

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291095 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.19

(51) Int. Cl. C07H 19/04 (2006.01)
C07H 1/00 (2006.01)
B01J 31/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.10.07

(54) 2'-ДЕЗОКСИ-2',2'-ДИФТОРТЕТРАГИДРОУРИДИНЫ ВЫСОКОЙ ЧИСТОТЫ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 62/912,317

(32) 2019.10.08

(33) US

(86) PCT/US2020/054500

(87) WO 2021/071890 2021.04.15

(71) Заявитель:
ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:

Зюэнд Джемма, Скотт Ян, Давар
Нипун (US), Аннака Кимиёси, Мияке
Масахиро, Мацуи Мотоси (JP)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение касается способов синтеза 2'-дезоксигуанидина с повышенной степенью чистоты и однородным распределением частиц по размеру. В частности, способы по изобретению включают методики кристаллизации и выделения, позволяющие получить интермедиаты реакций синтеза. Изобретение также включает композиции, содержащие финальное соединение в высокочистой форме, включая малое число примесей, низкое содержание отдельных примесей и низкое общее содержание примесей.

202291095

A1

A1

202291095

2'-ДЕЗОКСИ-2',2'-ДИФТОРТЕТРАГИДРОУРИДИНЫ ВЫСОКОЙ ЧИСТОТЫ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

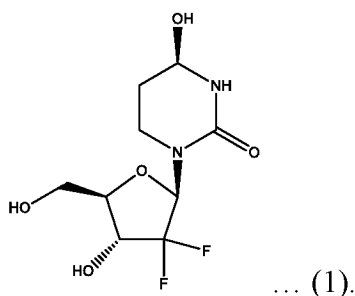
Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается способов синтеза 2'-дезоксидифтортетрагидроуридина с повышенной степенью чистоты и однородным распределением частиц по размеру. В частности, способы по настоящему изобретению включают методики кристаллизации и выделения, позволяющие получить интермедиаты реакций синтеза, а также финальные соединения, в высокочистой форме.

Предшествующий уровень техники

Несколько важных химиотерапевтических препаратов являются аналогами нуклеотида цитидина, включая децитабин, гемцитабин, 5-азацитидин, ара-С, тезацитабин, 5-фтор-2'-дезоксидитидин и цитохлор. Как аналоги цитидина, данные соединения подвергаются разложению ферментом цитидиндеаминой (CDA), которая разлагает данные соединения до неактивных метаболитов. Присутствие CDA ограничивает эффективность аналогов цитидина, требуя введения более высоких и/или более частых доз этих аналогов для достижения терапевтического эффекта.

Одним из подходов к преодолению этой проблемы является введение ингибитора CDA совместно с аналогом цитидина, тем самым блокируя разложение этого аналога. Одним из классов CDA ингибиторов являются 2'-дезоксидифтортетрагидроуридиновые соединения. В Патенте США № 8,268,800, включенном в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки, раскрыты соединения из этого класса, включая соединение 1:



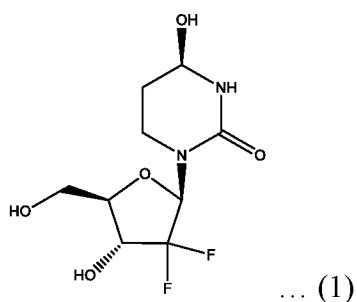
Существует потребность в более эффективных способах получения CDA ингибиторов, таких как 2'-дезоксидифтортетрагидроуридин, для применения в методах лечения рака и других заболеваний.

Краткое описание вариантов осуществления изобретения

Настоящее изобретение касается разработки более эффективного способа синтеза 2'-дезоксидифтортетрагидроуридиновых соединений и интермедиатов, участвующих в этом синтезе. Ранее известные в данной области способы синтеза

неудобны из-за использования неэффективного метода трансферного гидрирования и применения ВЭЖХ для выделения финального соединения. Авторы настоящего изобретения разработали способ синтеза с улучшенной эффективностью, который позволяет очищать финальное соединение методом осаждения или перекристаллизации, например, методом диастереоселективной трансформации, вызванной кристаллизацией (ДТВК), который позволяет превратить смесь эпимеров в целевое соединение и благодаря этому позволяет получить более высокий выход целевого эпимера (см. WO 2015/066162). В настоящем изобретении данный способ улучшен благодаря снижению количества примесей, повышению выхода, уменьшению времени реакции и/или иным образом улучшения условий получения в промышленном масштабе.

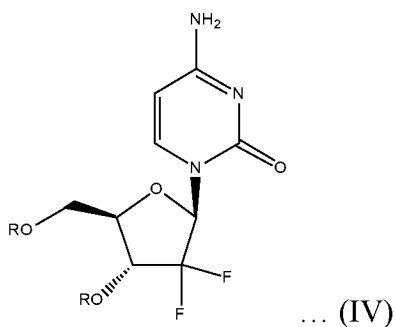
Другой аспект настоящего изобретения касается способа получения соединения 1 (название: (4R)-1-[(2R,4R,5R)-3,3-дифтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-4-гидрокситетрагидропиримидин-2(1*H*)-он):



или его соли;

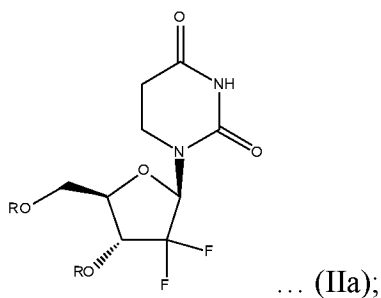
включающего следующие стадии:

(а) гидрирование исходного соединения формулы IV:

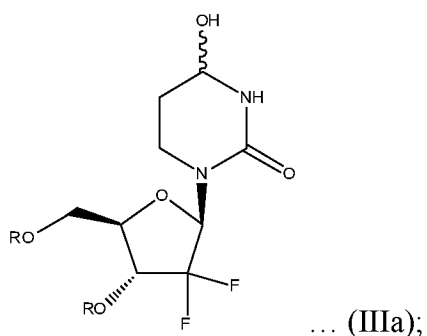


где R представляет собой гидроксил-защитную группу,

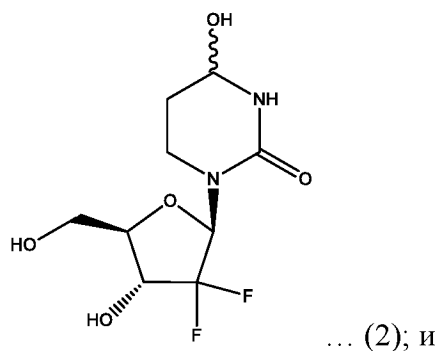
с получением соединения формулы IIa:



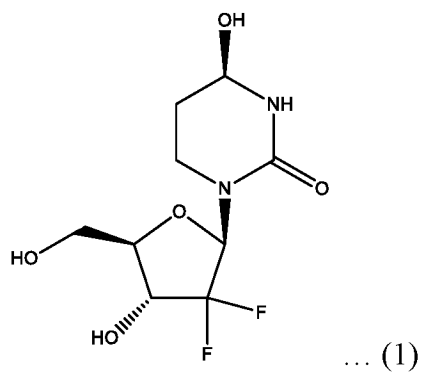
(b) восстановление соединения формулы IIa с получением соединения формулы IIIa:



(c) снятие защиты с соединения формулы IIIa с получением соединения 2:



(d) осаждение или кристаллизация соединения 2 в присутствии катализатора с получением соединения 1:



или его соли;

где данный способ включает один или больше из следующих пунктов в любой комбинации:

(i) стадию гидрирования (a) проводят в атмосфере водорода с палладиевым катализатором;

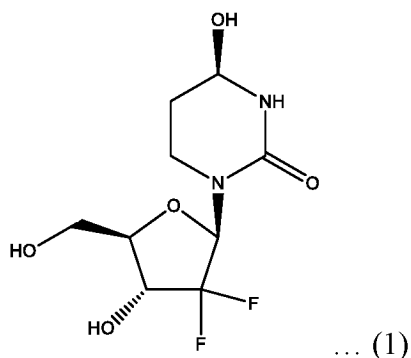
(ii) стадию восстановления (b) проводят при температуре от примерно -12°C до примерно -5°C;

(iii) стадию снятия защиты (c) проводят в присутствии органического основания; и/или

(iv) обработку соединения со снятой защитой после стадии снятия защиты (c)

проводят в безводных условиях. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение дополнительно включает стадию, на которой финальный продукт перекристаллизовывают, и перекристаллизацию проводят при pH от примерно 6.0 до примерно 7.4, путем растворения финального продукта при температуре от примерно 50°C до примерно 55°C, получая раствор и охлаждая его примерно до 5°C.

Другой аспект настоящего изобретения касается высокочистого соединения 1 (например, соединения 1, имеющего чистоту по меньшей мере примерно 80%, например, по меньшей мере примерно 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% или 99.9%):



или его соли. Высокочистое соединение 1 можно получить способами по настоящему изобретению. Другие аспекты настоящего изобретения касаются соединения 1, содержащего меньшее число примесей и/или имеющего меньшее содержание индивидуальных примесей и общее содержание примесей по сравнению с соединением 1, полученным ранее известными способами.

Подробное описание вариантов осуществления изобретения

Настоящее изобретение далее будет описано с привлечением примеров, в которых показаны варианты осуществления настоящего изобретения. Однако настоящее изобретение может быть реализовано во множестве различных вариантов осуществления, и оно не ограничивается только представленными в настоящей заявке вариантами осуществления.

Если не указано иное, все применяющиеся в настоящем тексте научные и технические термины имеют значения, общеизвестные квалифицированным специалистам в той области, к которой принадлежит настоящее изобретение. Терминология, используемая при описании настоящего изобретения, служит только для описания частных вариантов осуществления и не ограничивает объем настоящего изобретения.

Если из контекста явным образом не следует иное, различные отличительные признаки изобретения, описанные в настоящем тексте, могут использоваться в любой комбинации. Кроме того, настоящее изобретение охватывает также случаи в некоторых вариантах осуществления, когда любой признак или комбинация признаков, описанных в

настоящем изобретении, может быть исключена или опущена. Для иллюстрации, если в спецификации говорится, что композиция содержит компоненты А, В и С, то любой из А, В или С, или их комбинация, могут быть исключены как в отдельности, так и в любой комбинации.

Если в настоящем тексте имеется несоответствие между химическим названием изображенной химической структурой, то изображенная химическая структура имеет приоритет.

Определения

При использовании в настоящем тексте, употребление единственного числа подразумевает один или больше объектов. Например, “соединение” может означать одно соединение или несколько соединений.

Также при использовании в настоящем тексте выражение “и/или” охватывает любую и все возможные комбинации одного или больше перечисленных объектов, а также отсутствие комбинаций при использовании выражения “или”.

Термин “примерно” при использовании в настоящем тексте в отношении измеримого количества, такого как размер дозы (например, количество соединения) и т.п., охватывает вариации $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0.5\%$ или даже $\pm 0.1\%$ от указанного значения.

Термины “включает” и “включающий” при использовании в настоящем тексте обозначают наличие указанных признаков, чисел, стадий, операций, элементов и/или компонентов, но не исключают присутствие или добавление одного или больше других признаков, чисел, стадий, операций, элементов, компонентов и/или их групп.

При использовании в настоящем тексте, переходное выражение “состоящий преимущественно из” означает, что объем притязаний охватывает перечисленные материалы или стадии, и такие, которые не влияют заметным образом на основные и новые характеристики заявленного изобретения. Таким образом, термин “состоящий преимущественно из” при использовании в Формуле изобретения или в описании изобретения не следует понимать как эквивалентный термину “включающий”.

При использовании в настоящем тексте, термины “увеличить”, “повысить”, “повышенный”, “увеличенный” и сходные термины означают увеличение по меньшей мере примерно на 25%, 50%, 75%, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500% или больше.

При использовании в настоящем тексте, термины “уменьшить”, “снижение”, “сниженный”, “уменьшение” и сходные термины означают уменьшение по меньшей мере примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 35%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% или больше. В частных вариантах осуществления, снижение приводит к полному отсутствию или практически полному отсутствию (например, присутствию незначительного

количества, например, меньше примерно 10% или даже 5%) детектируемой активности или количества.

Термин “его соль” включает фармацевтически приемлемые соли. Термин “фармацевтически приемлемые соли” означает нетоксичные соли соединений, применяемых по настоящему изобретению, которые получают реакцией свободной кислоты с подходящим органическим или неорганическим основанием, или свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой. Примеры таких солей включают (но не ограничиваются только ими) ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, соль кальция, кальция эдетат, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, элисилат, эстолат, эзилат, fumarat, глутептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексилрезорцинат, соль гидрамина, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, иодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, олеат, оксалат, памоат, пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, соль калия, салицилат, соль натрия, стеарат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат.

Термин “основание Бренстеда-Лоури” при использовании в настоящем тексте означает вещество, способное выступать акцептором протона.

Термин “гидроксил-защитная группа” при использовании в настоящем тексте означает любую подходящую гидроксил-защитную группу, т.е. лабильный химический фрагмент, который в данной области применяется для защиты гидроксильной группы от нежелательных реакций во время проведения реакции синтеза. После окончания реакции синтеза защитную группу можно селективно удалить. См., например, работы A. Isidro-Llobet et al., Amino Acid-Protecting Groups, *Chem. Rev.* 109:2455–2504 (2009) и T. Greene and P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (3d Ed. 1999). В некоторых вариантах осуществления, гидроксил-защитная группа представляет собой устойчивую к кислотам гидроксил-защитную группу. Примеры гидроксил-защитных групп включают (но не ограничиваются только ими) алкил, циклоалкил, арилалкил, арил, сложный эфир, простой эфир, циклический простой эфир, циклический сложный эфир, ацеталь, циклический ацеталь, кеталь и циклический кеталь и т.п., которые можно удалить в кислых или основных условиях таким образом, что защитная группа удаляется и заменяется на атом водорода. Частные примеры гидроксил-защитных групп включают (но не ограничиваются только ими) метил, этил, ацетат, этилацетат, пропионат, этиленгликоль, пропиленгликоль, 4-метоксибензил, бензил, тритил, триметилсилил, тетрагидропиранил и бензоил. Другие гидроксил-защитные группы включают (но не ограничиваются только ими) метоксиметил

(MOM), метилтиометил (MTM), т-бутилтиометил, (фенилдиметилсилил)метоксиметил (SMOM), бензилоксиметил (BOM), п-метоксибензилоксиметил (PMBM), (4-метоксифенокси)метил (p-AOM), гваяколметил (GUM), т-бутоксиметил, 4-пентенилоксиметил (POM), силоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил (MEM), 2,2,2-трихлорэтоксиметил, бис(2-хлорэтокси)метил, 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEMOR), тетрагидропиранил (THP), 3-бромтетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1-метоксициклогексил, 4-метокситетрагидропиранил (MTHP), 4-метокситетрагидротиопиранил, 4-метокситетрагидротиопиранил S,S-диоксид, 1-[(2-хлор-4-метил)фенил]-4-метоксипиперидин-4-ил (CTMP), 1,4-диоксан-2-ил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофуранил, 2,3,3а,4,5,6,7,7а-октагидро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-ил, 1-этоксиэтил, 1-(2-хлорэтокси)этил, 1-метил-1-метоксиэтил, 1-метил-1-бензилоксиэтил, 1-метил-1-бензилокси-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил, 2-(фенилселенил)этил, т-бутил, аллил, п-хлорфенил, п-метоксифенил, 2,4-динитрофенил, бензил, п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, о-нитробензил, п-нитробензил, п-галогенбензил, 2,6-дихлорбензил, п-цианобензил, п-фенилбензил, 2-пиколил, 4-пиколил, 3-метил-2-пиколил N-оксид, дифенилметил, п,п'-динитробензгидрил, 5-дибензосуберил, трифенилметил, α-нафтилдифенилметил, п-метоксифенилдифенилметил, ди(п-метоксифенил)фенилметил, три(п-метоксифенил)метил, 4-(4'-бромфенацилоксифенил)дифенилметил, 4,4',4''-трис(4,5-дихлорфталимидофенил)метил, 4,4',4''-трис(левулиноилоксифенил)метил, 4,4',4''-трис(бензоилоксифенил)метил, 3-(имидазол-1-ил)бис(4',4''-диметоксифенил)метил, 1,1-бис(4-метоксифенил)-1'-пиренилметил, 9-антрил, 9-(9-фенил)ксантенил, 9-(9-фенил-10-окси)антрил, 1,3-бензодитиолан-2-ил, бензизотиазолил S,S-диоксид, триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), триизопропилсилил (TIPS), диметилизопропилсилил (IPDMS), диэтилизопропилсилил (DEIPS), диметилгексилсилил, т-бутилдиметилсилил (TBDMS), т-бутилдифенилсилил (TBDPS), трибензилсилил, три-п-ксилилсилил, трифенилсилил, дифенилметилсилил (DPMS), т-бутилметоксифенилсилил (TBMPS), формиат, бензоилформиат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, феноксиацетат, п-хлорфеноксиацетат, 3-фенилпропионат, 4-оксопентаноат (левулинат), 4,4-(этилендитио)пентаноат (левулиноилдитиоацеталь), пивалоат, адамантоат, кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, п-фенилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат (мезитолат), алкилметил карбонат, 9-флуоренилметил карбонат (Fmoc), алкилэтил карбонат, алкил 2,2,2-трихлорэтил карбонат (Troc), 2-(триметилсилил)этил карбонат (TMSEC), 2-(фенилсульфонил)этил карбонат (Psec); 2-(трифенилфосфонио)этил карбонат (Peoc),

алкилизобутил карбонат, алкилвинил карбонат, алкилаллил карбонат, алкил п-нитрофенил карбонат, алкилбензил карбонат, алкил п-метоксибензил карбонат, алкил 3,4-диметоксибензил карбонат, алкил о-нитробензил карбонат, алкил п-нитробензил карбонат, алкил S-бензил тиокарбонат, 4-этокси-1-нафтил карбонат, метил дитиокарбонат, 2-иодбензоат, 4-азидобутират, 4-нитро-4-метилпентаноат, о-(дибромметил)бензоат, 2-формилбензолсульфонат, 2-(метилтиометокси)этил, 4-(метилтиометокси)бутират, 2-(метилтиометоксиметил)бензоат, 2,6-дихлор-4-метилфеноксиацетат, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксиацетат, 2,4-бис(1,1-диметилпропил)феноксиацетат, хлордифенилацетат, изобутират, моносукциноат, (Е)-2-метил-2-бутеноат, о-(метоксикарбонил)бензоат, α-нафтоат, нитрат, алкил N,N,N',N'-тетраметилфосфорамидит, алкил N-фенилкарбамат, борат, диметилфосфинотиоил, алкил 2,4-динитрофенилсульфенат, сульфат, метансульфонат (мезилат), бензилсульфонат и тозилат (Ts). Методы защиты и снятия защиты с гидроксильных групп хорошо известны, их можно найти, например, в работе *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999).

Связь, обозначенная символом “-----”, может присутствовать или отсутствовать.

Связь, обозначенная символом “”, означает смесь стереоизомеров.

Термин “г/г” при использовании в настоящем тексте означает грамм на грамм субстрата. Субстрат принимают за 1 эквивалент на каждой стадии, и все остальные аспекты данной стадии рассчитываются относительно субстрата.

Термин “энантимеры” означает стереоизомеры соединения, являющиеся несовместимыми зеркальными отражениями друг друга. В настоящей заявке, если особо не указано иное, химическое обозначение соединений означает смесь всех возможных стереохимически изомерных форм.

Термин “диастереомеры” означает стереоизомеры соединения, которые имеют разные конфигурации по одному или больше стереоцентрам, но не являются зеркальными отображениями друг друга (и поэтому не являются энантиомерами).

Термин “эпимеры” означает два диастереомера, которые отличаются друг от друга только по одному стереоцентру.

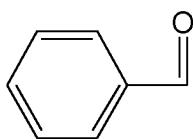
Термин “алкил” означает линейную или разветвленную углеводородную цепочку, содержащую 1-12 атомов углерода, например, 1-6 или 1-4 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил и т.п.

Термин “арил” означает ароматическую 5–8-членную моноциклическую или бициклическую систему. Данный термин также включает ароматические бициклические

системы, в которых атом водорода был добавлен к одному, двум или трем из атомов углерода в одном из колец (например, частично насыщенное кольцо). Примеры арильных групп включают фенил, нафтил и т.п.

Термин “ацил” означает алкильную или арильную группу, связанную с карбонильной группой. Примеры ацильных групп включают формил, ацетил, пропионил, акрилил, бензоил и т.п.

Термин “бензоил” при использовании в настоящем тексте означает ацил бензойной кислоты (присоединен через карбонильный атом углерода) и имеет следующую структуру.



Соединения

Один аспект настоящего изобретения касается соединения 1 (или его соли), полученного способами по настоящему изобретению, в частности соединения 1 в форме свободного основания, имеющего высокую степень чистоты (например, эписмерно чистое или содержащее малое количество примесей, растворителей, побочных продуктов реакций и/или продуктов разложения). Другой аспект настоящего изобретения касается соединения 1, имеющего чистоту по меньшей мере примерно 80%, например, по меньшей мере примерно 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% или 99.9% по весу, или выше. В некоторых вариантах осуществления, соединение 1 содержит меньше примерно 20%, например, меньше примерно 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2% или 0.1% по весу примесей, растворителей, побочных продуктов реакций и/или продуктов разложения, например, примесей, показанных ниже в таблице 1 и таблице 4. В некоторых вариантах осуществления, соединение 1 содержит меньше примерно 20%, например, меньше примерно 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2% или 0.1% по весу энантиомера и/или эпимера соединения 1. Другой аспект настоящего изобретения касается соединения 1, имеющего мольное соотношение целевого эпимера (соединение 1) и другого эпимера (соединение 6) по меньшей мере примерно 60:40, например, по меньшей мере примерно 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 или выше, например, оно имеет эписмерную чистоту по меньшей мере примерно 60%, например, по меньшей мере примерно 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или выше, например, 99.5% или 99.9% по весу.

В некоторых вариантах осуществления, соединение 1 (или его соль), полученное способами по настоящему изобретению, содержит меньше 20 разных измеримых

примесей, например, меньше 15 примесей, например, меньше 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7 или 6 примесей, например, 5 или меньше примесей. Термин «измеримая примесь» при использовании в настоящем тексте означает примесь, которую можно детектировать методами, рутинно применяющимися в данной области для определения химической чистоты, например, ВЭЖХ или масс-спектрометрия. Измеримой примесью считают примесь, присутствующую в количестве больше примерно 0.03 вес.%.

В некоторых вариантах осуществления, соединение 1 (или его соль), полученное способами по настоящему изобретению, содержит меньше примерно 4.0% по весу эпимерного соединения **6**, например, меньше примерно 3.5%, 3.0%, 2.5%, 2.0%, 1.9%, 1.8%, 1.7%, 1.6%, 1.5%, 1.4%, 1.3%, 1.2%, 1.1% или 1.0%.

В некоторых вариантах осуществления, соединение 1 (или его соль), полученное способами по настоящему изобретению, содержит меньше примерно 2.5% по весу общего количества примесей, исключая эпимерное соединение **6**, например, меньше примерно 2.0%, 1.9%, 1.8%, 1.7%, 1.6%, 1.5%, 1.4%, 1.3%, 1.2%, 1.1%, 1.0%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6% или 0.5%.

В некоторых вариантах осуществления, соединение 1 (или его соль), полученное способами по настоящему изобретению, содержит меньше примерно 1.0% по весу любой индивидуальной примеси, включая эпимерное соединение **6** или исключая эпимерное соединение **6**, например, меньше примерно 1.0%, 0.95%, 0.9%, 0.85%, 0.8%, 0.75%, 0.7%, 0.65%, 0.6%, 0.55%, 0.5%, 0.45%, 0.4%, 0.35%, 0.3%, 0.25%, 0.2%, 0.15% или 0.1%.

Некоторые из соединений, описанных в настоящей заявке, содержат один или больше хиральных центров, или могут по другим причинам существовать в виде нескольких стереоизомеров. В объем настоящего изобретения входят чистые стереоизомеры, а также смеси стереоизомеров, такие как очищенные энантиомеры/диастереомеры/эпимеры, энантиомерно/диастереомерно/эпимерно обогащенные смеси или рацематы. В некоторых вариантах осуществления, соединения имеют стереохимическую чистоту по меньшей мере примерно 80%, например, по меньшей мере примерно 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или выше.

Соединения по настоящему изобретению в некоторых случаях могут также существовать в виде таутомерных изомеров, например, амидо-иминольных таутомеров. Несмотря на то, что может быть изображена только одна делокализованная резонансная структура, все такие формы входят в объем настоящего изобретения.

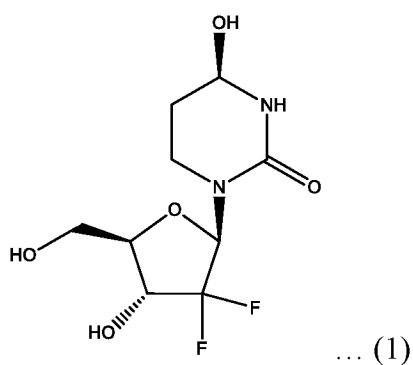
Описанные в настоящем тексте соединения, как указано выше, могут быть получены в форме их фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли представляют собой соли, которые сохраняют желаемую биологическую активность

материнского соединения и не придают нежелательных токсикологических эффектов. Примерами таких солей являются (а) кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, например, с соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, азотной кислотой и т.п.; и соли, образованные с органическими кислотами, такими как, например, уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, танниновая кислота, пальмитиновая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфокислота, метансульфокислота, п-толуолсульфокислота, нафталиндисульфокислота, полигалактурановая кислота и т.п.; (b) соли, образованные с анионами элементов, таких как хлор, бром и иод; и (с) соли, образованные с основаниями, такие как соли аммония, соли с щелочными металлами, такие как соли натрия и калия, соли с щелочно-земельными металлами, такие как соли кальция и магния, и соли с органическими основаниями, такими как дициклогексиламин и N-метил-D-глюкамин. В одном варианте осуществления, соединения по настоящему изобретению получают в форме свободного основания.

Также следует понимать, что описанные в настоящем изобретении композиции включают соединения и комбинации со стехиометрическими или нестехиометрическими количествами воды, такие как гидраты, или другими компонентами, как в случае сольватов.

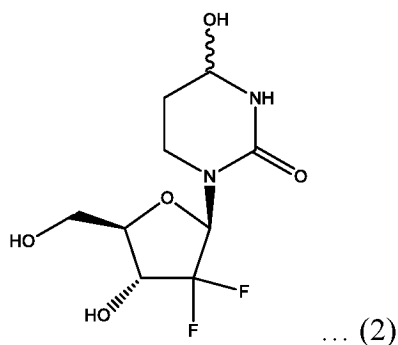
Способы синтеза

Другой аспект настоящего изобретения касается способа получения соединения 1:



или его соли;

включающего осаждение или кристаллизацию соединения 1 из раствора соединения 2:



в присутствии катализатора. В одном варианте осуществления, данный способ даёт соединение 1.

В данном способе используется метод диастереоселективной трансформации, вызванной кристаллизацией (ДТВК), для повышения выхода целевого эписмера (соединение 1). В данном способе можно применять любой подходящий катализатор. Термин “катализатор”, при использовании в настоящем тексте применительно к стадии осаждения или кристаллизации, означает соединение, которое, присутствуя с субстехиометрическом количестве относительно соединения 2, промотирует равновесие между соединением 6 и соединением 1. Не ограничиваясь рамками какого-либо механизма, есть основания полагать, что соединение 1 и его эписмер соединение 6 находятся в равновесии с открытой альдегидной структурой этого соединения как интермедиата. Работа катализатора состоит в облегчении раскрытия соединения 6 в альдегидную форму, что усиливает превращение одного эписмера в другой и выравнивает количество соединения 1 и соединения 6 в растворе, по мере того как при использовании подходящего растворителя соединение 1 предпочтительно выпадает в осадок или кристаллизуется из раствора. Катализатор присутствует в каталитически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления, катализатор может представлять собой кислоту, например, неорганическую кислоту или органическую кислоту, например, уксусную кислоту или трифторуксусную кислоту. В других вариантах осуществления, катализатор может представлять собой основание, например, основание Бренстеда-Лоури, например, слабое основание (которое не ионизируется полностью в водном растворе). В других вариантах осуществления, катализатор может представлять собой диизопропилэтиламин или гидроксид аммония. В некоторых вариантах осуществления, основание имеет основность 10 или выше в растворителе. В некоторых вариантах осуществления, основание имеет pKa 10 или выше в растворителе, например, ДМСО, например, как описано в работе Bordwell, *Acc. Chem. Res.* 21:456 (1988); Crampton, *J. Chem. Res. (S)* 22 (1997); Kaliurand *et al.*, *J. Org. Chem.* 65(19):6202 (2000); Kaljurand *et al.*, *J. Org. Chem.* 70(3):1019 (2005). В некоторых вариантах осуществления, катализатор представляет собой сильное основание. В некоторых вариантах осуществления,

катализатор представляет собой сильное основание, такое как стерически затрудненное сильное основание, например, сильное основание, которое представляет собой слабый нуклеофил. В некоторых вариантах осуществления, катализатор представляет собой 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен (DBU). DBU может присутствовать в любом количестве, являющемся эффективным, например, от примерно 1 мол.% до примерно 20 мол.%, например, от примерно 2 мол.% до примерно 15 мол.%, например, от примерно 5 мол.% до 10 мол.%, например, примерно 5 мол.%, или, например, примерно 10 мол.%, например, примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мол.%. В некоторых вариантах осуществления, DBU может присутствовать в количестве от 1 мол.% до 20 мол.%, например, от 2 мол.% до 15 мол.%, например, от 5 мол.% до 10 мол.%, например, 5 мол.%, или, например, 10 мол.%, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мол.%.

Может применяться любой растворитель или комбинация растворителей, которые вызывают предпочтительное осаждение или кристаллизацию соединения 1 по сравнению с соединением 6. В одном варианте осуществления, растворитель представляет собой растворитель, в котором соединение 6 имеет растворимость выше, чем соединение 1. В некоторых вариантах осуществления, растворитель, использующийся для образования раствора соединения 2, содержит, состоит главным образом из или состоит из органического растворителя. В некоторых вариантах осуществления, растворитель, содержит, состоит главным образом из или состоит из водного растворителя. В некоторых вариантах осуществления, растворитель представляет собой протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смешивающийся с водой растворитель. В частных вариантах осуществления, растворитель представляет собой ацетонитрил, ацетон, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид или метанол. В частных вариантах осуществления, растворитель представляет собой водный ацетонитрил, водный ацетон, водный тетрагидрофуран, водный диметилсульфоксид или водный метанол. В частном варианте осуществления, растворитель представляет собой водный ацетонитрил.

Осаждение или кристаллизацию можно проводить в течение времени, достаточного для формирования достаточного количества соединения 1, например, примерно от 0.5 дня до 14 дней, например, примерно 1-4 дней, например, примерно 2-3 дня, например, примерно 3-10 дней, например, примерно 4-6 дней. Осаждение или кристаллизацию можно проводить при любой подходящей температуре, например, примерно при комнатной температуре, опционально с последующей температурой от примерно 0°C до примерно 10°C. После того как осаждение или кристаллизация завершились, осадок

можно отделить, например, фильтрованием и промыть, например, водным раствором ацетонитрила и/или ацетонитрилом, опционально охлажденным до температуры от примерно 0°C до примерно 10°C. Полученный осадок можно затем высушить, например, в вакууме, например, при температуре ниже примерно 45°C. Протекание реакции можно отслеживать, например, путем отбора супернатанта из реакционной смеси и определения соотношения соединения 1 и соединения 6. Завершение реакции определяется по присутствию 50:50 смеси соединения 1 и соединения 6 в супернатанте. Если это соотношение не было достигнуто, можно добавить дополнительное количество катализатора и продолжить реакцию до полного завершения.

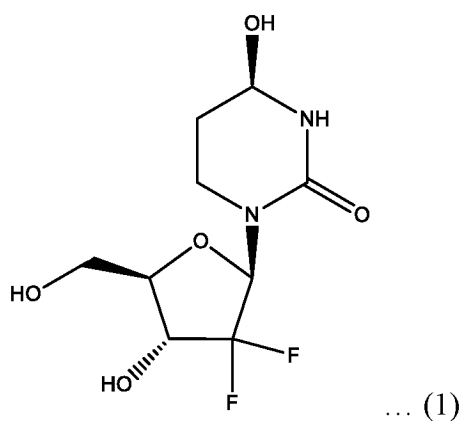
После осаждения или кристаллизации, соединение 1 опционально дополнительно очищают перекристаллизацией или суспендированием, например, из водного ацетонитрила, опционально с добавлением кислоты, например, трифторуксусной кислоты. Например, полученный осадок можно ресуспендировать в смеси вода:ацетонитрил с соотношением от примерно 1:2 до примерно 1:10 (об/об), нагреть примерно до 35-45°C, затем охладить до примерно 0°C. Полученный осадок можно промыть смесью вода:ацетонитрил с соотношением от примерно 1:2 до примерно 1:10 (об/об) и затем ацетонитрилом, опционально охлажденным до температуры от примерно 0°C до примерно 10°C. В некоторых вариантах осуществления, соединение 1 опционально дополнительно очищают другими методами, известными в данной области, такими как ВЭЖХ.

В некоторых вариантах осуществления, соединение 1 дополнительно очищают перекристаллизацией из ацетона и воды, доводят pH до значения от примерно 6.0 до примерно 7.4 (например, примерно 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3 или 7.4 или любое значение в диапазоне между ними), например, используя водную муравьиную кислоту в отдельности или в комбинации с водным раствором DBU. В некоторых вариантах осуществления, смесь дополнительно нагревают, например, до температуры от примерно 50°C до примерно 55°C, например, со скоростью 0.5 - 1.5°C/мин до полного растворения, фильтруют, промывают смесью ацетона и воды и затем охлаждают, например, до температуры от примерно 33°C до примерно 43°C, например, со скоростью 0.1 - 0.5°C/мин, после чего вносят затравку и охлаждают, например, до температуры от примерно -10°C до примерно 0°C, например, со скоростью 0.1 - 0.5°C/мин, и оставляют, после чего дополнительно обрабатывают по известным в данной области методикам (например, фильтрование, промывка и сушка). В некоторых вариантах осуществления, смесь, из которой осуществляется перекристаллизация, дополнительно нагревают до примерно 53°C, фильтруют с получением прозрачного раствора и затем

охлаждают до температуры примерно 35°C, вносят затравку и охлаждают до температуры примерно -5°C, оставляют примерно на 12 - 16 часов (например, примерно 12, 13, 14, 15 или 16 часов или любое значение в диапазоне между ними). Авторы настоящего изобретения обнаружили, что частные параметры перекристаллизации, описанные в настоящей заявке, например, повышенная температура и/или определенный диапазон pH, обеспечивают получение более чистого продукта, улучшенное распределение частиц по размеру и отсутствие димеризованных примесей. В некоторых вариантах осуществления, способы по настоящему изобретению дают соединение, имеющее более однородное распределение частиц по размеру, например, одновершинное распределение частиц по размеру, например, распределение частиц по размеру с вершиной около 100-200 мкм, например, около 130 мкм. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере 50% частиц имеют размер между 20 мкм и 300 мкм, например, по меньшей мере 60%, 70%, 80% или 90%.

Мольное соотношение соединения 1 (т.е. целевого эпимера) к эпимерному соединению 1 (например, соединению 6) после осаждения или кристаллизации составляет по меньшей мере примерно 60:40, например, по меньшей мере примерно 70:30, 80:20, 90:10, 95:5 или 98:2 или больше. Мольное соотношение целевого эпимера (соединение 1) к другому эпимеру (соединение 6) после второй стадии очистки (например, перекристаллизации или суспендирования) составляет по меньшей мере примерно 80:20, например, по меньшей мере примерно 90:10, 95:5 или 98:2 или больше.

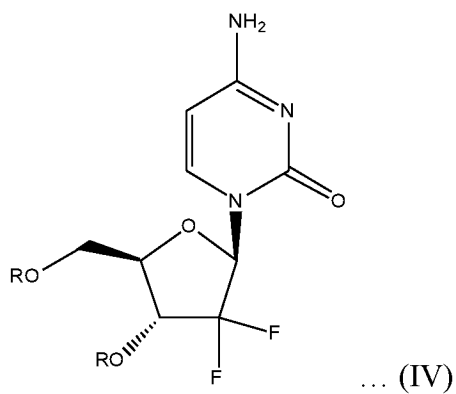
Другой аспект настоящего изобретения касается способа получения соединения 1:



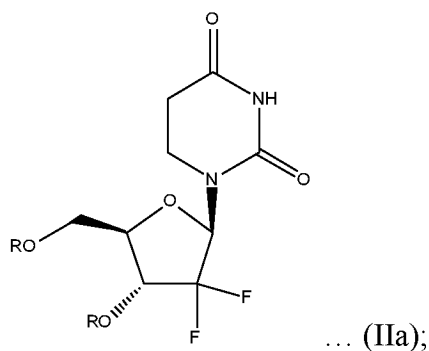
или его соли;

включающего стадии:

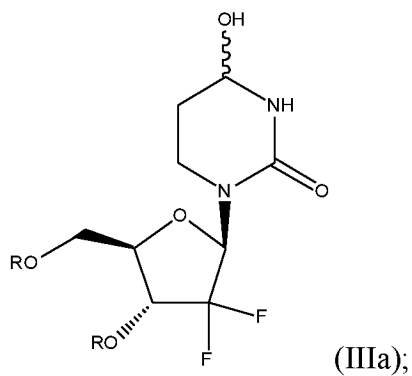
(а) гидрирование исходного соединения формулы IV:



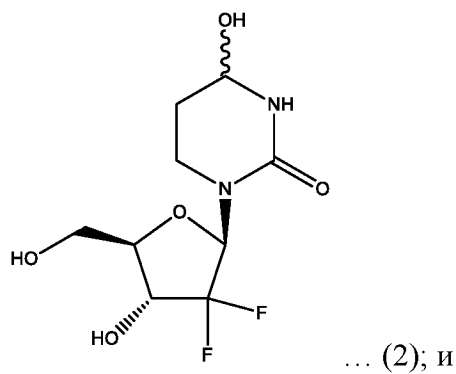
где R представляет собой гидроксил-защитную группу,
с получением соединения формулы IIa:



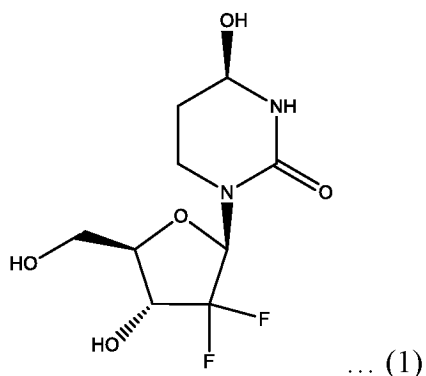
(b) восстановление соединения формулы IIa с получением соединения формулы IIIa:



(c) снятие защиты с соединения формулы IIIa с получением соединения 2:



(d) осаждение или кристаллизация соединения 2 в присутствии катализатора с получением соединения 1:



или его соли;

где данный способ включает один или больше из следующих пунктов в любой комбинации:

(i) стадию гидрирования (a) проводят в атмосфере водорода с палладиевым катализатором;

(ii) стадию восстановления (b) проводят при температуре от примерно -12°C до примерно -5°C ;

(iii) стадию снятия защиты (c) проводят в присутствии органического основания; и/или

(iv) обработку соединения со снятой защитой после стадии снятия защиты (c) проводят в безводных условиях. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение дополнительно включает стадию, на которой финальный продукт перекристаллизовывают, и перекристаллизацию проводят при pH от примерно 6.0 до примерно 7.4 и осуществляют ее путем растворения финального продукта при температуре от примерно 50°C до примерно 55°C , получая раствор и затем охлаждая его примерно до 5°C .

Исходное соединение формулы IV можно получить от коммерческого поставщика, например, от Aurora Fine Chemicals (San Diego, CA), или синтезировать известными методами, например, как описано в работах Wheeler *et al.*, J. Labeled Compounds Radiopharm. 29:583 (1991) и Chou *et al.*, Synthesis 6:565 (1992), которые в полном объеме включены в настоящий текст посредством ссылки.

Гидрирование соединения формулы IV на стадии (a) с получением соединения формулы IIa можно проводить известными в данной области методами, например, как описано в Патенте США № 8,268,800 и/или в публикации WO 2015/066162, которые в полном объеме включены в настоящий текст посредством ссылки. Например, данную стадию можно проводить в условиях каталитического трансферного гидрирования, например, в присутствии палладия на угле (Pd/C), например, в присутствии примерно 5% Pd/C. Количество катализатора, например Pd/C, используемое на стадии гидрирования (a),

может составлять любое каталитически эффективное количество, например, каталитическое количество не больше 0.1 весовых частей на одну весовую часть соединения формулы IV. В некоторых вариантах осуществления, количество Pd/C, используемое на стадии гидрирования (а), может составлять, например, от примерно 0.025 до примерно 0.05 весовых частей Pd/C на одну весовую часть соединения формулы IV. Гидрирование проводят, нагревая соединение формулы IV до кипения, например, с муравьиной кислотой и соляной кислотой, или с водородом (например, при давлении водорода от примерно 2 до примерно 4 бар, и опционально с уксусной кислотой) в растворителе, например, в водном этилацетате. Гидрирование можно проводить при температуре от примерно 0°C до примерно 100°C, например, от примерно 50°C до примерно 80°C, например, от примерно 63°C до примерно 77°C, например, примерно при 68°C в течение примерно 0.5-48 часов, например, примерно от 5 до примерно 24 часов, от примерно 10 до примерно 20 часов, от примерно 15 до примерно 20 часов, или любое значение между ними, например, примерно 24 часа. Реагенты, применяющиеся для воздействия на процесс гидрирования (например, палладий и уголь), можно добавлять после того как реакцию смесь нагрели до повышенной температуры (например, от примерно 50°C до примерно 80°C, или примерно до 68°C). После завершения реакции катализатор удаляют, например, фильтрованием, например, при температуре от примерно 60°C до примерно 70°C, и промывают, например, этилацетатом. После отделения органического слоя, его промывают, например, водным раствором карбоната калия, водным раствором бикарбоната натрия и/или водным раствором NaCl. Органический слой уменьшают в объеме (например, отгонкой), и остаток нагревают (например, примерно при 70°C) до полного растворения и охлаждают (например, до температуры от примерно 45°C до примерно 55°C), вносят заправку продукта и перемешивают, например, примерно 1 час, например, при температуре от примерно 45°C до примерно 55°C. Реакционную смесь уменьшают в объеме (например, отгонкой) и медленно добавляют метил-третбутиловый эфир при температуре от примерно 40°C до примерно 50°C, затем реакцию смесь медленно охлаждают до температуры от примерно 0°C до примерно 10°C. Полученную суспензию перемешивают, например, примерно 2 – 16 часов и затем фильтруют. Фильтрат промывают, например, метил-третбутиловым эфиром, опционально охлаждают до температуры от примерно 0°C до примерно 10°C.

Альтернативно, фильтрат от реакции гидрирования можно промыть (например, уксусной кислотой), нагреть (например, до примерно 80°C) для полного растворения и добавить воду (например, предварительно нагретую до примерно 80°C). После охлаждения осадок отделяют фильтрованием, промывают (например, водой и этанолом) и

сушат.

Растворитель, применяющийся на стадии гидрирования (а) в настоящей заявке, может представлять собой любой общеупотребимый растворитель, который не оказывает негативного действия на реакцию. Неограничивающие примеры таких растворителей для гидрирования включают воду, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол, трифторэтанол, этиленгликоль), простые эфиры (например, тетрагидрофуран, диоксан, диэтиловый эфир, диглим), сложные эфиры (например, метилацетат, этилацетат), другие органические растворители, и/или смешанный растворитель, состоящий из двух или больше перечисленных растворителей. Реакцию предпочтительно можно проводить в присутствии органической кислоты, такой как муравьиная кислота, уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота и/или бензойная кислота. В некоторых вариантах осуществления, гидрирование можно проводить в смешанном растворителе, включающем этилацетат, уксусную кислоту и воду.

В некоторых вариантах осуществления, гидрирование можно проводить при повышенном (относительно обычного давления) давлении, например, при повышенном давлении от примерно 0.1 до примерно 1 мегапаскаля (МПа), например, примерно 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 0.96, 0.97, 0.98, 0.99 или 1 МПа, или любое значение в диапазоне между ними. В некоторых вариантах осуществления, стадию гидрирования (а) можно проводить при обычном давлении (например, при нормальном давлении). В некоторых вариантах осуществления, стадию гидрирования (а) можно проводить при повышенном давлении от примерно 0.1 до примерно 0.85 МПа, или от примерно 0.15 до примерно 0.73 МПа, или от примерно 0.1 до примерно 0.5 МПа.

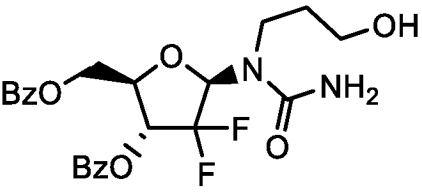
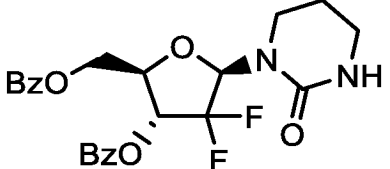
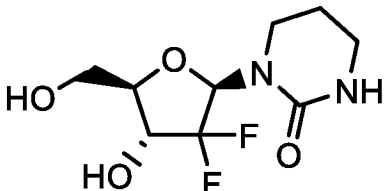
Восстановление соединения формулы IIa до соединения формулы IIIa на стадии (b) можно проводить известными в данной области методами, например, как описано в патенте США № 8,268,800 и/или публикации WO 2015/066162. Например, восстановление можно проводить с помощью восстановителя, такого как боргидрид натрия, в органическом растворителе, например, в смеси метилхлорида и этанола. Восстановление можно проводить при любой подходящей температуре, например, от примерно -5°C до примерно 10°C, например, от примерно 0°C до примерно 5°C, в течение примерно 0.5 - 3 часов, например, примерно 1.5 часа.

В некоторых вариантах осуществления, восстановление можно проводить при температуре от примерно -12°C до примерно -3°C, например, примерно -12, -11, -10, -9, -8, -7, -6, -5, -4 или -3°C или любое значение или диапазон между ними. В некоторых

вариантах осуществления, восстановление можно проводить при температуре от примерно -11°C до примерно -3°C , от примерно -12°C до примерно -5°C , от примерно -11°C до примерно -5°C , или от примерно -10 до примерно -6°C , или при температуре примерно -8°C . Настоящее изобретение частично основано на неожиданном открытии, что необычно холодные условия (например, температура от примерно -11°C до примерно -5°C) минимизирует образование примесей, таких как (но не ограничиваясь только ими) DPU и DCU, и косвенно CYU (который образуется вследствие превращения DCU на следующей стадии), которые непросто удалить далее при получении соединения

1. Структуры примеров примесей показаны в таблице 1.

Таблица 1. Примеры примесей при восстановлении (Bz = бензоил)

Примесь	Структура
DPU	
DCU	
CYU	

Восстановление опционально можно проводить в присутствии трихлорида церия. В одном варианте осуществления, количество хлорида церия составляет примерно 50 мол.% (например, 50 мол.%). В другом варианте осуществления, количество хлорида церия составляет примерно 20 мол.% или примерно 10 мол.% (например, 20 мол.% или 10 мол.%). После добавления хлорида церия (III) реакционную смесь можно нагревать (например, до температуры от примерно 15°C до примерно 25°C), например, примерно 20 минут, перед охлаждением.

После восстановления реакцию гасят, например, ацетоном, и полученный раствор нейтрализуют кислотой, например, лимонной кислотой. Органический слой, содержащий соединение формулы IIIa, можно отделить и промыть, например, водой. Органический слой можно нагреть (например, до температуры от примерно 20°C до примерно 30°C) и подрегулировать значение pH добавлением кислоты (например, лимонной кислоты), и эту стадию повторяют до достижения стабильного уровня pH. Органическую фазу промывают (например, раствором бикарбоната натрия), например, при температуре от примерно 20°C

до примерно 35°C, и затем водой при температуре от примерно 0°C до примерно 10°C. Органическую фазу уменьшают в объеме (например, отгонкой), добавляют метил-третбутиловый эфир, выпавший осадок отделяют, промывают метил-третбутиловым эфиром, охлажденным до температуры от примерно 0°C до примерно 10°C, и сушат.

Снятие защиты с соединения формулы IIIA с получением соединения 2 на стадии (с) можно проводить известными в данной области методами, например, описанными в патенте США № 8,268,800 и/или в публикации WO 2015/066162. Например, снятие защиты можно проводить в присутствии слабого основания, например, гидроксида аммония, в растворителе, например, в метаноле. В некоторых вариантах осуществления, снятие защиты можно проводить в присутствии органического основания, например, одного или больше оснований, выбранных из группы, состоящей из DBU, триметиламина, *N,N*-диметил-4-аминопиридина (DMAP) и 1,3-дизабицикло[2.2.2]октана (DABCO). В некоторых вариантах осуществления, снятие защиты можно проводить в присутствии аммиака, в растворителе, например, в метаноле, например, при температуре от примерно 20°C до примерно 30°C. Количество органического основания, используемого при снятии защиты, не ограничено, при условии, что оно является достаточным и не вызывает побочных эффектов, например, не вызывает побочных реакций. В некоторых вариантах осуществления, количество органического основания, используемого при снятии защиты, может составлять от примерно 0.01 до примерно 2.2 моль на моль соединения формулы IIIa (например, примерно 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.15, 2.16, 2.17, 2.18, 2.19 или 2.2 моль на моль соединения формулы IIIa, или любое значение или диапазон между ними). Например, в некоторых вариантах осуществления, стадию снятия защиты (с) можно проводить в присутствии от примерно 0.01 до примерно 2.2 моль органического основания на моль соединения формулы IIIa, или от примерно 0.05 до примерно 2.0 моль органического основания на моль соединения формулы IIIa, или от примерно 1.0 до примерно 1.9 моль органического основания на моль соединения формулы IIIa. Снятие защиты можно проводить в течение примерно 12-48 часов, например, примерно 24 часа. После снятия защиты смесь упаривают, растворяют в водном растворителе, например, в воде, и промывают органическим растворителем, например, этилацетатом.

В некоторых вариантах осуществления, обработку после снятия защиты можно проводить в безводных условиях, например, путем замены растворителя упариванием. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что замена на неводный растворитель путем упаривания дает нелипкое твердое вещество и позволяет избежать гидролитической нестабильности и образования димера. В некоторых вариантах осуществления, после

снятия защиты можно дополнительно растирать продукт для удаления примесей, например, генотоксических примесей, включая (но не ограничиваясь только им) бензамид. В некоторых вариантах осуществления, снятие защиты с неводной обработкой можно проводить с изопропанолом и/или ацетонитрилом.

В некоторых вариантах осуществления, неводную обработку можно проводить путем уменьшения объема реакционной смеси (например, отгонкой при пониженном давлении), добавления метанола и дальнейшего уменьшения объема, добавления изопропанола и ацетонитрила и дальнейшего уменьшения объема, последующего добавления ацетонитрила и продолжения уменьшения объема. Затем реакционную смесь охлаждают, например, до температуры от примерно 0°C до примерно 10°C, например, в течение 1-2 часов, и выдерживают, например, 1-6 часов. Твердый продукт отделяют и промывают ацетонитрилом.

Осаждение или кристаллизацию соединения 2 с получением соединения 1 на стадии (d) можно проводить как описано выше.

В некоторых вариантах осуществления, осаждение или кристаллизацию соединения 2 на стадии (d) с получением соединения 1 можно проводить, суспендируя соединение в присутствии DBU, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, диизопропилэтиламина и/или гидроксида аммония, опционально при охлаждении.

В некоторых вариантах осуществления, способ по настоящему изобретению может включать стадии (a) - (d), где стадию восстановления (b) проводят при температуре от примерно -12°C до примерно -3°C, тем самым минимизируя количество DCU и DPU и, косвенно, CYU. CYU нелегко удалить на последующих стадиях синтеза. В некоторых вариантах осуществления, способ по настоящему изобретению может дополнительно включать обработку соединения со снятой защитой после стадии снятия защиты (c) в безводных условиях (например, путем замены растворителя путем упаривания), получая нелипкое твердое вещество и/или избегая гидролитической нестабильности и/или образования димера. В некоторых вариантах осуществления, способ по настоящему изобретению может дополнительно включать вариант, в котором стадия снятия защиты (c) дополнительно включает стадию растирания, на которой удаляются генотоксические примеси, например, бензамид. В некоторых вариантах осуществления, способ по настоящему изобретению может дополнительно включать перекристаллизацию финального продукта, которую проводят при pH от примерно 6.0 до примерно 7.4 и при температуре от примерно 50°C до примерно 55°C.

В некоторых вариантах осуществления, способ по настоящему изобретению может включать стадии (a) - (d), где стадию гидрирования (a) проводят в атмосфере водорода с

палладиевым катализатором, и/или где стадию снятия защиты (с) проводят в присутствии органического основания. В частности, касательно стадии (а), в WO 2015/066162 было успешно проведено гидрирование с высоким выходом путем защиты гидроксильных групп и последующего проведения стадии гидрирования с большим количеством муравьиной кислоты в присутствии значительного количества Pd/C, как улучшение способа, раскрытого в патенте США № 8,268,800, но улучшенная стадия в WO 2015/066162 все равно имеет другие недостатки с точки зрения промышленного производства, например, используется дорогой Pd/C в большом количестве и муравьиная кислота, которая не подходит как реагент для промышленного производства в больших масштабах. Настоящее изобретение позволяет провести стадию гидрирования с высоким выходом и высокой чистотой путем проведения стадии гидрирования (а) в атмосфере водорода в присутствии каталитического количества палладиевого катализатора. Кроме того, реакцию снятия защиты в WO 2015/066162 необходимо проводить с аммиаком в течение значительного периода времени, что проблематично при промышленном производстве и генерирует трудно удаляемые примеси. Для сравнения, в патенте США № 8,268,800 стадию гидрирования проводили с незащищенными гидроксильными группами в присутствии большого количества дорогого родиевого катализатора, что приводит, например, к высоким производственным затратам, низкой чистоте продукта и сложной очистке методом хроматографии. Описанные выше проблемы, присущие WO 2015/066162 и патенту США № 8,268,800, решены в настоящем изобретении.

Применение

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, полученные согласно настоящему изобретению, могут применяться для ингибирования активности CDA. Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль могут быть в форме фармацевтической композиции, например, вместе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. В некоторых вариантах осуществления, соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль могут применяться в способе лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, в комбинации с лекарственным средством, являющимся субстратом для CDA, например, с лекарственным средством, являющимся субстратом для CDA, которое может применяться для лечения рака. Примеры лекарственных средств, являющихся субстратом для CDA, включают (но не ограничиваются только ими) децитабин, 5-азациитидин, гемцитабин, ара-С, тезацитабин, 5-фтор-2'-деоксицитидин и цитохлор. В некоторых вариантах осуществления, рак выбран из группы, состоящей из рака кровеносной системы и солидного рака. В некоторых вариантах осуществления, рак кровеносной системы может представлять собой миелодиспластический синдром или

лейкоз, например, острый миелоидный лейкоз или хронический миелоидный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления, солидный рак может представлять собой рак поджелудочной железы, рак яичника, перитонеальный рак, немелкоклеточный рак легкого, метастатический рак молочной железы, рак мочевого пузыря, плоскоклеточный рак, переходноклеточный рак, аденокарциному, гинекологический рак, рак фаллопиевых труб, рак печени, почечноклеточный рак, рак легкого, рак шейки матки, рак мочеполового тракта или рак желудочнокишечного тракта. В некоторых вариантах осуществления, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить практически в одно время с лекарственным средством, являющимся субстратом для CDA, до введения лекарственного средства, являющегося субстратом для CDA, или после введения лекарственного средства, являющегося субстратом для CDA, опционально в виде дозированной формы для однократного приема или в виде нескольких разделенных дозированных форм. Варианты осуществления настоящего изобретения описаны ниже в неограничивающих примерах.

Примеры

Пример 1. Стадия гидрирования (a)

Гидрирование соединения формулы IV (1 экв.) на стадии (a) с получением соединения формулы IIa проводили под давлением водорода 2-4 бар и с уксусной кислотой (80%, 2.62 г/г) в этилацетате (8.97 г/г) в присутствии Pd/C (5%, 0.05 г/г) в воде (1.98 г/г) при температуре от 63°C до 77°C в течение по меньшей мере 12 часов. После окончания реакции катализатор удаляли фильтрованием, и осадок на фильтре промывали этилацетатом (6.73 г/г). После охлаждения фильтрат промывали водным раствором карбоната калия. Органическую фазу промывали водным раствором бикарбоната натрия (7% вес/вес, 5.38 г/г) и водным раствором NaCl (10% вес/вес, 3 г/г). Органический слой упаривали до остаточного объема примерно 8 объемов, остаток нагревали при 70°C до растворения и охлаждали до 45 - 55°C. В реакционную смесь вносили затравочный кристалл соединения формулы IIa, реакционную смесь отгоняли до остаточного объема примерно 2 объема, и медленно добавляли метил-третбутиловый эфир (4.44 г/г) при температуре от 40°C до 50°C. После охлаждения смеси выпавший осадок собирали на фильтре, промывали метил-третбутиловым эфиром (1.48 г/г), охлажденным до 0°C - 10°C, и полученный продукт сушили, получая соединение формулы IIa. Выход: 86%. Химическая чистота: 98.9%.

Пример 2. Уменьшение содержания примесей на стадии восстановления (b)

Соединение формулы IIa (1 экв.) растворяли в дихлорметане (14.6 г/г) и перемешивали. Добавляли этанол (5.83 г/г), и реакционную смесь охлаждали до

температуры от -5°C до 5°C . Добавляли церия(III) хлорид гептагидрат (0.08 г/г), и реакцию нагревали до $15 - 25^{\circ}\text{C}$. Затем добавляли воду (0.68 г/г) и перемешивали реакционную смесь по меньшей мере 20 минут, после чего охлаждали до температуры от 0°C до -11°C . Порциями добавляли боргидрид натрия (0.11 г/г), поддерживая температуру между 0°C и -11°C , и реакционную смесь перемешивали до полного завершения. Добавляли ацетон (0.73 г/г), поддерживая температуру от 0°C до -11°C . Медленно добавляли водный раствор лимонной кислоты (3.7 - 4.4% вес/вес) до pH 6.5 - 7.5. Фазам давали отстояться, и водную фазу отделяли. Органическую фазу промывали водным раствором бикарбоната натрия и затем промывали водой. Фазы разделяли, и органическую фазу дополнительно промывали водой. Органическую фазу отгоняли в вакууме при температуре $\leq 35^{\circ}\text{C}$ примерно до 2 объемов, затем добавляли метил-третбутиловый эфир (7.38 г/г) и упаривали при температуре $\leq 35^{\circ}\text{C}$ до 4.8 объемов. Добавляли вторую порцию метил-третбутилового эфира (3.7 г/г) и упаривали в вакууме при температуре $\leq 30^{\circ}\text{C}$ до 4.8 объемов. Добавляли еще метил-третбутиловый эфир (2.67 г/г), и реакционную смесь охлаждали до температуры от 0°C до -10°C в течение ≥ 4 часов. Добавляли еще метил-третбутиловый эфир (0.89 г/г), и реакционную смесь перемешивали при той же температуре, затем твердый продукт отделяли и промывали метил-третбутиловым эфиром (1.46 г/г), охлажденным до температуры между 0°C и 10°C , и продукт сушили, получая соединение формулы IIIa. Выход: 76%. Химическая чистота: 93%.

Процессы в Экспериментах 1-5 проводили аналогично описанному выше, за исключением изменения температуры восстановления на 0°C , -3°C , -5°C , -8°C и -11°C , соответственно. При более низких температурах было минимизировано образование DCU, DPU и CYU, как показано в таблице 2. Структуры примесей показаны в таблице 1.

Таблица 2

Эксперимент	Темп-ра восстановления	DPU (% площади) в Соединении формулы IIIa (стадия b)	DCU (% площади) в Соединении формулы IIIa (стадия b)	CYU (% площади) в Соединении 1	Выход на стадии b
1	0°C	2.42	0.69	0.08	73.6%
2	-3°C	1.91	0.25	0.03	69.8%
3	-5°C	2.18	0.15	-	77.2%
4	-8°C	0.7	0.10	-	81.8%
5	-11°C	0.40	<0.05	не определяли	83.5%

Пример 3. Улучшения на стадии снятия защиты (c)

Снятие защиты проводили в растворе аммиака (0.87 г/г) в метаноле (4.95 г/г). Добавляли соединение формулы IIIa (1 экв.) и дополнительно метанол (1.58 кг/кг). Реакционную смесь доводили до температуры от 20°C до 30°C и перемешивали при этой

температуре до завершения реакции. Обработку проводили путем упаривания реакционной смеси при пониженном давлении до остаточного объема примерно 3 объема. Добавляли метанол (1.58 г/г) и продолжали упаривание при пониженном давлении до остаточного объема примерно 3 объема. Добавляли изопропанол (1.92 г/г), затем ацетонитрил (3.93 г/г) и продолжали упаривание при пониженном давлении до остаточного объема примерно 3 объема. Добавляли ацетонитрил (5.51 г/г) и упаривали при пониженном давлении до остаточного объема 5 объемов. Добавляли ещё ацетонитрил (1.58 г/г) и упаривали при пониженном давлении до остаточного объема примерно 5 объемов. После охлаждения смеси отделяли твердый продукт и промывали его ацетонитрилом (1.56 г/г), охлажденным до температуры от 0°C до 10°C. Влажный продукт смешивали с ацетонитрилом (2.37 г/г). После охлаждения смеси полученный влажный продукт сушили, получая Соединение 2. Выход: 87%. Химическая чистота: 97%.

Сравнительный пример 4. Оригинальная стадия снятия защиты (с)

Снятие защиты проводили реакцией с аммиаком (7.0 М раствор в метаноле, 25 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 27 часов и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (6.3 объемов) и промывали два раза этилацетатом (каждый раз по 5.7 объемов). Водный слой упаривали при пониженном давлении при температуре меньше 35°C, получая соединение 2 (95% выход).

При дальнейших операциях в типичных условиях, соединение 2, полученное в оригинальных условиях снятия защиты, обычно давало соединение 1, имеющее в целом более низкую чистоту и значительно большее число примесей. См. таблицу 3, Эксперименты 1 и 2.

Пример 5. Условия высокоспецифичной кристаллизации при высоких температурах

Тестировали условия для кристаллизации соединения 1, имеющего повышенную чистоту. Были найдены условия для высокоспецифичной кристаллизации с получением очень чистого вещества, улучшенного контроля распределения частиц по размеру в пределах оптимального (одновершинного) диапазона, низкого уровня ацетонитрила и исключения димеризованных примесей. Конкретные условия включают использование повышенных температур и регулировку уровня pH.

Предпочтительные стадии для перекристаллизации соединения 1 проводили путем смешивания соединения 2 (1 экв.), 1,8-диазабикло[5,4,0]ундец-7-ена (DBU, 0.028 г/г), ацетонитрила (5.02 г/г) и воды (0.73 г/г) и перемешивания при температуре от 15°C до 25°C в течение 2 часов. Полученную смесь охлаждали до 0°C - 10°C в течение ≥ 1 часа и выдерживали при этой температуре 1 - 8 часов. Полученный твердый продукт отделяли

фильтрованием и промывали смесью ацетонитрил:вода (0.21 г/г:0.033 г/г), охлажденной до 0°C - 10°C. Влажный продукт и ацетонитрил (2.36 г/г) перемешивали при 0°C - 10°C от 30 минут до 8 часов. Твердый продукт отделяли и промывали ацетонитрилом (0.78 г/г), охлажденным до 0°C - 10°C. Влажный продукт сушили, получая сырое Соединение 1. Выход: 80%. Химическая чистота: 94%.

Сырое соединение 1 (1 экв.), ацетон (6.26 г/г) и воду (2 г/г) смешивали при температуре от 20°C до 30°C. Значение pH реакционной смеси доводили до 6.0 - 7.5 добавлением водного раствора муравьиной кислоты (0.0076 г/г муравьиной кислоты в 1.25 г/г воды). При необходимости можно использовать водный раствор 1,8-диазабицикло [5,4,0]ундец-7-ена DBU (0.041 г/г DBU в 0.78 г/г воды) для доведения pH до целевого уровня. Реакционную смесь нагревали до 50°C - 55°C до полного растворения и фильтровали в реактор, имеющий температуру от 40°C до 50°C, и промывали смесью воды (0.1 г/г) и ацетона (0.31 г/г). Полученный раствор охлаждали до 33°C - 43°C и добавляли затравку 0.005 г/г соединения 1. Реакционную смесь выдерживали при этой температуре, после чего охлаждали до температуры от -10°C до 0°C. Суспензию выдерживали при температуре от -10°C до 0°C в течение 12-16 часов и фильтровали. Полученный продукт промывали ацетоном (0.78 г/г) и сушили, получая соединение 1. Выход: 61%. Химическая чистота, исключая эпимер: 99.6%. Соединение 6, имеющее изображенную ниже структуру и являющееся эпимером соединения 1, получали в следующем соотношении. Соединение 1: Соединение 6 = 99.6 : 0.4.

(PSD: $D(0.9) = 252$ мкм, $D(0.5) = 125$ мкм, $D(0.1) = 21$ мкм).

Пример 6. Сравнение с оригинальным способом очистки

Сырое соединение 1 (1 экв.) суспендировали в смеси ацетона (2.5 мл/г) и воды (2.5 мл/г) и перемешивали при $25 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 2 часов. Полученную смесь охлаждали до $5 \pm 2^\circ\text{C}$ и перемешивали 2 часа, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали ацетоном (2 x 0.55 мл/г) и затем сушили в вакууме при 55°C. Соединение 1 получали с выходом 67%. Химическая чистота, исключая эпимер: 99.4%. Соединение, имеющее изображенную ниже структуру и являющееся эпимером соединения 1, получали в следующем соотношении. Соединение 1: Соединение 6 = 98.7 : 1.3.

Общая чистота соединения 1 и его соотношение к соединению 6 в случае оригинального способа ниже, чем в улучшенном способе очистки. Профиль примесей представлен в таблице 3. Структуры отслеженных примесей показаны в таблице 4.

Таблица 3

	Эксп. 1 Оригинальный способ	Эксп. 2 Улучшенный способ
Содержание веществ, по данным ВЭЖХ (% по весу)		
Соединение 6 (Эпимер)	1.34	0.62
NHD-1	0.05	0.07
NHD-2	0.04	0.07
HTD-1	0.1	н.о.
HHD-1	0.07	н.о.
HTD-2	0.03	н.о.
MPO-1	0.11	0.06
RRT 0.62	0.06	0.23
RRT0.92	ND	0.05
RRT 3.09	0.05	н.о.
RRT5.98	0.04	н.о.
RRT6.34	0.06	н.о.
RRT6.38	0.07	н.о.
RRT6.43	0.04	н.о.
RRT6.98	0.05	н.о.
RRT7.56	0.03	н.о.
Итого, исключая эпимер (%)	0.6	0.5
Суммарное число, исключая эпимер	14	5

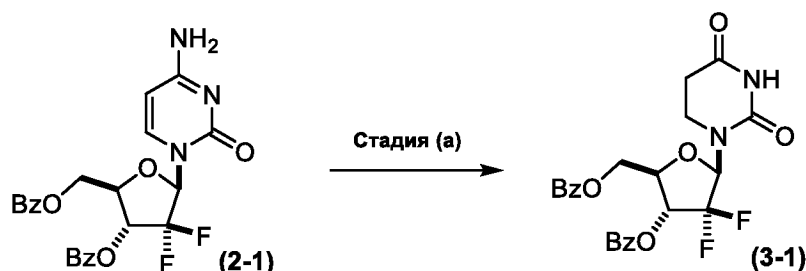
н.о. – не обнаружено.

Таблица 4

Примесь	Структура
NHD-1/NHD-2	
HTD-1/HTD-2	
HHD-1	
MPO-1	

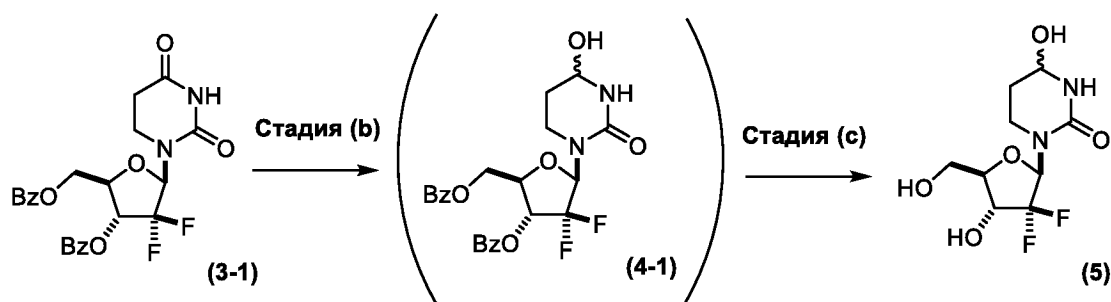
Пример 7. Альтернативные способы для стадии (а) и (с)

Стадия (а):



Смесь соединения (2-1) (20.0 г, 42.4 ммоль), этилацетата (200 мл), уксусной кислоты (80 мл) и воды (50 мл) растворяли при перемешивании и температуре 50 - 60°C в атмосфере азота, затем добавляли 0.2 г Pd/C (10% по весу, 5 вес.% по сухому веществу, 50% содержание воды, NEs-5DR тип), и реакционную колбу заполняли азотом. Затем атмосферу в колбе заменяли на водород, и реакционную смесь перемешивали при повышенном давлении водорода (0.5 МПа) при 50 - 60°C в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали, и остаток на фильтре промывали 20 мл 80%-ной уксусной кислоты. Этилацетат из фильтрата удаляли в вакууме (100 Торр, 50°C). Оставшийся раствор нагревали при 80°C до растворения и добавляли 400 мл воды, предварительно нагретой до 80°C. После охлаждения смеси отделяли фильтрованием выпавшие кристаллы, промывали их водой и этанолом, и сушили, получая 19.24 г соединения (3-1) (выход: 95.6%, химическая чистота: 98.4%).

Стадии (b) и (с)

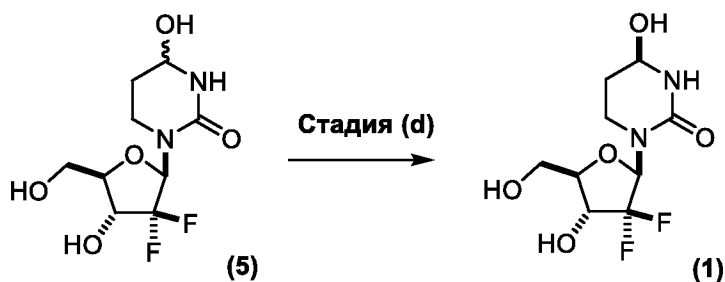


Синтез соединения (4-1): Соединение (3-1) (19.0 г, 40.0 ммоль) растворяли в метиленхлориде (228 мл) при перемешивании. В полученный раствор добавляли этанол (152 мл) и церий(III) хлорид гептагидрат (1.49 г, 4.0 ммоль), и реакционную смесь охлаждали до температуры ниже 6°C. Прикапывали раствор боргидрида натрия (3.77 г, 100 ммоль) в воде (19 мл) в охлажденную смесь, поддерживая температуру ниже 6°C. После добавления смесь перемешивали при температуре ниже 6°C в течение 2 часов. Поддерживая температуру реакционной смеси ниже 6°C, смесь гасили при перемешивании добавлением 9.5 мл ацетона, затем добавляли 114 мл 0.5М водной соляной кислоты, поддерживая температуру смеси ниже 6°C, доводя значение pH

реакционной смеси до 7. После нагревания до 30 - 40°C, в смесь добавляли 114 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Смесь разделяли на делительной воронке, органический слой промывали 114 мл воды, и растворитель удаляли в вакууме (50 Торр, 40°C). Полученное соединение (4-1) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

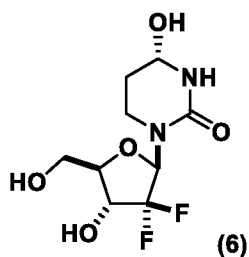
Синтез соединения 5: К соединению (4-1), полученному на стадии (b), добавляли метанол (190 мл) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (0.30 мл, 2.0 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали при 40°C в течение 3 часов. После окончания реакции удаляли метанол в вакууме (50 Торр, 40°C) и добавляли в остаток 95 мл ацетонитрила. После охлаждения отфильтровывали выпавшие кристаллы, промывали их холодным ацетонитрилом и сушили, получая 8.96 г соединения 5 (выход: 83.4%, химическая чистота: 97.1%).

Стадия (d)



Синтез неочищенного соединения (1): Смесь соединения (5) (0.9 г, 3.35 ммоль), ацетонитрила (5.8 мл), воды (0.65 мл) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) (0.025 мл, 0.17 ммоль) суспендировали, и суспензию перемешивали 48 часов при 20 - 30°C. После охлаждения отфильтровывали выпавшие кристаллы, промывали холодным 90%-ным ацетонитрилом и ацетонитрилом, и сушили, получая 0.66 г соединения 1 (выход: 73.0%, химическая чистота: 98.3%). Соединение 5: Соединение 6 (эпимер соединения 5) = 98.9 : 1.1.

Очистка неочищенного соединения 1: Соединение 1 (0.3 г, 1.11 ммоль) суспендировали в смеси ацетонитрила (0.96 мл) и воды (0.24 мл), и суспензию перемешивали два часа при перемешивании при 40 - 50°C. Затем суспензию перемешивали два часа при температуре ниже 5°C. Полученный осадок отделяли фильтрованием, промывали холодным 90%-ным ацетонитрилом и ацетонитрилом, и сушили, получая 0.66 г соединения 1 (выход: 73.5%, химическая чистота: 99.6%). Соединение 6, имеющее приведенную ниже формулу и являющееся эпимером соединения 1, получали в соотношении Соединение 1: Соединение 6 = 99.7 : 0.3.

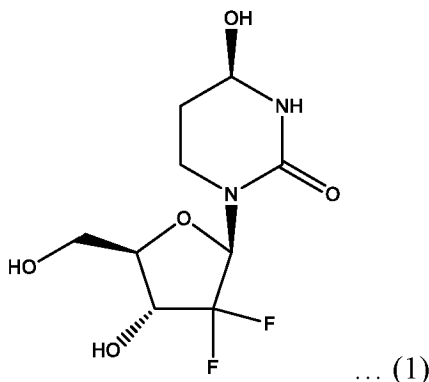


Общее количество примесей, содержащихся в очищенном соединении 1, составляло 0.46% по площади. Отдельно получали соединение 1 из тех же материалов и очищали способом, раскрытым в Патентном документе 2 (WO 2015/066162), но общее количество примесей (2.46%) в этом случае было выше, чем в описанном выше способе, и это означает, что способ по настоящему изобретению делает возможным получение соединения 1 с более высоким выходом.

Варианты осуществления

Варианты осуществления настоящего изобретения включают (но не ограничиваясь только ими) следующие.

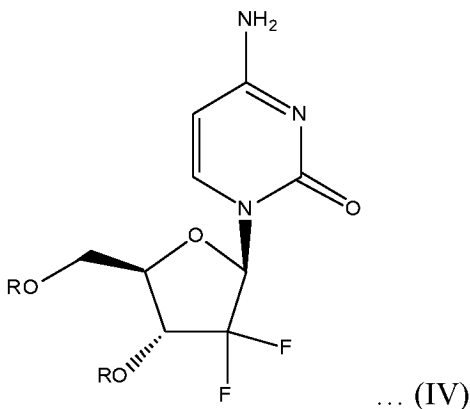
1. Способ получения соединения 1:



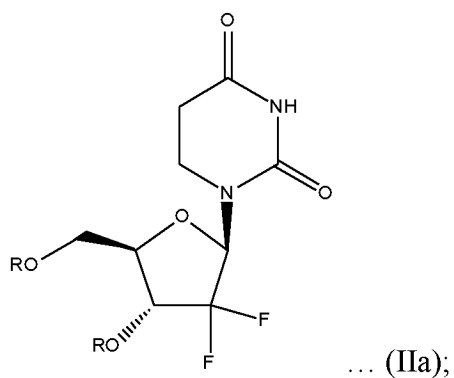
или его соли;

включающий стадии:

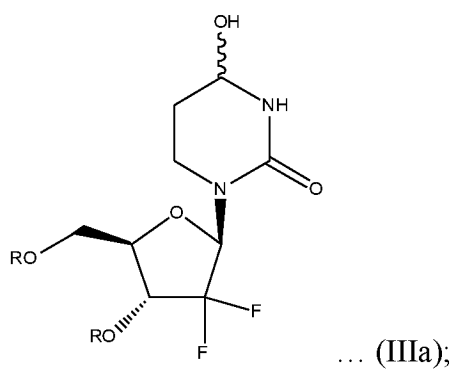
(а) гидрирование соединения формулы IV:



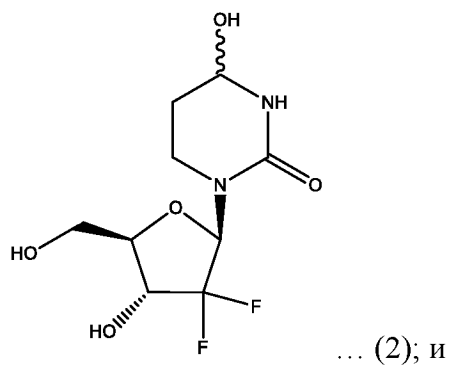
где R представляет собой гидроксил-защитную группу,
с получением соединения формулы Ia:



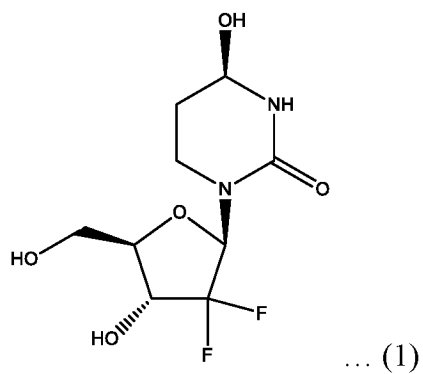
(b) восстановление соединения формулы IIa с получением соединения формулы IIIa:



(c) снятие защиты с соединения формулы IIIa с получением соединения 2:



(d) осаждение или кристаллизация соединения 2 в присутствии катализатора с получением соединения 1:



или его соли;

где данный способ включает один или больше из следующих пунктов в любой

комбинации:

(i) стадию гидрирования (a) проводят в атмосфере водорода с палладиевым катализатором;

(ii) стадию восстановления (b) проводят при температуре от примерно -12°C до примерно -5°C ;

(iii) стадию снятия защиты (c) проводят в присутствии органического основания; и/или

(iv) стадию снятия защиты (c) проводят в безводных условиях.

2. Способ по варианту осуществления 1, где катализатор представляет собой от примерно 1 мол.% до примерно 20 мол.% DBU.

3. Способ по варианту осуществления 2, где катализатор представляет собой от примерно 5 мол.% до примерно 10 мол.% DBU.

4. Способ по варианту осуществления 3, где катализатор представляет собой примерно 5 мол.% DBU.

5. Способ по варианту осуществления 1, где катализатор представляет собой уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, диизопропилэтиламин или гидроксид аммония.

6. Способ по вариантам осуществления 1-5, где стадия снятия защиты (c) дополнительно включает стадию растирания.

7. Способ по вариантам осуществления 1-6, дополнительно включающий перекристаллизацию или суспендирование соединения 1.

8. Способ по варианту осуществления 7, где перекристаллизацию проводят при pH от примерно 6.0 до примерно 7.4 и при температуре от примерно 50°C до примерно 55°C .

9. Способ по вариантам осуществления 1-8, где стадию (d) проводят в присутствии раствора, содержащего ацетонитрил.

10. Способ по вариантам осуществления 1-8, где стадию (d) проводят в присутствии раствора, содержащего ацетон или тетрагидрофуран.

11. Способ по вариантам осуществления 1-10, где стадию (b) проводят в присутствии CeCl_3 .

12. Способ по вариантам осуществления 1-11, где R представляет собой бензоильную группу.

13. Способ по вариантам осуществления 1-12, где палладиевый катализатор, применяющийся на стадии (i), представляет собой палладий на угле (Pd/C).

14. Способ по варианту осуществления 13, где количество Pd/C, применяющегося на стадии (i), составляет каталитическое количество не более 0.1 вес. частей на 1 вес. часть

соединения формулы IV.

15. Способ по варианту осуществления 13, где количество Pd/C, применяющегося на стадии (i), составляет от 0.025 до 0.05 вес.частей на 1 вес.часть соединения формулы IV.

16. Способ по вариантам осуществления 1-15, где стадию (i) проводят в смешанном растворителе, содержащем этилацетат, уксусную кислоту и воду.

17. Способ по вариантам осуществления 1-16, где стадию (i) проводят при нормальном или повышенном давлении.

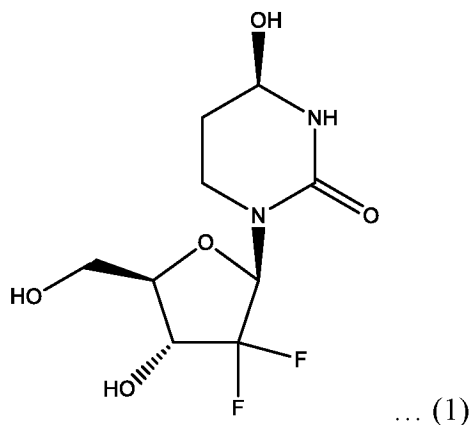
18. Способ по вариантам осуществления 1-17, где стадию (i) проводят при повышенном давлении от 0.1 до 0.5 МПа.

19. Способ по вариантам осуществления 1-18, где органическое основание, применяющееся на стадии (iii), представляет собой одно или больше оснований, выбранных из группы, состоящей из DBU, триэтиламина, DMAP и DABCO.

20. Способ по вариантам осуществления 1-19, где количество органического основания, применяющегося на стадии (iii), составляет от 0.01 до 2.2 моль на моль соединения формулы IIIa.

21. Способ по вариантам осуществления 1-20, где органическое основание, применяющееся на стадии (iii), представляет собой DBU.

22. Композиция соединения 1:

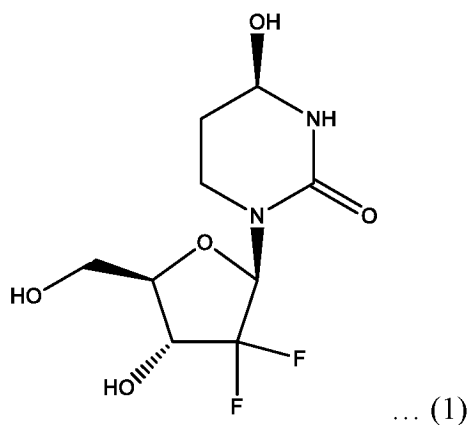


или его соли;

содержащая меньше 10, 9, 8, 7, 6 или 5 измеримых примесей.

23. Композиция по п. 24, где никакая примесь не содержится в количестве больше 0.5 вес.%, 0.25 вес.%, 0.2 вес.%, 0.15 вес.%, 0.1 вес.%, 0.05 вес.% или 0.01 вес.%.

24. Композиция соединения 1:



или его соли;

где никакая примесь не содержится в количестве больше 0.5 вес.%, 0.25 вес.%, 0.2 вес.%, 0.15 вес.%, 0.1 вес.%, 0.05 вес.% или 0.01 вес.%.

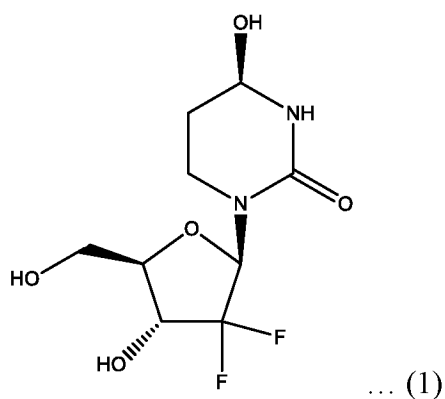
25. Композиция по п. 26, содержащая меньше 10, 9, 8, 7, 6 или 5 измеримых примесей.

Всё описанное выше является иллюстрацией настоящего изобретения и не ограничивает его объем. Настоящее изобретение определяется следующей далее Формулой изобретения, эквиваленты которой также входят в объем настоящего изобретения.

Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие документы, процитированные в настоящем тексте, включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки в соответствии с предложением и/или абзацем, в котором дана ссылка.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

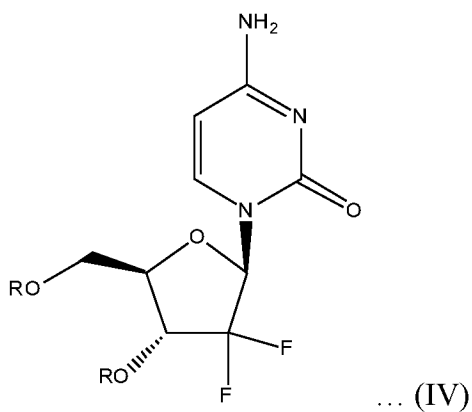
1. Способ получения соединения 1:



или его соли;

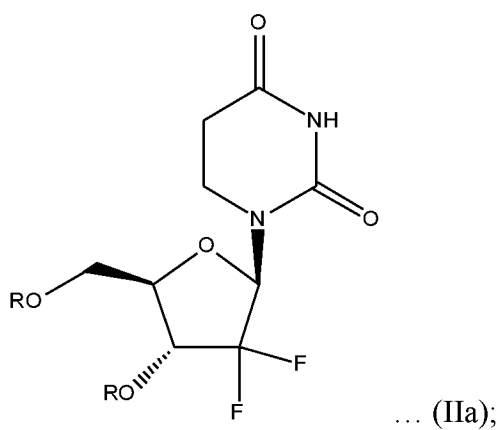
включающий стадии:

(а) гидрирование соединения формулы IV:



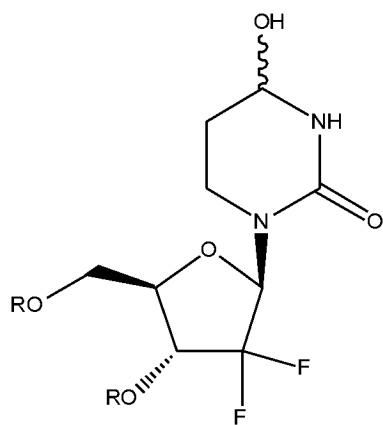
где R представляет собой гидроксил-защитную группу,

с получением соединения формулы IIa:

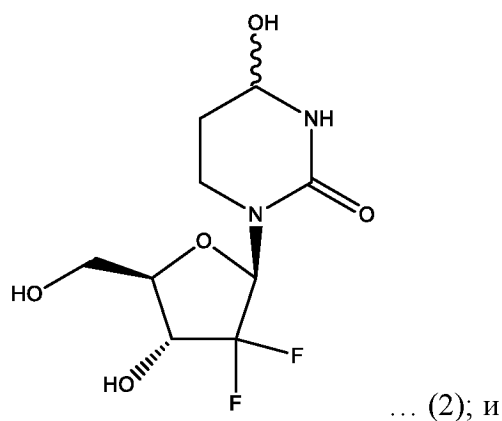


(b) восстановление соединения формулы IIa с получением соединения формулы

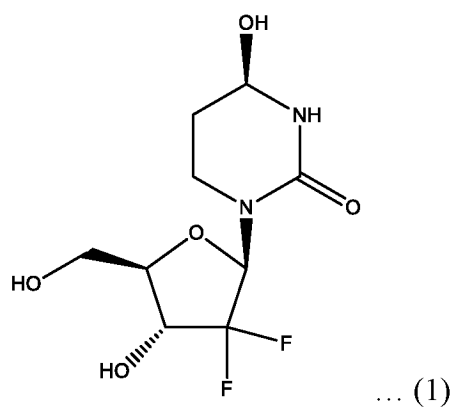
IIIa:



(с) снятие защиты с соединения формулы IIIa с получением соединения 2:



(d) осаждение или кристаллизация соединения 2 в присутствии катализатора с получением соединения 1:



или его соли;

где данный способ включает один или больше из следующих пунктов в любой комбинации:

(i) стадию гидрирования (a) проводят в атмосфере водорода с палладиевым катализатором;

(ii) стадию восстановления (b) проводят при температуре от примерно -12°C до примерно -5°C;

(iii) стадию снятия защиты (с) проводят в присутствии органического основания; и/или

(iv) обработку соединения со снятой защитой после стадии снятия защиты (с) проводят в безводных условиях.

2. Способ по п. 1, где катализатор представляет собой от примерно 1 мол.% до примерно 20 мол.% 1,8-дизабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (DBU).

3. Способ по п. 2, где катализатор представляет собой от примерно 5 мол.% до примерно 10 мол.% DBU.

4. Способ по п. 3, где катализатор представляет собой примерно 5 мол.% DBU.

5. Способ по п. 1, где катализатор представляет собой уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, диизопропилэтиламин или гидроксид аммония.

6. Способ по п. 1, где стадия снятия защиты (с) дополнительно включает стадию растирания.

7. Способ по п. 1, дополнительно включающий перекристаллизацию или суспендирование соединения 1.

8. Способ по п. 7, где перекристаллизацию проводят при pH от примерно 6.0 до примерно 7.4 путем растворения соединения 1 при температуре от примерно 50°C до примерно 55°C с получением раствора, который потом охлаждают до примерно 5°C.

9. Способ по п. 1, где стадию (d) проводят в присутствии раствора, содержащего ацетонитрил.

10. Способ по п. 1, где стадию (d) проводят в присутствии раствора, содержащего ацетон или тетрагидрофуран.

11. Способ по п. 1, где стадию (b) проводят в присутствии CeCl_3 .

12. Способ по п. 1, где R представляет собой бензоильную группу.

13. Способ по п. 1, где палладиевый катализатор, применяющийся на стадии (i), представляет собой палладий на угле (Pd/C).

14. Способ по п. 13, где количество Pd/C, применяющегося на стадии (i), составляет каталитическое количество не более 0.1 вес.частей на 1 вес.часть соединения формулы IV.

15. Способ по п. 13, где количество Pd/C, применяющегося на стадии (i), составляет от 0.025 до 0.05 вес.частей на 1 вес.часть соединения формулы IV.

16. Способ по п. 1, где способ включает стадию (i), и стадию (i) проводят в смешанном растворителе, содержащем этилацетат, уксусную кислоту и воду.

17. Способ по п. 1, где способ включает стадию (i), и стадию (i) проводят при нормальном или повышенном давлении.

18. Способ по п. 1, где способ включает стадию (i), и стадию (i) проводят при повышенном давлении от 0.1 до 0.5 МПа.

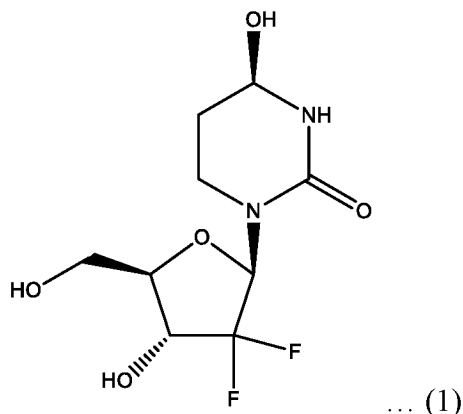
19. Способ по п. 1, где способ включает стадию (iii), и органическое основание,

применяющееся на стадии (iii), представляет собой одно или больше оснований, выбранных из группы, состоящей из DBU, триэтиламина, DMAP и DABCO.

20. Способ по п. 1, где способ включает стадию (iii), и количество органического основания, применяющегося на стадии (iii), составляет от 0.01 до 2.2 моль на моль соединения формулы IIIa.

21. Способ по п. 1, где способ включает стадию (iii), и органическое основание, применяющееся на стадии (iii), представляет собой DBU.

22. Композиция, содержащая соединение 1:



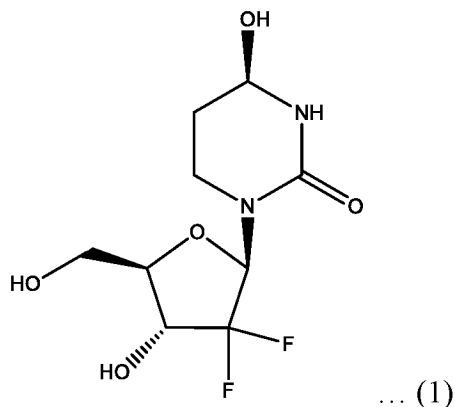
или его соль;

где композиция содержит меньше 10, 9, 8, 7, 6 или 5 измеримых примесей.

23. Композиция по п. 22, где никакая примесь не содержится в количестве больше 1.0 вес.%, 0.5 вес.%, 0.25 вес.%, 0.2 вес.%, 0.15 вес.% или 0.1 вес.%, относительно общего веса композиции.

24. Композиция по п. 22 или 23, где соединение 1 имеет чистоту по меньшей мере примерно 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% или 99.9% по весу относительно общего веса композиции.

25. Композиция, содержащая соединение 1:



или его соль;

где никакая примесь не содержится в композиции в количестве больше 1.0 вес.%, 0.5 вес.%, 0.25 вес.%, 0.2 вес.%, 0.15 вес.% или 0.1 вес.% относительно общего веса

композиции.

26. Композиция по п. 25, где композиция содержит меньше 10, 9, 8, 7, 6 или 5 измеримых примесей.

27. Композиция по п. 25 или 26, где соединение 1 имеет чистоту по меньшей мере примерно 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% или 99.9% по весу относительно общего веса композиции.