из подробного описания изобретения и формулы изобретения, которые представлены ниже.

Определения

[0013] Соединения по настоящему изобретению включают соединения, которые в общем описаны выше, и дополнительно проиллюстрированы на примерах классов, подклассов и функциональных групп, раскрытых в данном документе. Как используется в

данном документе, следующие определения следует применять, если не указано иное. Для целей настоящего изобретения химические элементы определены в соответствии с Периодической таблицей элементов, версии CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и в "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых тем самым включено с помощью ссылки.

[0014] Если в пределах данного описания конкретно не указано иное, то используемая в данном описании номенклатура в общем следует правилам и примерам, приведенным в Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H, Pergamon Press, Oxford, 1979, которая включена в данный документ посредством ссылки с целью проиллюстрировать типичные названия химических структур и правила присвоения названия химическим структурам. Необязательно название соединения можно получить путем использования программ для присвоения названия химическим соединениям: ACD/ChemSketch, Version 5.09/September 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canada.

[0015] "Алкил" означает насыщенный алифатический одновалентный углеводородный радикал с разветвленной или прямой цепью, содержащий, например, от 1 до 16 атомов углерода. Например, "(C₁-C₆)алкил" означает радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода в линейном или разветвленном расположении. "(C₁-C₆)алкил" включает метил, этил, пропил, бутил, пентил и гексил. В одном аспекте алкильная группа содержит 2-5 атомов углерода.

[0016] "Алкан" означает молекулу углеводорода, состоящую из алкильного радикала, как определено выше, связанного с водородом.

[0017] "Циклоалкил" означает насыщенный алифатический циклический углеводородный радикал, например, содержащий 3-12 атомов углерода. Он может быть моноциклическим или полициклическим (например, конденсированным, мостиковым или спиро-). Например, моноциклический (C₃-C₈)циклоалкил означает радикал, содержащий от 3 до 8 атомов углерода, расположенных в моноциклическом кольце. Моноциклический (C₃-C₈)циклоалкил включает без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктан.

[0018] "Циклоалкан" означает молекулу углеводорода, состоящую из циклоалкильного радикала, определенного выше, связанного с водородом.

[0019] "Гетероциклоалкил" означает насыщенное кольцо, содержащее, например, от 3 до 12 членов и содержащее атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, которые могут быть

одинаковыми или разными, выбранными из N, O или S и необязательно содержащее одну или несколько двойных связей. Он может быть моноциклическим или полициклическим (например, конденсированным, мостиковым или спиро-).

[0020] "Галогеналкил" относится к линейным алкильным группам с прямой или разветвленной цепью, определенным выше, в которых атомы водорода могут быть частично или полностью замещены атомами галогена и включают моно-, поли- и пергалогеналкильные группы, где атомы галогена независимо выбраны из фтора, хлора и брома.

[0021] "Гетероарил" означает одновалентный гетероароматический моноциклический или полициклический кольцевой радикал. Гетероарильные кольца могут содержать 5-18 членов и содержать атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. Они могут быть моно- или полициклическими и включать без ограничения фуран, тиофен, пиррол, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,5-тиадиазол, 1,2,5-тиадиазол-1-оксид, 1,2,5-тиадиазол-1,1-диоксид, 1,3,4-тиадиазол, пиридин, пиридин-N-оксид, пиазин, пиримидин, пиридазин, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин, тетразол, индолизин, индол, изоиндол, бензо[b]фуран, бензо[b]тиофен, индазол, бензимидазол, бензтиазол, пурин, 4H-хинолизин, хинолин, изохинолин, циннолин, фталазин, хиназолин, хиноксалин, 1,8-нафтиридин и птеридин.

[0022] "Алкокси" означает алкильный радикал, определенный выше, присоединенный через связывающий атом кислорода. "(C₁-C₃)-алкокси" включает метокси, этокси, пропокси и изопропокси.

[0023] "Арил" означает ароматическую моноциклическую или полициклическую углеводородную кольцевую систему, содержащую, например, 6-18 атомов углерода. Арильные системы включают без ограничения фенил, нафталинил, флуоренил, инденил, азуленил и антраценил.

[0024] "Арен" означает молекулу углеводорода, состоящую из арильного радикала, связанного с водородом.

[0025] В определение радикалов, определенных выше, также включены те радикалы, которые необязательно замещены по атомам углерода или азота, если это допускается валентностью. Подходящие заместители включают без ограничения галоген, CN, OH, C₁-C₃алкил, C₁-C₃галогеналкил, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₃алкил), -N(C₁-C₃алкил)₂ и C₁-C₃алкокси.

[0026] Используемый в данном документе термин "галоген" относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

[0027] Используемый в данном документе термин "углеводородный растворитель" означает алкан, циклоалкан или арен, содержащий 5-12 атомов углерода.

[0028] "Катализатор" означает любое соединение, которое способно модифицировать, особенно за счет увеличения, скорость химической реакции, в которой он участвует, и которое регенерируется в конце реакции. Примеры катализаторов, подходящих для настоящей заявки, включают без ограничения 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) и 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (MTBD), 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (TBD) и хинуклидин.

[0029] Используемый в данном документе термин "органическое основание" относится к органическому соединению, способному принимать протон, образовывать гидроксильный ион в водном растворе или отдавать электронную пару. Примеры органических оснований включают без ограничения азотсодержащие соединения, такие как Et₃N, диизопропилэтиламин (DIPEA), пиперидин, пиридин, 4-диметиламинопиридин (DMAP), N-метилморфолин, диметиланилин, имидазол, 1-метилпиридин, 2-метилпиридин, 3-метилпиридин, 3,5-диметилпиридин, 2,4-диметилпиридин, 2,6-диметилпиридин и 2,4,6-триметилпиридин.

[0030] Используемый в данном документе термин "неорганическое основание" относится к неорганическому соединению, способному принимать протон, образовывать гидроксильную группу в водной среде или отдавать электронную пару. Примеры неорганических оснований включают без ограничения гидроксиды металлов, такие как LiOH, NaOH, KOH, CsOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂ и Ba(OH)₂.

[0031] Используемый в данном документе термин "содержащий эфирную группу растворитель" относится к органическому соединению, которое является жидким в условиях окружающей среды и которое содержит фрагмент R'-O-R'', где каждый из R' и R'' независимо выбран из линейных или разветвленных алкилов или циклоалкилов, и при этом R' и R'' могут образовывать 5-6-членный цикл вместе с атомом кислорода, к которому они присоединены. Примеры содержащих эфирную группу растворителей включают без ограничения 2-метилтетрагидрофуран (MeTHF), диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), тетрагидрофуран (THF), 2,5-диметилтетрагидрофуран (DiMeTHF), диметоксиэтан (DME) и цикlopентилметиловый эфир (CPME).

[0032] Следует понимать, что заместители и схемы замещения в соединениях по настоящему изобретению могут быть выбраны специалистом средней квалификации в данной области техники для получения соединений, которые химически стабильны и которые можно легко синтезировать с помощью методик, известных из уровня техники, а

также способов, приведенных ниже. В целом, термин "замещенный", независимо от того, предшествует ли ему термин "необязательно" или нет, означает, что один или несколько атомов водорода в указанном фрагменте замещены подходящим заместителем. Если не указано иное, "необязательно замещенная группа" может содержать подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и, если более чем одно положение в любой указанной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, данный заместитель может быть либо одинаковым, либо отличаться в каждом положении. В качестве альтернативы, "необязательно замещенная группа" может быть незамещенной.

[0033] Комбинации заместителей, предусмотренные в настоящем изобретении, являются предпочтительно такими, которые в результате приводят к образованию стабильных или возможных с точки зрения химического синтеза соединений. Если сам по себе заместитель замещен более чем одной группой, то следует понимать, что данные несколько групп могут находиться при одном атоме углерода или при разных атомах углерода, при условии что образуется стабильная возможная с точки зрения химического синтеза структура. Термин "стабильный", как используется в данном документе, относится к соединениям, которые фактически не изменяются при воздействии условий для их получения, выявления и согласно определенным вариантам осуществления их выделения, очистки и применения для одной или нескольких целей, раскрытых в данном документе.

[0034] Если не указано иное, то структуры, изображенные в данном документе, также предусматривают включение всех изомерных (например, энантиомерных, диастереомерных и геометрических (или конформационных)) форм этих структур; например, R- и S-конфигурации для каждого центра асимметрии, Z- и E-изомеры по двойной связи. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомерных, диастереомерных и геометрических (или конформационных) форм по настоящему изобретению включены в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по настоящему изобретению включены в объем настоящего изобретения.

[0035] Кроме того, если не указано иное, то структуры, изображенные в данном документе, также подразумевают включение соединений, которые отличаются только наличием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, полученные путем замены водорода дейтерием или тритием, или углерода углеродом с обогащением ^{13}C или ^{14}C , включены в объем настоящего изобретения. Такие соединения являются пригодными, например, в качестве аналитических средств, в качестве зондов в

биологических анализах или в качестве терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением.

[0036] Термин "стереоизомеры" представляет собой обобщающий термин для всех изомеров отдельной молекулы, которые отличаются только ориентацией их атомов в пространстве. Он включает зеркальные изомеры (энантиомеры), геометрические (цис/транс) изомеры и изомеры соединений с более чем одним хиральным центром, которые не являются зеркальным отражением друг друга (диастереомеры).

[0037] При введении раскрытых в данном документе элементов формы единственного и множественного числа означают один или несколько элементов. Термины "содержащий", "имеющий" и "включающий" предусмотрены в качестве неограничивающих и означают, что могут быть дополнительные элементы, отличающиеся от перечисленных элементов.

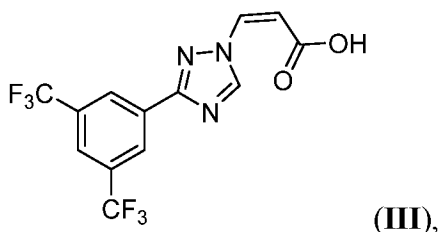
Сокращения

водн.	Водный
CPME	Циклопентилметилловый эфир
DABCO	1,4-Диазабицикло[2.2.2]октан
DD	Дистиллированный, деионизированный
DIEA	N,N-Диизопропилэтиламин
DMF	Диметилформамид
EA или EtOAc	Этилацетат
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
EtOH	Этанол
Et	Этил
экв.	эквивалент(-ы)
ч.	час(-ы)
HCl	Хлористоводородная кислота
IPA	2-Пропанол
KOH	Гидроксид калия
LCMS	Жидкостная хроматография/Масс-спектрометрия
LiOH	Гидроксид лития
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир

мин.	Минуты
Me	Метил
MeTHF	2-Метилтетрагидрофуран
NaOH	Гидроксид натрия
NaCl	Хлорид натрия
NMT	Не более чем
NLT	Не менее чем
ND	Не обнаружен
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
орг.	Органический
К. Т., кт, к.т.	Комнатная температура
THF	Тетрагидрофуран
Темп.	Температура
UPLC или UHPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
вес. %	эквиваленты по весу

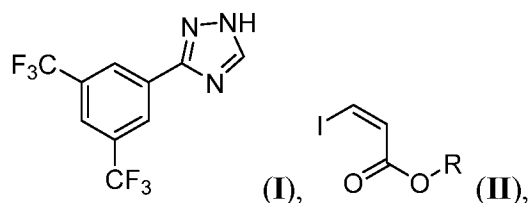
Способы по настоящему изобретению

[0038] В первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, представленного структурной формулой **III**,

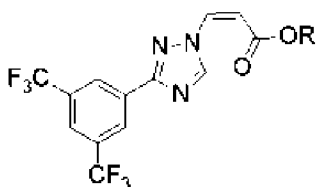


при этом способ включает

проведение реакции соединения, представленного структурной формулой **(I)**, с соединением, представленным структурной формулой **(II)**,



в присутствии катализатора, органического основания и содержащего эфирную группу растворителя в условиях, подходящих для получения соединения, представленного структурной формулой **(IIIa)**,



(IIIa); и

без выделения проведение реакции соединения, представленного структурной формулой (IIIa), с неорганическим основанием в присутствии изопропилового спирта (IPA) в условиях, подходящих для получения соединения, представленного структурной формулой (III); и

выделение соединения, представленного структурной формулой (III),

где R представляет собой C₂-C₅алкил, C₆-C₁₈арил, 5-18-членный гетероарил, C₃-C₁₂циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно и независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, CN, OH, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₃алкил), -N(C₁-C₃алкил)₂ и C₁-C₃алкокси.

[0039] В первом аспекте первого варианта осуществления R представляет собой C₂-C₅алкил или C₆-C₁₈арил. Например, R представляет собой C₂-C₅алкил, например, R представляет собой изопропил. В качестве альтернативы R представляет собой фенил.

[0040] Во втором аспекте первого варианта осуществления катализатор присутствует в количестве от 0,05 до 0,2 молярных эквивалентов в пересчете на количество соединения, представленного структурной формулой I. Например, катализатор присутствует в количестве 0,1 молярного эквивалента в пересчете на количество соединения, представленного структурной формулой I. Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении первого аспекта первого варианта осуществления.

[0041] В третьем аспекте первого варианта осуществления катализатор выбран из группы, состоящей из 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена и 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена. Например, катализатор представляет собой DABCO. Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении первого и второго аспектов первого варианта осуществления.

[0042] В четвертом аспекте первого варианта осуществления органическое основание присутствует в количестве от 0,5 до 2 молярных эквивалентов в пересчете на количество соединения, представленного структурной формулой I, например, органическое

основание присутствует в количестве 1,0 молярный эквивалент в пересчете на количество соединения, представленного структурной формулой **I**. Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с первого по третий первого варианта осуществления.

[0043] В пятом аспекте первого варианта осуществления органическое основание выбрано из группы, состоящей из DIPEA, Et₃N, пиперидина, пиридина и 4-(диметиламино)пиридина, например, органическое основание представляет собой DIPEA. Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с первого по четвертый первого варианта осуществления.

[0044] В шестом аспекте первого варианта осуществления содержащий эфирную группу растворитель выбран из группы, состоящей из MeTHF, CPME и MTBE. Например, содержащий эфирную группу растворитель представляет собой MeTHF. Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с первого по пятый первого варианта осуществления.

[0045] В седьмом аспекте первого варианта осуществления соединение структурной формулы **II** присутствует в количестве от 1,0 до 1,5 молярных эквивалентов в пересчете на количество соединения структурной формулы **I**. Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с первого по шестой первого варианта осуществления.

[0046] В восьмом аспекте первого варианта осуществления неорганическое основание представляет собой КОН или NaOH. Например, неорганическое основание представляет собой КОН. Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с первого по седьмой первого варианта осуществления.

[0047] В девятом аспекте первого варианта осуществления настоящее изобретение относится к способу, где условия, подходящие для получения соединения, представленного структурной формулой **IIIa**, включают проведение реакции соединения, представленного структурной формулой **I**, с соединением, представленным структурной формулой **II**, при температуре от приблизительно 5°C до приблизительно 55°C, как например от приблизительно 10°C до приблизительно 40°C, как например от приблизительно 10°C до приблизительно 30°C (например,). Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с первого по восьмой первого варианта осуществления.

[0048] В десятом аспекте первого варианта осуществления условия, подходящие для получения соединения, представленного структурной формулой **IIIa**, включают проведение реакции соединения, представленного структурной формулой **I**, с соединением, представленным структурной формулой **II**, в течение периода времени от приблизительно 5 часов до приблизительно 30 часов, как например от приблизительно 10 часов до приблизительно 30 часов, как например). Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с первого по девятый первого варианта осуществления.

[0049] В одиннадцатом аспекте первого варианта осуществления условия, подходящие для получения соединения, представленного структурной формулой **III**, включают проведение реакции соединения, представленного структурной формулой **IIIa**, с неорганическим основанием при температуре от приблизительно 5°C до приблизительно 55°C, как например от приблизительно 10°C до приблизительно 40°C, как например от приблизительно 10°C до приблизительно 30°C (например,). Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с первого по десятый первого варианта осуществления.

[0050] В двенадцатом аспекте первого варианта осуществления условия, подходящие для получения соединения, представленного структурной формулой **III**, включают проведение реакции соединения, представленного структурной формулой **IIIa**, с неорганическим основанием в течение периода времени от приблизительно 1 часа до приблизительно 20 часов, как например от приблизительно 1 часа до приблизительно 10 часов (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10), как например от приблизительно 2 часов до приблизительно 4 часов. Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с первого по одиннадцатый первого варианта осуществления.

[0051] В тринадцатом аспекте первого варианта осуществления настоящее изобретение относится к способу, дополнительно включающему выделение соединения, представленного структурной формулой **III**, из реакционной смеси. Например, настоящее изобретение относится к способу, где выделение соединения, представленного структурной формулой **III**, включает

- (i) добавление воды и HCl к реакционной смеси, содержащей соединение, представленное структурной формулой **III**, с образованием таким образом водной фазы и органической фазы;
- (ii) разделение, необязательно концентрирование органической фазы с образованием таким образом конечной органической фазы;

(iii) добавление растворителя на основе C₅-C₁₂углеводорода к конечной органической фазе с образованием таким образом осадка соединения, представленного структурной формулой **III**; и

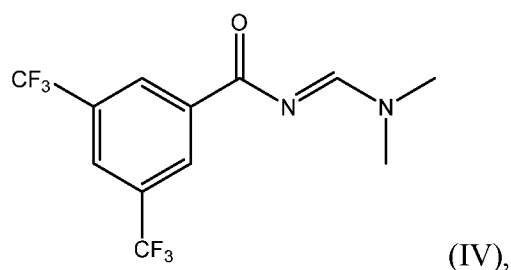
(iv) выделение осадка соединения, представленного структурной формулой **III**. Например, осадок выделяют центрифугированием или фильтрованием. Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с первого по двенадцатый первого варианта осуществления.

[0052] В четырнадцатом аспекте первого варианта осуществления растворитель на основе C₅-C₁₂углеводорода представляет собой гептан. Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с первого по тринадцатый первого варианта осуществления.

[0053] В пятнадцатом аспекте первого варианта осуществления растворитель на основе C₅-C₁₂углеводорода представляет собой изоктан. Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с первого по тринадцатый первого варианта осуществления.

[0054] В шестнадцатом аспекте первого варианта осуществления катализатор и органическое основание присутствуют в суммарном количестве менее 1 молярного эквивалента соединения, представленного структурной формулой **II**. Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с первого по пятнадцатый первого варианта осуществления.

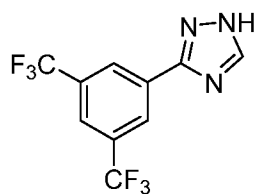
[0055] Во втором иллюстративном варианте осуществления настоящее изобретение представляет собой способ, описанный выше в данном документе в отношении первого иллюстративного варианта осуществления и его аспектов с 1-го по 16-й, дополнительно включающий проведение реакции соединения, представленного структурной формулой (IV),



с гидразином, представленным структурной формулой (V),

H₂NNH₂ (V),

в условиях, подходящих для получения соединения, представленного структурной формулой (I),



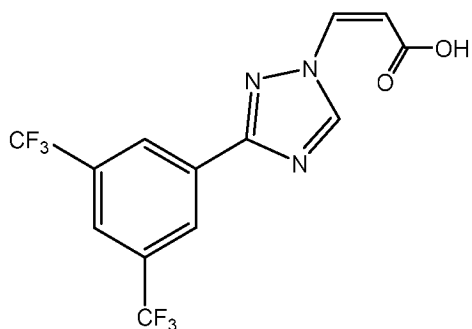
(I); и

выделение соединения, представленного структурной формулой (I).

[0056] В первом аспекте второго иллюстративного варианта осуществления проведение реакции соединения, представленного структурной формулой (IV), с гидразином, представленным структурной формулой (V), проводят в присутствии органической кислоты, например муравьиной кислоты, уксусной кислоты или пропионовой кислоты. В одном примере органическая кислота представляет собой уксусную кислоту. Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с 1-го по 16-й первого варианта осуществления.

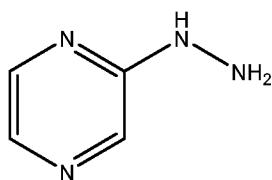
[0057] Во втором аспекте второго иллюстративного варианта осуществления условия, подходящие для получения соединения, представленного структурной формулой (I), включают проведение реакции соединения, представленного структурной формулой (IV), с гидразином, представленным структурной формулой (V), при температуре от 50°C до 60°C. Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с 1-го по 16-й первого варианта осуществления и 1-го второго иллюстративного варианта осуществления.

[0058] В третьем иллюстративном варианте осуществления настоящее изобретение представляет собой способ, описанный выше в данном документе в отношении первого иллюстративного варианта осуществления и его аспектов с 1-го по 16-й, дополнительно включающий проведение реакции соединения, представленного структурной формулой (III),



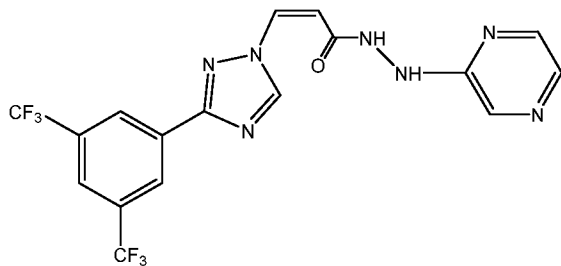
(III),

с гидразином, представленным структурной формулой (VI),



(VI),

в присутствии полярного растворителя, второго органического основания и средства, способствующего реакции сочетания, в условиях, подходящих для получения соединения, представленного структурной формулой (VII),



(VII);

замену полярного растворителя ацетонитрилом (ACN) и обеспечение кристаллизации соединения, представленного структурной формулой (VII), из ACN в виде кристаллической формы D.

[0059] В первом аспекте третьего иллюстративного варианта осуществления второе органическое основание выбрано из группы, состоящей из DIPEA, Et_3N , пиперидина, пиридина и 4-(диметиламино)пиридина. Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с 1-го по 16-й первого варианта осуществления и 1-го и 2-го аспектов второго иллюстративного варианта осуществления.

[0060] Во втором аспекте третьего иллюстративного варианта осуществления второе органическое основание представляет собой DIPEA. Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с 1-го по 16-й первого варианта осуществления, 1-го и 2-го аспектов второго иллюстративного варианта осуществления и 1-го аспекта третьего иллюстративного варианта осуществления.

[0061] В третьем аспекте третьего иллюстративного варианта осуществления полярный растворитель выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 спирта, MeTHF, CPME и MTBE, например MeTHF. Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с 1-го по 16-й первого варианта осуществления, 1-го и 2-го аспектов второго иллюстративного варианта осуществления и аспектов с 1-го по 2-й третьего иллюстративного варианта осуществления.

[0062] В 4-м аспекте третьего иллюстративного варианта осуществления средство, способствующее реакции сочетания, выбрано из группы, состоящей из пропилфосфонового ангидрида (T3P), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC). Например, средство, способствующее реакции сочетания, представляет собой T3P. Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с 1-го по 16-й первого варианта осуществления, 1-го и 2-го аспектов

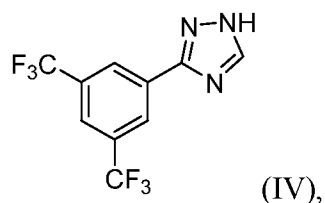
второго иллюстративного варианта осуществления и аспектов с 1-го по 3-й третьего иллюстративного варианта осуществления.

[0063] В 5-м аспекте третьего иллюстративного варианта осуществления условия, подходящие для получения соединения, представленного структурной формулой (VII), включают проведение реакции соединения, представленного структурной формулой (III), с гидразином, представленным структурной формулой (VI), при температуре от -25°C до -15°C . Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с 1-го по 16-й первого варианта осуществления, 1-го и 2-го аспектов второго иллюстративного варианта осуществления и аспектов с 1-го по 4-й третьего иллюстративного варианта осуществления.

[0064] В 6-м аспекте третьего иллюстративного варианта осуществления способ дополнительно включает обеспечение перекристаллизации формы D соединения, представленного структурной формулой (VII), в водном растворе изопропилового спирта (IPA) в условиях, подходящих для получения кристаллической формы A соединения, представленного формулой структурной формулой (VII). Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с 1-го по 16-й первого варианта осуществления, 1-го и 2-го аспектов второго иллюстративного варианта осуществления и аспектов с 1-го по 5-й третьего иллюстративного варианта осуществления.

[0065] В 7-м аспекте третьего иллюстративного варианта осуществления условия, подходящие для получения формы A соединения, представленного структурной формулой (VII), включают растворение формы D в водном растворе IPA с получением таким образом суспензии и выдерживание суспензии при температуре от 38°C до 42°C в течение периода времени от 5 часов до 12 часов. Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с 1-го по 16-й первого варианта осуществления, 1-го и 2-го аспектов второго иллюстративного варианта осуществления и аспектов с 1-го по 6-й третьего иллюстративного варианта осуществления.

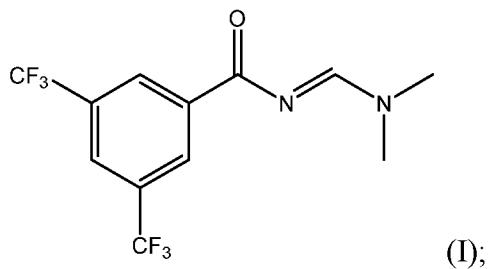
[0066] В четвертом иллюстративном варианте осуществления настоящее изобретение представляет собой способ, описанный выше в данном документе в отношении первого иллюстративного варианта осуществления и его аспектов с 1-го по 16-й, дополнительно включающий проведение реакции соединения, представленного структурной формулой (IV),



с гидразином, представленным структурной формулой (V),

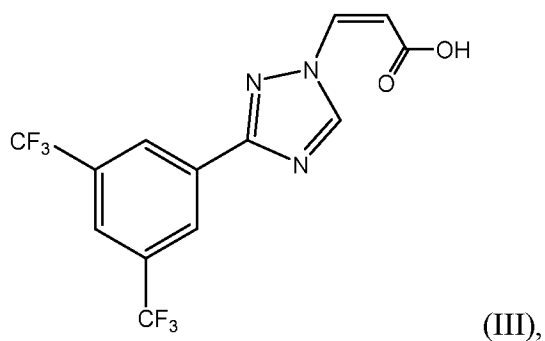


в условиях, подходящих для получения соединения, представленного структурной формулой (I),

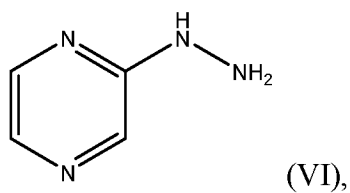


выделение соединения, представленного структурной формулой (I);

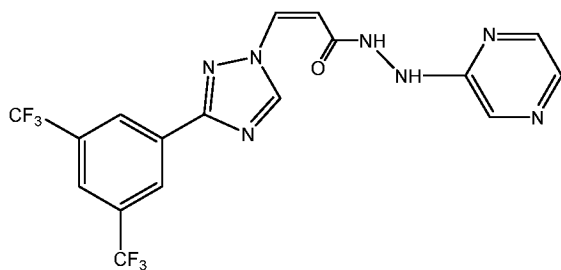
получение соединения формулы (III) в соответствии со способом, описанным в данном документе (первый вариант осуществления и все его аспекты), и проведение реакции соединения, представленного структурной формулой (III),



с гидразином, представленным структурной формулой (VI),



в присутствии полярного растворителя, второго органического основания и средства, способствующего реакции сочетания, в условиях, подходящих для получения соединения, представленного структурной формулой (VII),



(VII);

замену полярного растворителя ацетонитрилом (ACN);
обеспечение кристаллизации соединения, представленного структурной формулой (VII), из ACN в виде кристаллической формы D и обеспечение перекристаллизации формы D соединения, представленного структурной формулой (VII), в водном растворе изопропилового спирта (IPA) в условиях, подходящих для получения кристаллической формы A соединения, представленного структурной формулой (VII). Остальные значения и примерные значения переменных в способе являются такими, как описано выше в отношении аспектов с 1-го по 16-й первого варианта осуществления, 1-го и 2-го аспектов второго иллюстративного варианта осуществления и аспектов с 1-го по 7-й третьего иллюстративного варианта осуществления.

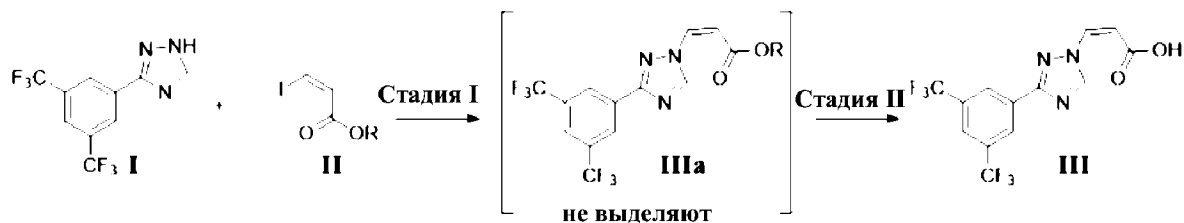
ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ

[0067] Соединения, описанные в следующих примерах, были идентифицированы и проанализированы с помощью UHPLC по сравнению со стандартными соединениями в качестве эталона. Идентичность полиморфных кристаллических форм подтверждали и анализировали с применением XRPD.

[0068] Пример 1. Разработка одnoreакторного способа синтеза соединения, представленного структурной формулой III

[0069] Был разработан одnoreакторный способ синтеза соединения, представленного структурной формулой III, из соединения структурной формулы I, как показано на схеме 1.

[0070] **Схема 1**



[0071] Проведение стадий I и II (схема 1) синтеза соединения, представленного структурной формулой **III**, в одном реакторе за счет устранения необходимости выделения соединения, представленного структурной формулой **IIIa**, являются очень желательными. Проведение стадий I и II в одном реакторе позволяет обеспечить более эффективный способ, за счет более высокого общего выхода, более короткого времени способа и меньшего количества действий с растворителями и реагентами. Как описано ниже, была обнаружена неожиданная и удивительная комбинация нескольких параметров реакции, которая позволила открыть новый и очень преимущественный одnoreакторный способ.

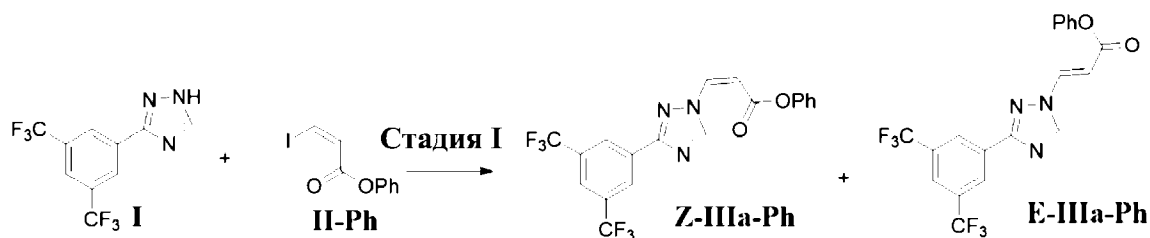
[0072] Как описано ниже, комбинация катализатора, органического основания и содержащего эфирную группу растворителя неожиданно привела к высокой степени превращения и стереоселективности на стадии I схемы 1 (синтез соединения, представленного структурной формулой **IIIa**). Соединение, представленное структурной формулой **IIIa**, подвергали гидролизу без выделения или очистки (стадия II, схема 1). Использование неорганического основания (например, KOH) в качестве реагента для гидролиза и IPA в качестве соразтворителя на стадии II схемы 1 обеспечивает соединение, представленное структурной формулой **III**, с неожиданно высоким выходом и стереоселективностью.

[0073] Раскрытый способ устраняет необходимость выделения промежуточного соединения, представленного структурной формулой **IIIa**.

[0074] Представленные ниже эксперименты показывают разработку одnoreакторного способа, показанного на схеме 1. Для этого эксперимента было выбрано соединение, представленное структурной формулой **II**, несущее R=Ph (соединение **II-Ph**). Схема синтеза представлена на схеме 2. На схеме 2 изображены два изомера соединения, представленного структурной формулой **IIIa** (R=Ph). Как показано на схеме 2, проведение реакции соединения, представленного структурной формулой **I**, с соединением, представленным структурной формулой **II-Ph**, приводит к образованию смеси соединения, представленного структурной формулой **Z-IIIa-Ph**, и соединения, представленного структурной формулой **E-IIIa-Ph**, которые представляют собой цис-изомер и транс-изомер

соединения, представленного структурной формулой **IIIa**, где R представляет собой фенил. Поскольку требуемый изомер представляет собой Z-изомер (соединение, представленное структурной формулой **Z-IIIa-Ph**), усилия были сосредоточены на увеличении соотношения изомеров Z/E при одновременном увеличении общей конверсии реакции на стадии I.

[0075] Схема 2.



1. Влияние количества DABCO на выход стадии I

[0076] Описанные ниже эксперименты продемонстрировали, что каталитическое количество DABCO в присутствии органического основания, такого как DIPEA, обеспечивает соединение, представленное структурной формулой **IIIa**, где R представляет собой фенил, с высокой конверсией и стереоселективностью.

[0077] Исследовали влияние снижения стереохимии DABCO. Селективность на стадии I была улучшена с использованием DMF в качестве растворителя и стехиометрии 2:1 соединения, представленного структурной формулой **II-Ph**, к соединению, представленному структурной формулой **I**, и уменьшением стехиометрии DABCO с 2, сначала до 1,1, затем до 0,1 относительно соединения, представленного структурной формулой **I** (записи 1-3, таблица 1). В частности, уменьшение стехиометрии DABCO до 0,1 привело к соотношению **Z-IIIa-Ph** к **E-IIIa-Ph** приблизительно 99:1.

[0078] Дальнейшее изменение стехиометрии реагента до 1 эквивалента соединения, представленного структурной формулой **II-Ph**, 1,5 эквивалента соединения, представленного структурной формулой **I**, и 1,1 эквивалента DABCO, но снижение температуры сначала до 0°C-5°C и затем до от -25 до -20°C показали два заметных эффекта. Во-первых, селективность на стадии I увеличивалась с понижением температуры (соотношение 83:17 соединения, представленного структурной формулой **Z-IIIa-Ph**, и соединения, представленного структурной формулой **E-IIIa-Ph**, наблюдаемое при 0-5°C, и соотношение 95:5 соединения, представленного структурной формулой **Z-IIIa-Ph**, и соединения, представленного структурной формулой **E-IIIa-Ph**, наблюдаемое при от -20 до -25°C; таблица 1, записи 4-5). Во-вторых, с течением времени наблюдалась изомеризация (записи 4-6, таблица 1).

[0079] Уменьшение количества DABCO до 0,95 экв. в отношении как соединения, представленного структурной формулой **II-Ph**, так и соединения, представленного структурной формулой **I**, показало хорошую селективность и отсутствие изомеризации с течением времени. Это предполагает, что изомеризация по двойной связи может быть эффектом, связанным с избытком свободного DABCO, где свободный DABCO определяется как непротонированный и свободный от избытка йодакрилата. Дальнейший обзор экспериментов (например, записи 4 и 5 по сравнению с позициями 3 и 7, таблица 1) показал, что в случаях, когда общее количество эквивалентов DABCO составляло менее 1 по сравнению с соединением, представленным структурной формулой **II-Ph**, изомеризация соединения, представленного структурной формулой **IIIa**, где R представляет собой фенил, протекает медленнее или даже останавливается. Это наблюдение предполагает, что если DABCO станет нереакционноспособным (либо из-за того, что он присоединен к двойной связи йодакрилата, либо в виде соли йодистоводородной кислоты) и недоступен в виде свободного основания, реакция может быть более активной.

[0080] Также было продемонстрировано, что выход и селективность реакции на стадии I были особенно преимущественно высокими, когда к реакционной смеси добавляли катализатор (например, DABCO) и органическое основание (например, DIPEA), и общее количество эквивалентов катализатора и органического основания составляло менее 1 эквивалента соединения, представленного структурной формулой **II-Ph**.

[0081] В качестве дополнительного преимущества условия реакции в присутствии каталитических количеств DABCO не требовали использования 2 эквивалентов соединения, представленного структурной формулой **II-Ph**, для доведения реакции до завершения. Было обнаружено, что всего 1,2 эквивалента эффективны для обеспечения конверсии 94% (таблица 1, запись 8).

Таблица 1. Краткие результаты скрининговых исследований для реакции на стадии I.

Запись	Темп., (°C)	Экв. I	Экв. II-Ph	Экв. DABCO	Экв. DIPEA	Время ^a	Z-IIIa-Ph, %	E-IIIa-Ph, %	Конв. ^b , %
1	К. т.	1	2	2	0	0 минут 1 ч 3 ч	14 13 14	86 87 86	>99
2	К. т.	1	2	0,1	0	0 минут 1 ч 2 ч	>99 >99 >99	<1 <1 <1	23
3	К. т.	1	2	1,1	0	0 минут	23 23	77 77	94

						1 ч 3 ч	24	76	
4	от 0 до 5	1,5	1	1,1	0	2 минут 45 минут	82,5 15,0	17,5 85	>99
5	от -20 до -25	1,5	1	1,1	0	0 минут 45 минут 4 ч	95 80 50	5 20 50	>95
6	от 0 до 5	1	2	2	0	0 минут 45 минут 2 ч	26,5 16,5 9	73,5 83,5 91	>95
7	К. т.	1	1	0,95	0	0 минут 1 ч	97 97	3 3	64
8	К. т.	1	1,2	0,1	1	0 минут 1 ч	77 78	23 22	94

^aВремя 0 минут соответствует моменту добавления последней капли последнего реагента. ^bКонверсию рассчитывали путем деления молярного количества соединения, представленного структурной формулой **I**, на сумму молярных количеств соединений, представленных структурными формулами **I**, **Z-IIIa-Ph** и **E-IIIa-Ph**.

[0082] Описанные выше эксперименты демонстрируют, что при определенных условиях каталитическое количество DABCO в присутствии органического основания, такого как DIPEA, обеспечивает соединение, представленное структурной формулой **IIIa**, где R представляет собой фенил, с высокой конверсией и стереоселективностью.

2. Влияние растворителя на выход стадии I.

[0083] Были проведены исследования для определения влияния растворителя на степень конверсии и стереоселективность на стадии I, а также на проводимых в одном реакторе стадиях I и II.

[0084] Поскольку DMF не является желательным растворителем для условий гидролиза на стадии II, были исследованы другие растворители для стадии I. Описанные ниже эксперименты показали, что MeTHF является предпочтительным растворителем для стадии I, обеспечивая высокую конверсию и селективность.

[0085] Исследовали влияние полярности растворителя на реакцию на стадии I. Уменьшение полярности растворителя (от DMF к толуолу или MeTHF) обеспечивало улучшенные соотношения соединения, представленного структурной формулой **Z-IIIa-Ph**,

и соединения, представленного структурной формулой **E-IIIa-Ph** (от примерно 80:20 в случае DMF, как показано в таблице 1, запись 8, до 95:5 в случае MeTHF, см. таблицу 2). Уменьшение полярности растворителя снижает скорость как требуемой реакции, так и изомеризации. MeTHF обеспечивает более высокую селективность и сопоставимую активность по сравнению с толуолом (таблица 2, записи 2–4). Высокая конверсия и селективность способа на стадии I с использованием MeTHF и проведение реакции при комнатной температуре обеспечивают возможность использования данного растворителя в качестве носителя в одnoreакторном способе, связывая способ на стадии I с последующей стадией гидролиза, стадией II.

Таблица 2. Краткие результаты скрининговых исследований в отношении растворителя для реакции на стадии I.

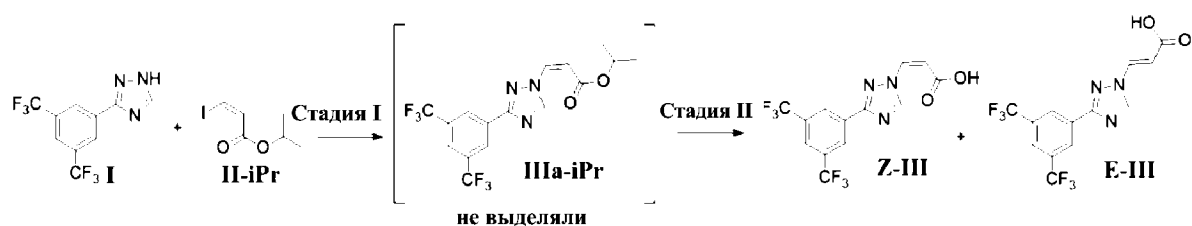
Запись	Растворитель	Экв. I	Экв. II-Ph	Экв. DABCO	Экв. DIPEA	Время	Z-IIIa-Ph, %	E-IIIa-Ph, %	Конв., %
1	PhMe	1,5	1	1,1	0	5 минут 3 ч 20 ч	98 94,8 92,2	2 5,2 7,8	78
2	PhMe	1	1,2	0,1	1	5 минут 20 ч	86,8 81	13,2 19	>95
3	MeTHF	1	1,1	1,1	1,1	5 минут 3 ч 20 ч	95 89,7 43,5	5 10,3 56,5	>95
4	MeTHF	1	1,2	0,1	1	30 минут 20 ч	95,3 91,7	4,7 8,3	90,5 >95
5	MeTHF	1	1,2	0,1	1	30 минут 20 ч	94,3 91,7	5,7 8,3	99 99
6	MeTHF	1	1,2	0,1	1	30 минут 20 ч	94,5 90,6	5,5 9,4	96 >99

[0086] Использование MeTHF в качестве растворителя на стадии I приводит к высокой конверсии и селективности в отношении соединения, представленного структурной формулой **IIIa**. Следовательно, это дает возможность проводить стадию I и стадию II в одном реакторе, тем самым исключая стадию выделения соединения, представленного структурной формулой **IIIa**, и связанные с этим потери материала.

3. Влияние гидроксида металла и соразтворителей на стадии II.

[0087] Ссылаясь на схему 3, стадию II, были проведены эксперименты для определения различных комбинаций неорганических оснований и растворителей. Было определено, что неорганические основания, такие как NaOH и KOH, при использовании в качестве реагента для гидролиза и IPA, при использовании в качестве соразтворителя вместе с MeTHF и водой, обеспечивают соединение структурной формулы **III** с преимущественным выходом и стереоселективностью.

Схема 3.



[0088] Гидроксид лития первоначально выбирали в качестве реагента для гидролиза, поскольку он часто используется в способах гидролиза сложных эфиров из-за оптимальной кинетики реакции, которую он обеспечивает. Гидролиз соединения, представленного структурной формулой **IIIa-iPr**, гидроксидом лития (5 эквивалентов) в MeTHF был относительно медленным в отсутствие IPA или других средств фазового переноса (таблица 3, записи 1-4). Процесс также сопровождался значительной изомеризацией, которая приводила к образованию нежелательного соединения, представленного структурной формулой **E-III**.

[0089] Кроме того, LiOH не является предпочтительным реагентом для фармацевтического применения. Фармацевтические промежуточные соединения и конечные продукты, полученные с использованием LiOH, необходимо тщательно контролировать в отношении уровней Li, поскольку соли Li сами по себе являются фармацевтически активными соединениями. Таким образом, NaOH и KOH были исследованы как альтернативы LiOH (таблица 3, записи 5-12, 17-24).

[0090] IPA был исследован как соразтворитель из-за его способности способствовать протеканию реакции между органической и водной фазами путем придания частичной смешиваемости. Присутствие IPA в качестве соразтворителя значительно улучшило результат процесса гидролиза (таблица 3, записи 13-24).

Таблица 3. Краткие результаты скрининговых экспериментов процесса гидролиза на стадии II.

Запись	Условия гидро	Результаты в отношении гидролиза				
		Время, ч.	Фаза	Ша-iPr, %	Z-III, %	E-III, %
1	LiOH ^a	2	орг.	87,29	4,69	0,34
2			водн.	следовое количество	следовое количество	следовое количество
3		4	орг.	79,59	15,09	0,59
4			водн.	37,32	27,48	1,8
5	NaOH	2	орг.	89,18	1,31	0,23
6			водн.	следовое количество	следовое количество	следовое количество
7		4	орг.	86,77	3,41	0,32
8			водн.	61,11	3,86	0,37
9	KOH	2	орг.	89,99	0,94	0,25
10			водн.	следовое количество	следовое количество	следовое количество
11		4	орг.	90,26	1,50	0,24
12			водн.	следовое количество	следовое количество	следовое количество
13	LiOH, IPA ^b	2	орг.	53,92	42,27	1,28
14			водн.	1,51	89,92	3,21
15		4	орг.	0,26	94,43	4,18
16			водн.	ND	95,44	3,74
17	NaOH, IPA	2	орг.	42,59	53,03	1,51
18			водн.	6,95	77,74	1,90
19		4	орг.	0,55	94,61	3,76
20			водн.	ND	95,92	3,32

21	KOH, IPA	2	орг.	3,67	91,19	3,51
22			водн.	ND	95,92	3,23
23		4	орг.	ND	95,11	3,95
24			водн.	ND	97,03	2,28

^aДобавление 5 экв. гидроксида металла (LiOH, NaOH или KOH) в 5 объемных эквивалентах воды по отношению к объему соединения, представленного структурной формулой I.

^bДобавление 2 объемных эквивалентов IPA по отношению к объему соединения, представленного структурной формулой I.

[0091] В этом эксперименте реакцию на стадии I проводили при следующих условиях.

- Соединение, представленное структурной формулой I (12 г), и DABCO (0,1 экв., 0,48 г) растворяли в MeTHF с последующим добавлением соединения, представленного структурной формулой II-iPr (1,2 экв., 12,3 г) и DIPEA (1,0 экв., 7,4 мл).
- Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч., затем промывали 5 объемными эквивалентами воды (относительно объема соединения, представленного структурной формулой I).
- Отбирали аликвоту (1/6 реакционной смеси) и обрабатывали реагентами в соответствии с условиями гидролиза, указанными в таблице 3.

[0092] Данные в таблице 3 демонстрируют, что по сравнению с LiOH как NaOH, так и KOH обеспечивают улучшенную степень гидролиза соединения, представленного структурной формулой IIIa-iPr, при сохранении низких уровней изомеризации Z/E. Кроме того, данные в таблице 3 показывают, что IPA улучшил как конверсию, так и стереоселективность стадии II на схеме 3.

Пример 2. Синтез соединения, представленного структурной формулой III

[0093] В приведенном ниже примере описан синтез соединения, представленного структурной формулой III, в масштабе 1,0 кг. Соединение, представленное структурной формулой III, синтезируют с выходом 72-75% и чистотой более 99% (UPLC).

- В стеклянный реактор объемом 50 л в атмосфере азота загружали 1,000 кг соединения, представленного структурной формулой I (1 экв.), 40 г DABCO (0,1 экв.) и 2,559 кг MeTHF и смесь перемешивали до растворения.

- К данной смеси добавляли 1,040 кг соединения, представленного соединением структурной формулы II, где R представляет собой изопропильную группу (1,2 экв.), и капельную воронку промывали 0,853 кг MeTHF.
- К данной смеси через капельную воронку добавляли 460 г DIPEA (1,0 экв.) и капельную воронку промывали 0,853 кг MeTHF.
- Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 16 ч., и затем отбирали образец для подтверждения завершения реакции.
- В сосуд при умеренном перемешивании и поддержании температуры от 20 до 25°C добавляли 5,0 кг DD воды и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин.
- Перемешивание прекращали и обеспечивали разделение слоев. Нижний водный слой удаляли и отбрасывали.
- К верхнему органическому слою при умеренном перемешивании и поддержании температуры от 20 до 25°C добавляли 37% раствор из 30 г HCl в 2,975 кг воды и затем 1,18 кг солевого раствора.
- Смесь перемешивали при температуре от 20 до 25°C в течение 20 минут, затем перемешивание прекращали и обеспечивали разделение слоев. Нижнюю водную фазу удаляли и отбрасывали.
- В сосуд при умеренном перемешивании при температуре от 20 до 25°C добавляли 1,57 кг IPA.
- К реакционной смеси при умеренном перемешивании и поддержании температуры от 20 до 25°C добавляли раствор 1,174 кг KOH (5 экв.) в 5,0 кг DD воды.
- Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 3 ч., и затем отбирали образец для подтверждения завершения реакции.
- После завершения реакции к смеси добавляли 5,935 кг солевого раствора при умеренном перемешивании.
- Партию энергично перемешивали при температуре от 20 до 25°C в течение 20 мин. Затем перемешивание прекращали и обеспечивали разделение слоев. Нижний водный слой отделяли и отбрасывали.
- К органическому слою при энергичном перемешивании добавляли 1,998 кг DD воды с последующим перемешиванием в течение 20 мин.
- При энергичном перемешивании pH смеси (нижняя фаза) доводили до целевого значения от 0 до 2 посредством 0,934 кг 5 М раствора HCl (водн.).
- При умеренном перемешивании температуру партии увеличивали до 50-55°C и перемешивание поддерживали в течение 20 мин. Нижний водный слой отделяли и отбрасывали поддерживая температуру при 50-55°C.

- Оставшуюся органическую фазу охлаждали до 0-5°C, затем перегоняли до целевого объема 3 л.
- По завершении перегонки температуру партии увеличивали до 50-55°C и поддерживали в этой точке в течение 1 ч.
- Поддерживая температуру при 50-55°C и при умеренном перемешивании в сосуд добавляли 5,645 кг изооктана в течение минимум 30 минут.
- После добавления изооктана температуру доводили до 20-25°C в течение минимум 60 мин., и затем выдерживали при 20-25°C в течение минимум 1 часа.
- Партию охлаждали до 0-5°C в течение минимум 1 часа, затем выдерживали при этой температуре по меньшей мере 1 ч.
- Партию фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью 2,145 кг изооктана при 0-5°C.
- Отфильтрованный продукт высушивали на фильтре в потоке азота до полного высыхания.
- Выход соединения, представленного структурной формулой **III**, составляет 72-75%, чистота более 99% (UPLC).

Пример 3. Синтез соединения, представленного структурной формулой **III**

[0094] В приведенном ниже примере описан синтез соединения, представленного структурной формулой **III**, в масштабе 100 кг. Соединение, представленное структурной формулой **III**, синтезируют с выходом 75±10% и чистотой более 99,7% (UPLC). В данном примере в виде твердых веществ соединение, представленное структурной формулой **III**, осаждают гептаном, в отличие от примера 2, где в виде твердых веществ соединение, представленное структурной формулой **III**, осаждают изооктаном.

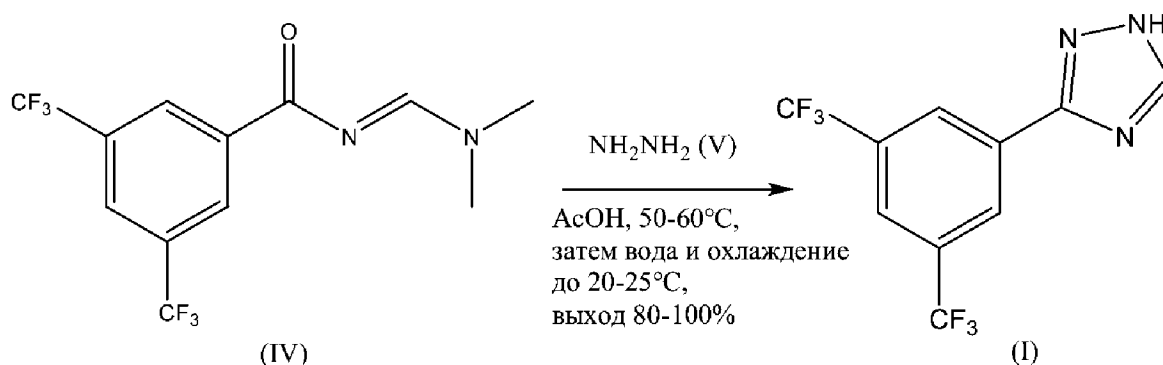
- В чистый инертный эмалированный реактор на 4000 л загружали соединение структурной формулы **I** (1 экв.), DABCO (0,1 экв.) и MeTHF и полученную смесь перемешивали при 15/20°C в атмосфере азота в течение по меньшей мере 15 мин. до растворения.
- Температуру смеси доводили до 10/20°C и добавляли соединение (1,2 экв.), представленное соединением структурной формулы **II**, где R представляет собой изопропильную группу.
- Затем в смесь загружали раствор для промывания с помощью MeTHF. К смеси добавляли DIPEA (1,0 экв.) при 10/20°C (целевая температура 10°C) с последующим промыванием с помощью MeTHF при 10/20°C.

- Полученную реакционную смесь перемешивали при 15°C до подтверждения завершения реакции (по меньшей мере 12 ч.), регулируя скорость перемешивания по мере необходимости для поддержания энергичного перемешивания смеси.
- Реакционную смесь поддерживали при 15°C по меньшей мере 2 ч. при перемешивании.
- К реакционной смеси добавляли воду, поддерживая температуру смеси 10/25°C. Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 15 мин. при 15/20°C, обеспечивали ее разделение и нижнюю первую водную фазу удаляли.
- Оставшуюся органическую фазу переносили в новый сухой и инертный эмалированный реактор на 6000 л с последующим промыванием с помощью MeTHF.
- В чистом, инертном, эмалированном реакторе получали раствор для гашения посредством загрузки воды, хлорида натрия и соляной кислоты и перемешивали в течение по меньшей мере 30 мин. при 15/25°C до растворения.
- Полученный раствор для гашения добавляли во второй реактор, содержащий органическую фазу (реактор объемом 6000 л) и перемешивали в течение по меньшей мере 15 мин. при температуре смеси 15/20°C (экзотермический эффект незначительный или отсутствует).
- Обеспечивали отстаивание смеси еще по меньшей мере 15 мин. при 15/20°C, чтобы обеспечить разделение водного и органического слоев. Водную фазу удаляли, оставляя промежуточную фазу, если таковая имеется, с органической фазой.
- Реактор промывали водой и сушили перед тем, как в него загружали воду и КОН и перемешивали в течение по меньшей мере 30 мин. при 15/25°C.
- К органической фазе в реакторе объемом 6000 л добавляли IPA и смесь перемешивали в течение 5-10 мин. при 15/25°C.
- При 15°C добавляли раствор вода/КОН из третьего реактора, поддерживая температуру второго реактора на уровне 15/25°C (добавление было экзотермическим) к органической фазе с образованием таким образом реакционной смеси.
- Затем реакционную смесь в эмалированном реакторе объемом 6000 л перемешивали в течение по меньшей мере 2 ч. в атмосфере азота при 20/25°C, и затем отбирали образцы. В случае несоответствия содержимое реактора выдерживали при перемешивании в течение по меньшей мере еще 2 ч. в атмосфере азота при 20/25°C с образованием соединения, представленного структурной формулой III. В случае соответствия, реакцию гасили.
- В отдельный реактор добавляли воду и хлорид натрия и перемешивали в течение по меньшей мере 30 мин. при 15/25°C до растворения.

- Раствор хлорида натрия загружали в реакционную смесь и энергично перемешивали в течение по меньшей мере 15 мин. при 15/25°C, и затем оставляли отстаиваться в течение по меньшей мере 15 мин.
- Водную фазу удаляли, оставляя промежуточную фазу, если таковая имеется, и органическую фазу.
- Реактор промывали водой и сушили перед тем, как в него загружали воду и HCl и его содержимое перемешивали в течение по меньшей мере 10 мин. при 20/25°C.
- К органической фазе в реакторе объемом 6000 л добавляли воду при 15/25°C и выдерживали без перемешивания в течение 5-10 мин., после чего записывали общий объем.
- Перемешивание возобновляли и добавляли необходимое количество раствора HCl с получением целевого pH 0,5-2,0 и перемешивали в течение по меньшей мере 10 мин. при 15/25°C.
- Смесь нагревали до 50/55°C до растворения соединения, представленного структурной формулой **III**, перемешивали в течение 10 мин., и затем давали отстояться в течение по меньшей мере 15 мин. (средняя температура массы 50/55°C).
- Водную фазу удаляли, оставляя промежуточную фазу с органическим слоем, и ее отбрасывали.
- Органическую фазу охлаждали в вакууме до 30/40°C и концентрировали до примерно 3 объемных эквивалентов. После завершения процесса концентрирования конечную органическую фазу нагревали до 50/55°C.
- В течение не менее 1 часа 99% гептан добавляли к конечной органической фазе во втором реакторе с внутренней температурой 50/55°C.
- Смесь охлаждали до 0/5°C в течение по меньшей 3 ч. и перемешивали при указанной температуре в течение по меньшей мере 1,5 ч.
- Раствор для промывания осадка готовили объединением MeTHF и 99% гептана.
- Суспензию центрифугировали, получая серию эквивалентных осадков, и каждый осадок промывали смесью MeTHF/гептан.
- Соединение, представленное структурной формулой **III**, переносили в сушилку с мешалкой и высушивали в вакууме до тех пор, пока продукт не стал сухим и гомогенным.
- Соединение, представленное структурной формулой **III**, получали с выходом $75 \pm 10\%$, соотношением Z/E >99:1 и чистотой >99,7%.

[0095] Пример 4. Синтез соединения, представленного структурной формулой (I)

[0096] **Схема синтеза 3**



[0097] Соединение (IV) и 99% уксусную кислоту (4,2 вес. %) загружали в чистый, инертный, эмалированный реактор в атмосфере азота и выдерживали при 25/35°C или ниже при перемешивании до растворения соединения (IV).

[0098] Среднюю температуру массы доводили до 20/25°C, и затем загружали 1,4 молярных экв. чистого моногидрата гидразина (соединение (V)) (0,225 вес. %) в сосуд (экзотермический эффект) в течение не более 90 мин., поддерживая температуру 20/30°C.

[0099] После завершения добавления температуру загрузки увеличивали до 55°C и перемешивали (80 об./мин.) в течение по меньшей мере 5-16 часов до завершения реакции (по оценке UHPLC).

[00100] Как только подтверждали завершение реакции, инициировали кристаллизацию посредством медленного равномерного добавления деминерализованной или очищенной воды (называемой "водой" в описании ниже) (5 вес. %) к смеси в течение минимального времени 2,5 часа, поддерживая внутреннюю температуру 55°C при перемешивании.

[00101] К смеси добавляли дополнительные 5 вес. % воды в течение минимального времени 1 час, с заданным температурным диапазоном 55°C.

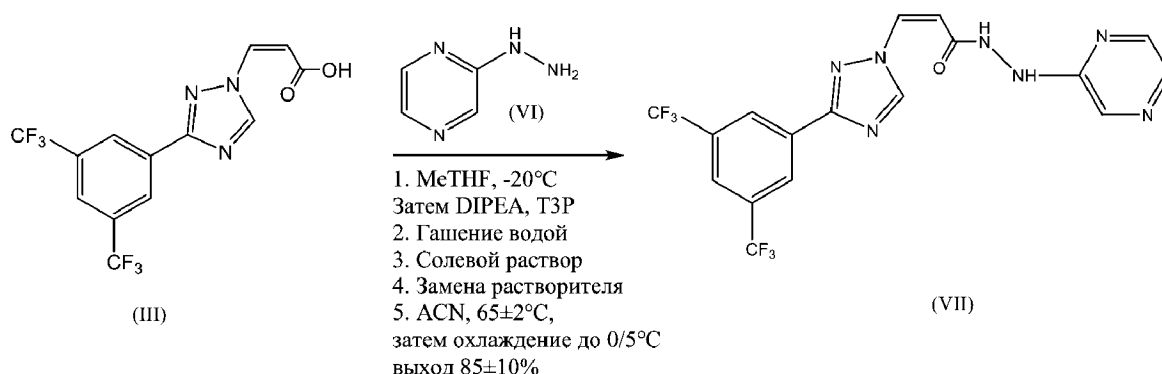
[00102] Смесь перемешивали при 55°C в течение по меньшей 30 минут. После подтверждения образования зародыша кристаллизационный раствор медленно охлаждали до 20/25°C в течение минимального времени 3 часа, после чего ее перемешивали в течение по меньшей мере 1 часа при 20/25°C.

[00103] Продукт в виде соединения (I) выделяли центрифугированием, промывали водой (12 вес. %), переносили в сушилку с мешалкой и высушивали в вакууме до сухости и гомогенности. Высушивание продолжали до тех пор, пока содержание воды и растворителя не соответствовало требованиям.

[00104] Высушенный продукт охлаждали до $\leq 30^\circ\text{C}$ и упаковывали.

[00105] Пример 5. Синтез соединения, представленного структурной формулой (VII), форма D

[00106] Схема синтеза 5



[00107] Загружали соединение (III), соединение (VI) (0,335 вес. % ± 2%) и MeTHF (5,8 вес.%) в сухой, инертный, эмалированный реактор объемом 4000 л и смесь перемешивали в течение не менее 15 минут при 15/20°C в атмосфере азота.

[00108] Смесь охлаждали до -20/-25°C. Затем к смеси добавляли DIPEA (0,846 вес. % ± 2%) с раствором для промывания с помощью MeTHF (0,26 вес. %), поддерживая температуру между -20/-25°C (экзотермический эффект).

[00109] К смеси медленно добавляли коммерчески доступный 50% раствор пропилфосфонового ангидрида (ТЗР®) (1,22 вес. % ± 2% на основе чистого ТЗР®) в течение не менее 6 часов при температуре не выше -20°C с последующим добавлением раствором для промывания с помощью MeTHF (0,86 вес. %). После перемешивания смеси в течение не менее 30 минут при -20/-25°C в атмосфере азота температуру смеси доводили до 10/15°C при быстром перемешивании. После достижения температуры отбирали образец для мониторинга протекания реакции (UHPLC с использованием известного эталона).

[00110] Когда реакция соответствовала требованиям UHPLC, ее разбавляли с помощью MeTHF (0,43 вес. %) и гасили очищенной водой (5 об.) при 10/15°C при перемешивании.

[00111] Двухфазную смесь перемешивали в течение не менее 15 минут при 15/25°C, и затем слои отстаивались в течение по меньшей мере 30 минут при 15/25°C перед удалением водного слоя (нижний).

[00112] Оставшуюся промежуточную фазу, если таковая имеется, и органический слой промывали водой (4,7 об.) и хлоридом натрия (0,3 вес. %) при энергичном перемешивании в течение не менее 25 минут при 15/25°C.

[00113] После отстаивания смеси в течение не менее 30 минут при 15/25°C водный слой (нижний) и промежуточную фазу, если таковая имеется, удаляли. Оставшуюся органическую фазу медленно перемешивали в течение не более 5 минут при 15/25°C,

обеспечивали возможность отстояться в течение не менее 15 минут и любую дополнительную отстоявшуюся водную фазу удаляли.

[00114] Органический слой помещали в вакуум, нагревали смесь до 35/45°C при температуре оболочки не более 55°C. Смесь концентрировали при 20/45°C до достижения остаточного объема 5 объемов.

[00115] После завершения процесса концентрирования температуру смеси снижали до 20/25°C.

[00116] Органическую смесь фильтровали и переносили в сосуд для концентрирования с раствором для промывания с помощью MeTHF (0,43 вес. %).

[00117] Раствор MeTHF нагревали до 35/45°C при температуре оболочки не более 55°C и добавляли фильтрованный ACN (7,8 вес. %). Замену растворителя выполняли посредством перегонки, поддерживая температуру смеси 20/45°C во время концентрирования с температурой оболочки не более 55°C, пока не было достигнуто примерно 10 объемов.

[00118] Фильтрованный ACN (3,9 вес. %) добавляли к органическому концентрату и выдерживали при 20/45°C в течение не менее 15 мин. Смесь концентрировали при 20/45°C в вакууме при температуре оболочки не более 55°C до достижения приблизительно 10 объемов.

[00119] Загрузку фильтрованного ACN (3,9 вес. %) повторяли и смесь концентрировали до 10 объемов, после чего добавляли фильтрованный ACN (3,9 вес.%) и перемешивали в течение не менее 15 мин. при 20/45°C.

[00120] После того, как содержание MeTHF соответствовало требованиям (по оценке GC), органическую смесь нагревали до 65 ± 2°C с температурой оболочки не более 75°C и выдерживали в течение 15/30 минут.

[00121] Органическую смесь переносили в сосуд для кристаллизации с раствором для промывания с помощью ACN (16 кг). Температуру смеси доводили до 65 ± 2°C, если необходимо, и выдерживали в течение 15/30 минут.

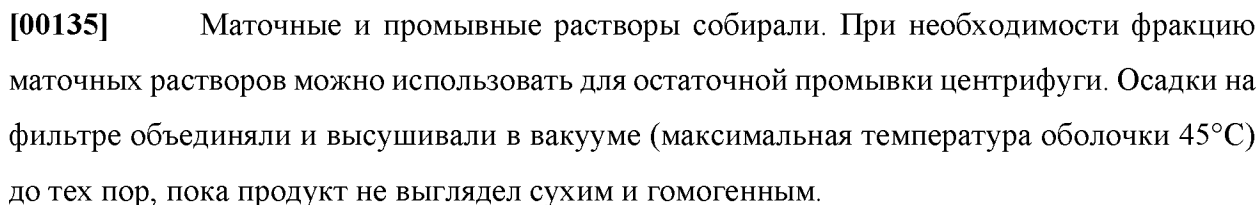
[00122] Смесь охлаждали до 20/25°C в течение не менее 3 часов, перемешивали в течение 1-2 часов при 20/25°C, затем смесь дополнительно охлаждали до 0/5°C в течение не менее 3 часов при перемешивании. Смесь выдерживали при 0/5°C в течение не менее 1 часа.

[00123] Кристаллизованную смесь центрифугировали с получением серии эквивалентных осадков (максимальный размер осадка 30 кг влажного осадка), и каждый осадок промывали охлажденным фильтрованным ACN (141 кг/180 л). Промывание осадка 141 кг/180 л было эквивалентно не менее 10 об. ACN (если осадок составлял 30 кг и менее).

[00124] Маточные и промывные растворы удаляли. После осторожного перемешивания при атмосферном давлении и температуре окружающей среды в течение 4-6 часов осадок на фильтре высушивали в вакууме (температура оболочки не более 45°C) до тех пор, пока продукт не выглядел сухим и однородным. Процесс считается завершенным, если соблюдены критерии потерь при высушивании.

[00125] Пример 6. Конверсия кристаллических полиморфных форм соединения, представленного структурной формулой (VII); получение формы A

[00126] Форма D и форма A, упомянутые в данном документе, представляют собой форму A и форму D, описанные в патенте США № 10519139, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

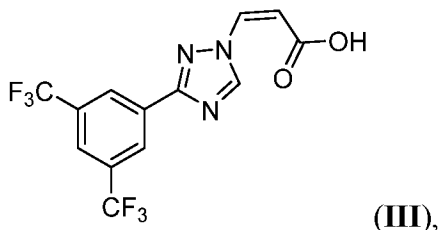


[00136] Соответствующее содержание идей всех патентов, опубликованных заявок и источников, упомянутых в данном документе, включены с помощью ссылки в полном их объеме.

[00137] Несмотря на то, что настоящее изобретение было отдельно показано и описано со ссылками на его иллюстративные варианты осуществления, специалистам в данной области техники будет понятно, что различные изменения в форме и деталях могут быть сделаны без отступления от объема настоящего изобретения, охватываемого прилагаемой формулой изобретения.

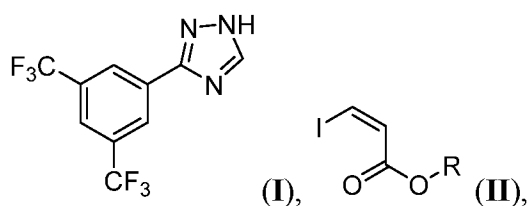
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения, представленного структурной формулой **III**,

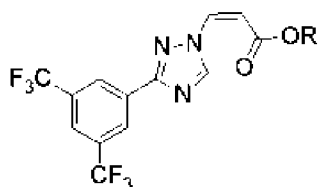


при этом способ включает

проведение реакции соединения, представленного структурной формулой **(I)**,
с соединением, представленным структурной формулой **(II)**,



в присутствии катализатора, органического основания и содержащего эфирную группу растворителя в условиях, подходящих для получения соединения, представленного структурной формулой **(IIIa)**,



без выделения проведение реакции соединения, представленного структурной формулой **(IIIa)**, с неорганическим основанием в присутствии изопропилового спирта (IPA) в условиях, подходящих для получения соединения, представленного структурной формулой **(III)**; и

выделение соединения, представленного структурной формулой **(III)**,
где R представляет собой C₂-C₅алкил, C₆-C₁₈арил, 5-18-членный гетероарил, C₃-C₁₂циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно и независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, CN, OH, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₃алкил), -N(C₁-C₃алкил)₂ и C₁-C₃алкокси.

2. Способ по п. 1, где R представляет собой C₂-C₅алкил или C₆-C₁₈арил.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где R представляет собой C₂-C₅алкил.
4. Способ по любому из пп. 1-3, где R представляет собой изопропил.
5. Способ по п. 1 или п. 2, где R представляет собой фенил.
6. Способ по любому из пп. 1-5, где катализатор и органическое основание присутствуют в суммарном количестве менее 1 молярного эквивалента соединения, представленного структурной формулой II.
7. Способ по любому из пп. 1-6, где катализатор присутствует в количестве от 0,05 до 0,2 молярных эквивалентов в пересчете на количество соединения, представленного структурной формулой I.
8. Способ по любому из пп. 1-7, где катализатор присутствует в количестве 0,1 молярного эквивалента в пересчете на количество соединения, представленного структурной формулой I.
9. Способ по любому из пп. 1-8, где катализатор выбран из группы, состоящей из 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена и 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена.
10. Способ по любому из пп. 1-9, где катализатор представляет собой DABCO.
11. Способ по любому из пп. 1-10, где органическое основание присутствует в количестве от 0,5 до 2 молярных эквивалентов в пересчете на количество соединения, представленного структурной формулой I.
12. Способ по любому из пп. 1-11, где органическое основание присутствует в количестве 1,0 молярного эквивалента в пересчете на количество соединения, представленного структурной формулой I.
13. Способ по любому из пп. 1-12, где органическое основание выбрано из группы, состоящей из DIPEA, Et₃N, пиперидина, пиридина и 4-(диметиламино)пиридина.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где органическое основание представляет собой DIPEA.
15. Способ по любому из пп. 1-14, где содержащий эфирную группу растворитель выбран из группы состоящей из MeTHF, CPME и MTBE.
16. Способ по любому из пп. 1-15, где содержащий эфирную группу растворитель представляет собой MeTHF.
17. Способ по любому из пп. 1-16, где количество соединения структурной формулы **II** составляет от 1,0 до 1,5 молярных эквивалентов в пересчете на количество соединения структурной формулы **I**.
18. Способ по любому из пп. 1-17, где неорганическое основание представляет собой LiOH, NaOH или KOH.
19. Способ по любому из пп. 1-18, где неорганическое основание представляет собой KOH или NaOH.
20. Способ по любому из пп. 1-19, где неорганическое основание представляет собой KOH.
21. Способ по любому из пп. 1-20, где условия, подходящие для получения соединения, представленного структурной формулой **IIIa**, включают проведение реакции соединения, представленного структурной формулой **I**, с соединением, представленным структурной формулой **II**, при температуре от 5°C до 55°C.
22. Способ по любому из пп. 1-21, где условия, подходящие для получения соединения, представленного структурной формулой **IIIa**, включают проведение реакции соединения, представленного структурной формулой **I**, с соединением, представленным структурной формулой **II**, в течение периода времени от 5 ч. до 30 ч.
23. Способ по любому из пп. 1-22, где условия, подходящие для получения соединения, представленного структурной формулой **III**, включают проведение реакции соединения,

представленного структурной формулой **IIIa**, с неорганическим основанием при температуре от 5°C до 55°C.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где условия, подходящие для получения соединения, представленного структурной формулой **III**, включают проведение реакции соединения, представленного структурной формулой **IIIa**, с неорганическим основанием в течение периода времени от 1 ч. до 10 ч.

25. Способ по любому из пп. 1-24, дополнительно включающий выделение соединения, представленного структурной формулой **III**, из реакционной смеси.

26. Способ по любому из п. 25, где выделение соединения, представленного структурной формулой **III**, включает

(i) добавление воды и HCl к реакционной смеси, содержащей соединение, представленное структурной формулой **III**, с образованием таким образом водной фазы и органической фазы;

(ii) разделение и необязательно концентрирование органической фазы с образованием таким образом конечной органической фазы;

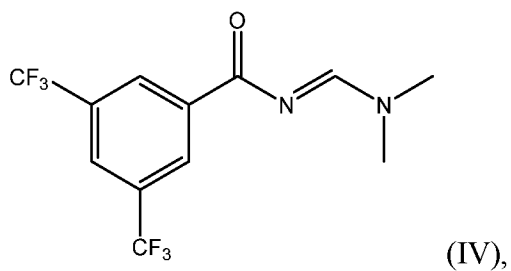
(iii) добавление растворителя на основе C₅-C₁₂углеводорода к конечной органической фазе с образованием таким образом осадка соединения, представленного структурной формулой **III**; и

(iv) выделение осадка соединения, представленного структурной формулой **III**.

27. Способ по п. 26, где растворитель на основе C₅-C₁₂углеводорода представляет собой гептан.

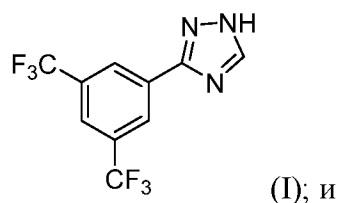
28. Способ по любому из пп. 26, где растворитель на основе C₅-C₁₂углеводорода представляет собой изоктан.

29. Способ по любому из пп. 1-28, дополнительно включающий проведение реакции соединения, представленного структурной формулой (IV),



с гидразином, представленным структурной формулой (V),
 H_2NNH_2 (V),

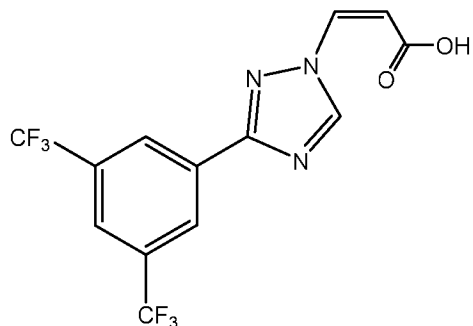
в условиях, подходящих для получения соединения, представленного структурной формулой (I),



выделение соединения, представленного структурной формулой (I).

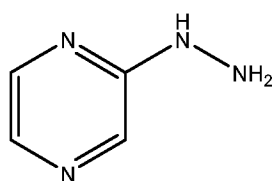
30. Способ по п. 29, где проведение реакции соединения, представленного структурной формулой (IV), с гидразином, представленным структурной формулой (V), проводят в присутствии органической кислоты.
31. Способ по п. 30, где органическая кислота представляет собой муравьиную кислоту, уксусную кислоту или пропионовую кислоту.
32. Способ по п. 31, где органическая кислота представляет собой уксусную кислоту.
33. Способ по любому из пп. 29-32, где условия, подходящие для получения соединения, представленного структурной формулой (I), включают проведение реакции соединения, представленного структурной формулой (IV), с гидразином, представленным структурной формулой (V), при температуре от 50°C до 60°C.

34. Способ по любому из пп. 1-28, дополнительно включающий проведение реакции соединения, представленного структурной формулой (III),



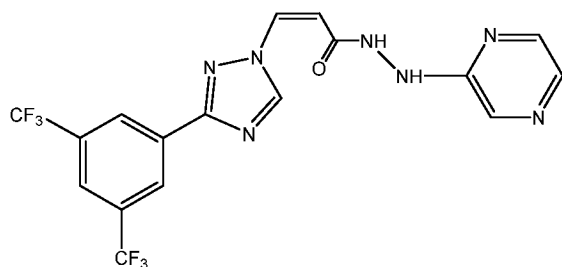
(III),

с гидразином, представленным структурной формулой (VI),



(VI),

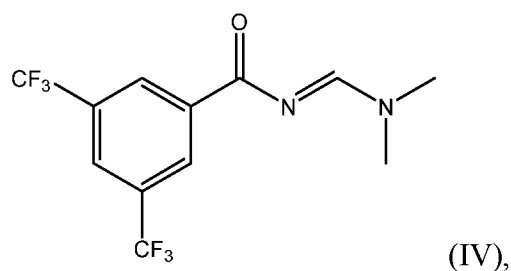
в присутствии полярного растворителя, второго органического основания и средства, способствующего реакции сочетания, в условиях, подходящих для получения соединения, представленного структурной формулой (VII),



(VII);

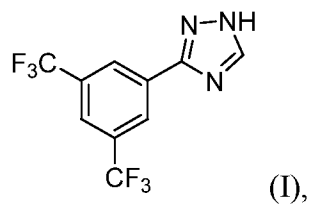
- замену полярного растворителя ацетонитрилом (ACN) и обеспечение кристаллизации соединения, представленного структурной формулой (VII), из ACN в виде кристаллической формы D.
35. Способ по п. 34, где второе органическое основание выбрано из группы, состоящей из DIPEA, Et₃N, пиперидина, пиридина и 4-(диметиламино)пиридина.
36. Способ по п. 35, где второе органическое основание представляет собой DIPEA.
37. Способ по любому из пп. 34-36, где полярный растворитель выбран из группы состоящей из C₁-C₆спирта, MeTHF, CPME и MTBE.
38. Способ по п. 37, где полярный растворитель представляет собой MeTHF.

39. Способ по любому из пп. 34-38, где средство, способствующее реакции сочетания, выбрано из группы, состоящей из пропилфосфонового ангидрида (ТЗР), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC).
40. Способ по п. 39, где средство, способствующее реакции сочетания, представляет собой ТЗР.
41. Способ по любому из пп. 34-40, где условия, подходящие для получения соединения, представленного структурной формулой (VII), включают проведение реакции соединения, представленного структурной формулой (III), с гидразином, представленным структурной формулой (VI), при температуре от -25°C до -15°C .
42. Способ по любому из пп. 34-41, дополнительно включающий обеспечение перекристаллизации формы D соединения, представленного структурной формулой (VII), в водном растворе изопропилового спирта (IPA) в условиях, подходящих для получения кристаллической формы A соединения, представленного структурной формулой (VII).
43. Способ по п. 42, где условия, подходящие для получения формы A соединения, представленного структурной формулой (VII), включают
- растворение формы D в водном растворе IPA с получением таким образом суспензии и
- выдерживание суспензии при температуре от 38°C до 42°C в течение периода времени от 5 ч. до 12 ч.
44. Способ по любому из пп. 1-28, дополнительно включающий
- проведение реакции соединения, представленного структурной формулой (IV),



с гидразином, представленным структурной формулой (V),
 H_2NNH_2 (V),

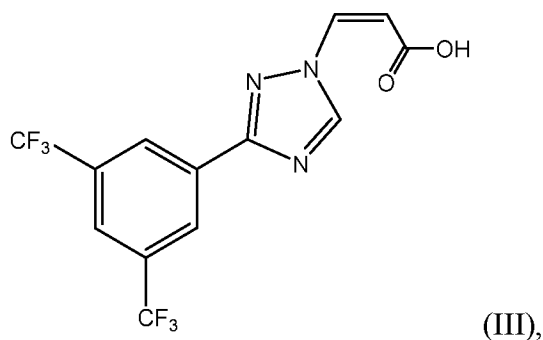
в условиях, подходящих для получения соединения, представленного структурной формулой (I),



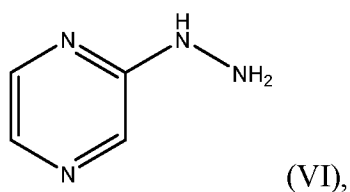
выделение соединения, представленного структурной формулой (I);

проведение реакции соединения, представленного структурной формулой

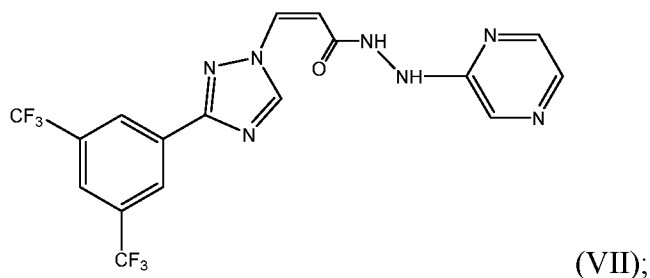
(III),



с гидразином, представленным структурной формулой (VI),



в присутствии полярного растворителя, второго органического основания и средства, способствующего реакции сочетания, в условиях, подходящих для получения соединения, представленного структурной формулой (VII),

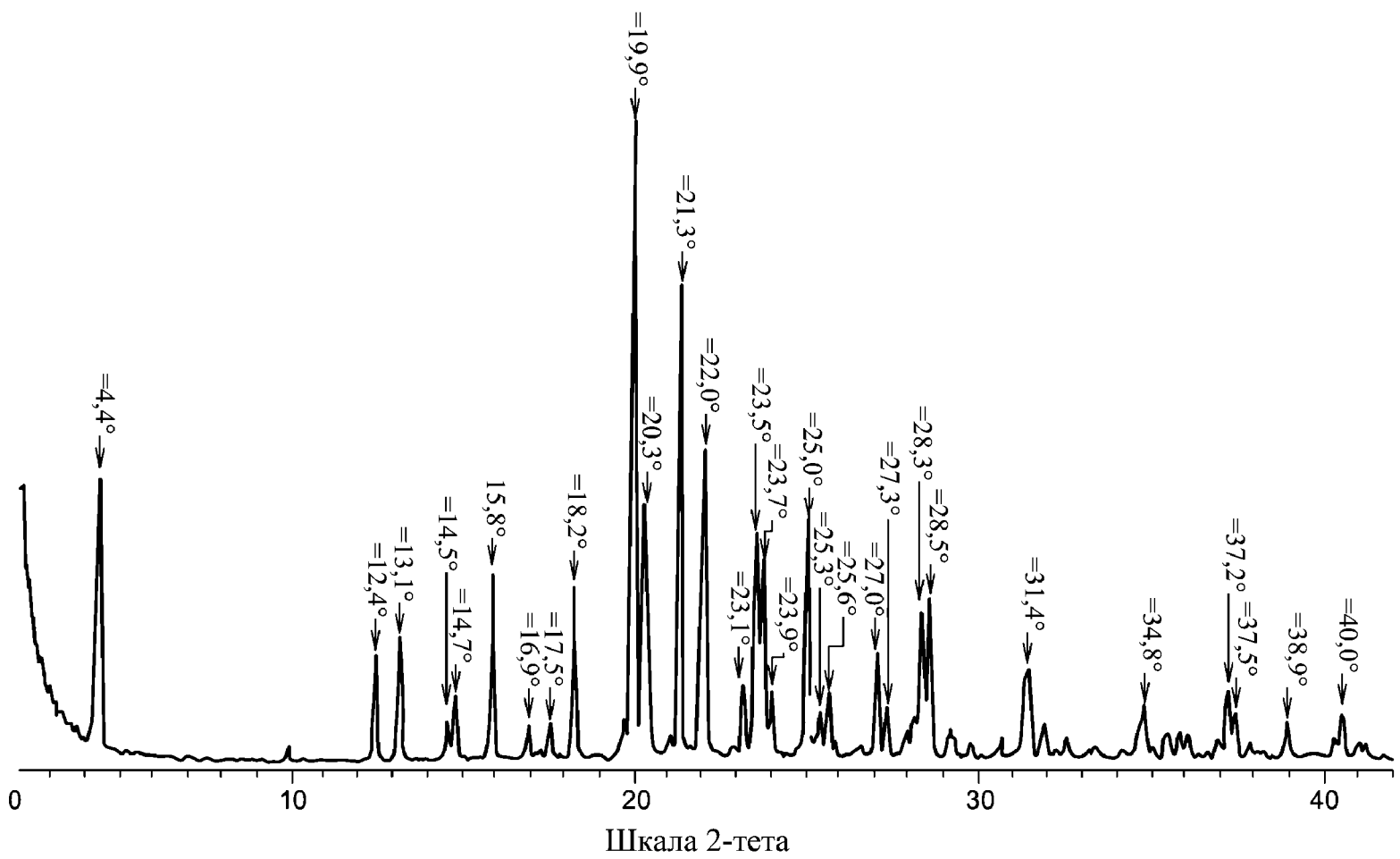


замену полярного растворителя ацетонитрилом (ACN);

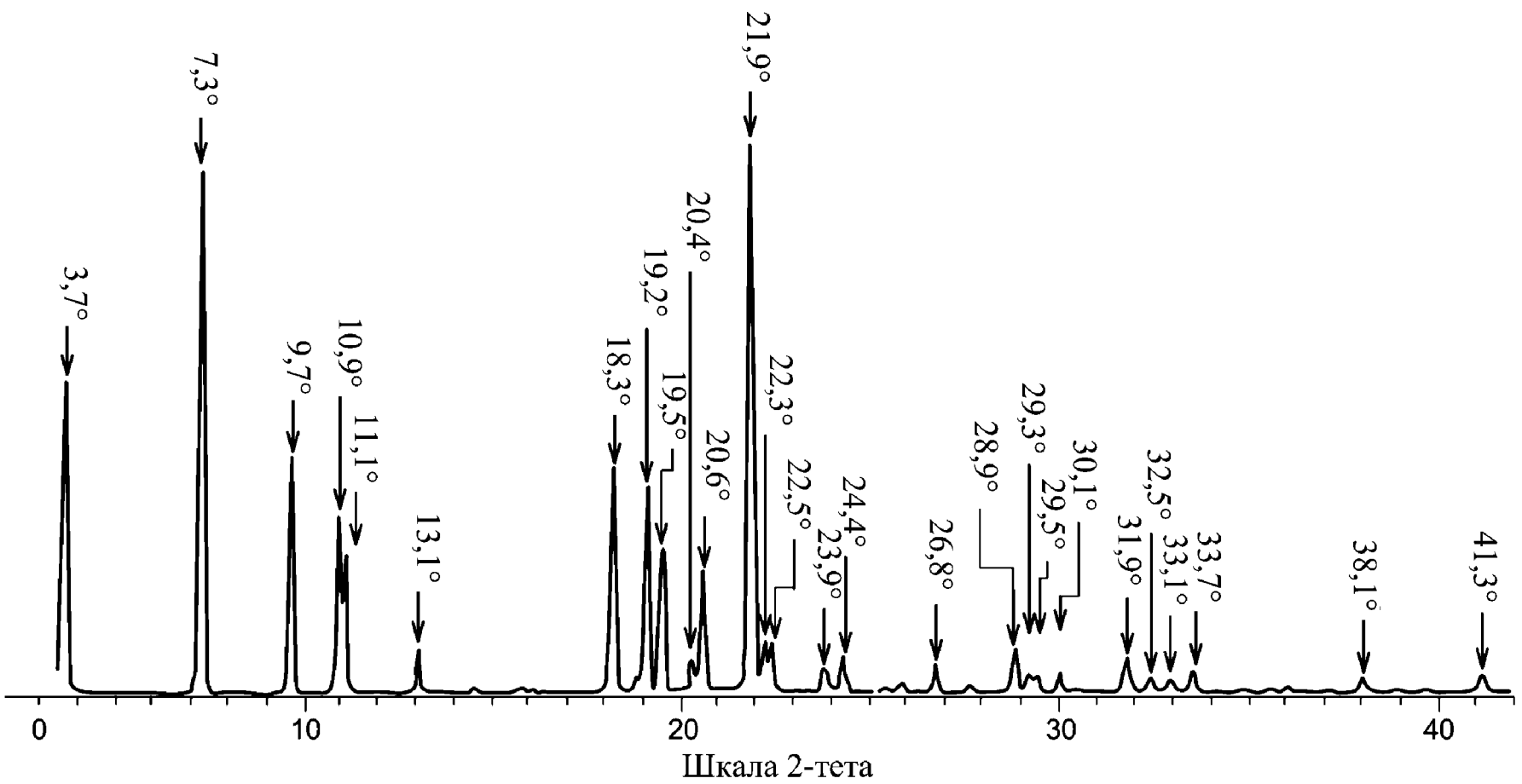
обеспечение кристаллизации соединения, представленного структурной формулой (VII), из ACN в виде кристаллической формы D и

обеспечение перекристаллизации формы D соединения, представленного структурной формулой (VII), в водном растворе изопропилового спирта (IPA) в

условиях, подходящих для получения кристаллической формы А соединения, представленного структурной формулой (VII).



ФИГ. 1



ФИГ. 2