

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202292763 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.12.29(51) Int. Cl. C07D 519/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/553 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2021.03.30

## (54) ПОЛУЧЕНИЕ ИНГИБИРУЮЩЕГО Mc1-1 СОЕДИНЕНИЯ ПУТЕМ МЕТИЛИРОВАНИЯ В ПРИСУТСТВИИ ВОДЫ

(31) 63/002,629; 63/070,630; 63/084,367

(72) Изобретатель:

(32) 2020.03.31; 2020.08.26; 2020.09.28

Ахматович Майкл, Цуй Шен, Хван

(33) US

Тсан-Линь, Ланжилль Нил Фред, Том

(86) PCT/US2021/024779

Джанин К., Хакл Джеймс Э., Стек

(87) WO 2021/202452 2021.10.07

Маркиан, У Тянь, Браун Шон П. (US)

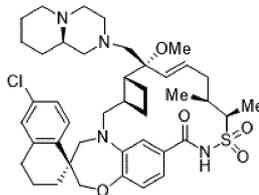
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

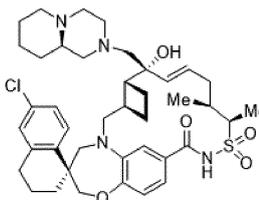
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

Медведев В.Н. (RU)

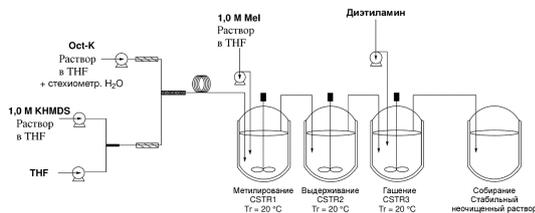
(57) В изобретении предусматриваются улучшенный способ синтеза соединения (A)



или его соли или сольвата, путем метилирования соединения (B)



или его соли или сольвата, кристаллический гидрат соединения (A) и фармацевтические составы, содержащие кристаллический гидрат соединения (A).



202292763

A1

A1

202292763

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575742EA/072

### ПОЛУЧЕНИЕ ИНГИБИРУЮЩЕГО MCL-1 СОЕДИНЕНИЯ ПУТЕМ МЕТИЛИРОВАНИЯ В ПРИСУТСТВИИ ВОДЫ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/002629, поданной 31 марта 2020 года, предварительной заявке на патент США № 63/070630, поданной 26 августа 2020 года, и предварительной заявке на патент США № 63/084367, поданной 28 сентября 2020 года, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей, как если бы они полностью были изложены в данном документе.

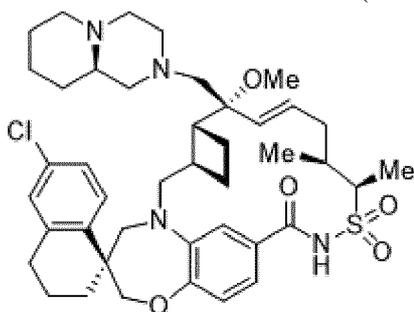
#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Область техники, к которой относится изобретение

[0002] Настоящее раскрытие относится к способам синтеза (4S,7aR,9aR,10R,11E,14S,15R)-6'-хлор-10-метокси-14,15-диметил-10-{{(9aR)-октагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиазин-2-ил}метил}-3',4',7a,8,9,9a,10,13,14,15-декагидро-2'H,3H,5H-спиро[1,19-этен-16]6-циклобута[i][1,4]оксазепино[3,4-f][1,2,7]тиадиазациклогексадецин-4,1'-нафталин]-16,16,18(7H,17H)-триона (соединение A), его соли или сольвата, который выполняет функцию ингибитора белка 1 миелоидноклеточного лейкоза (Mcl-1), посредством метилирования ((4S,7aR,9aR,10R,11E,14S,15R)-6'-хлор-10-гидрокси-14,15-диметил-10-{{(9aR)-октагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиазин-2-ил}метил}-3',4',7a,8,9,9a,10,13,14,15-декагидро-2'H,3H,5H-спиро[1,19-этен-16]6-циклобута[i][1,4]оксазепино[3,4-f][1,2,7]тиадиазациклогексадецин-4,1'-нафталин]-16,16,18(7H,17H)-триона, или его соли или сольвата.

Описание известного уровня техники

[0003] Соединение, представляющее собой (4S,7aR,9aR,10R,11E,14S,15R)-6'-хлор-10-метокси-14,15-диметил-10-{{(9aR)-октагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиазин-2-ил}метил}-3',4',7a,8,9,9a,10,13,14,15-декагидро-2'H,3H,5H-спиро[1,19-этен-16]6-циклобута[i][1,4]оксазепино[3,4-f][1,2,7]тиадиазациклогексадецин-4,1'-нафталин]-16,16,18(7H,17H)-трион (соединение A), является пригодным в качестве ингибитора миелоидноклеточного лейкоза 1 ("Mcl-1):



(A).

[0004] Одной общей характеристикой рака человека является сверхэкспрессия Mcl-1. Сверхэкспрессия Mcl-1 предотвращает прохождение раковыми клетками

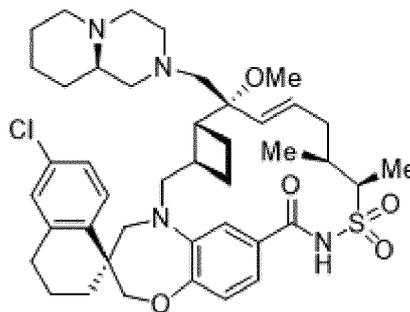
запрограммированной гибели клеток (апоптозу), что обеспечивает выживание клеток, несмотря на обширные генетические повреждения.

[0005] Mcl-1 является представителем семейства белков Bcl-2. Семейство Bcl-2 включает проапоптотические представители (такие как BAX и BAK), которые при активации образуют гомоолигомер во внешней митохондриальной мембране, что приводит к образованию пор и выходу содержимого митохондрий, что является стадией при запуске апоптоза. Антиапоптотические представители семейства Bcl-2 (такие как Bcl-2, Bcl-XL и Mcl-1) блокируют активность BAX и BAK. Другие белки (такие как BID, BIM, BIK и BAD) проявляют дополнительные регуляторные функции. При изучении было показано, что ингибиторы Mcl-1 могут быть пригодными для лечения видов рака. Mcl-1 сверхэкспрессируется во многочисленных видах рака.

[0006] В патенте США № 10300075, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, раскрывается соединение А в качестве ингибитора Mcl-1 и предусматривается способ его получения. Тем не менее, требуются улучшенные синтетические способы, которые приводят к большему выходу и чистоте соединения А, особенно для коммерческого изготовления соединения А.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В одном аспекте в данном документе предусматривается способ синтеза

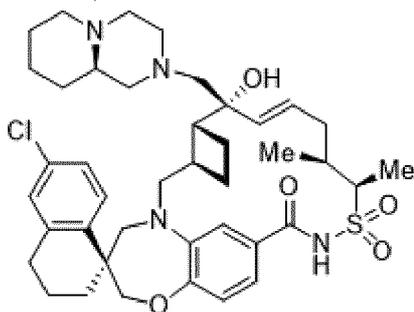


соединения А, его соли или сольвата:

(А);

предусматривающий:

(а) смешивание (i) основания, выбранного из группы, состоящей из нунулеофильного основания, основания, представляющего собой гидрид щелочного металла, основания, представляющего собой гидроксид щелочного металла, литийорганического основания и любой их комбинации; и (ii) раствора, содержащего соединение В, его соль или сольват:



(В); и органический растворитель,

предусматривающий эфирный растворитель, неполярный растворитель или любую их комбинацию; и воду, где молярное соотношение воды и соединения В находится в

диапазоне от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 3:1, с образованием смеси и (b) смешивание смеси со стадии (a) и MeX с образованием смеси, содержащей соединение A, где X представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению дополнительно предусматривает гашение смеси на стадии (b) с помощью основания, представляющего собой вторичный амин. В некоторых случаях основание, представляющее собой вторичный амин, выбрано из группы, состоящей из N,N-диэтиламина, морфолина, пиперидина, пирролидина, пиперазина и их комбинаций. В различных вариантах осуществления каждая стадия смешивания происходит при температуре в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 40°C. В некоторых случаях температура на каждой стадии смешивания находится в диапазоне от приблизительно 15°C до приблизительно 25°C.

**[0008]** В некоторых вариантах осуществления основание предусматривает гексаметилдисилазид («HMDS») лития, HMDS натрия, HMDS калия, диизопропиламид лития, диизопропиламид натрия, диизопропиламид калия, *трет*-бутоксид лития, *трет*-бутоксид натрия, *трет*-бутоксид калия, *трет*-амилат лития, *трет*-амилат натрия, *трет*-амилат калия, гидрид калия, гидрид натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид лития, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (TMP), LiTMP, *n*-бутиллитий (*n*-BuLi), *n*-гексиллитий, 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (TMG), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен или любую их комбинацию. В некоторых случаях основание предусматривает гексаметилдисилазид лития HMDS, HMDS натрия, HMDS калия или любую их комбинацию. В вариантах осуществления основание предусматривает гексаметилдисилазид калия («KHMDS»).

**[0009]** В некоторых случаях молярное соотношение основания и соединения В находится в диапазоне от приблизительно 1:1 до приблизительно 5:1. В различных случаях молярное соотношение основания и соединения В находится в диапазоне от приблизительно 2,5:1 до приблизительно 4:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение основания и соединения В составляет от приблизительно 3,0:1 до приблизительно 3,5:1. В различных вариантах осуществления молярное соотношение основания и соединения В составляет приблизительно 3,2:1.

**[0010]** В некоторых случаях органический растворитель выбран из группы, состоящей из тетрагидрофурана («THF»), 2-метилтетрагидрофурана, циклопентилметилового эфира, *трет*-бутилметилового эфира, 1,2-диметоксиэтана, толуола, гексана, гептана, 1,4-диоксана и их комбинаций. В различных случаях органический растворитель предусматривает THF.

**[0011]** В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение воды и соединения В находится в диапазоне от приблизительно 0,5:1 до приблизительно 3:1. В различных вариантах осуществления молярное соотношение воды и соединения В находится в диапазоне от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1. В некоторых случаях

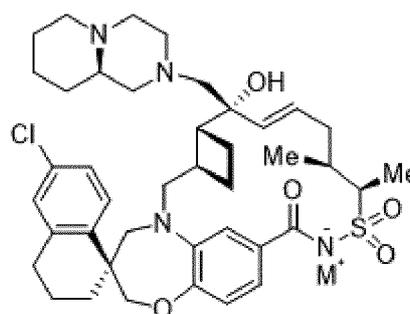
молярное соотношение воды и соединения В составляет от приблизительно 1,4:1 до приблизительно 1,6:1.

**[0012]** В различных случаях X представляет собой йодид. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение MeX и соединения В находится в диапазоне от приблизительно 1:1 до приблизительно 4:1. В различных вариантах осуществления молярное соотношение MeX и соединения В составляет приблизительно 2,7:1.

**[0013]** В некоторых вариантах осуществления основание смешивают с раствором на стадии (а) в течение периода времени от приблизительно 5 секунд до приблизительно 6 часов. В различных вариантах осуществления основание смешивают с раствором на стадии (а) в течение 5 секунд. В некоторых случаях основание смешивают с раствором на стадии (а) в течение 1 секунды. В некоторых вариантах осуществления смесь со стадии (а) перемешивают в течение от приблизительно 1 секунды до приблизительно 12 часов. В различных вариантах осуществления смесь со стадии (а) перемешивают в течение от приблизительно 1 секунды до приблизительно 20 минут.

**[0014]** В некоторых случаях MeX смешивают со смесью со стадии (а) в течение периода времени от приблизительно 1 секунды до приблизительно 6 часов. В различных случаях MeX смешивают со смесью со стадии (а) в течение 5 секунд. В некоторых вариантах осуществления MeX смешивают со смесью со стадии (а) в течение 1 секунды. В различных вариантах осуществления смесь со стадии (b) перемешивают в течение от приблизительно 1 минуты до 12 часов. В некоторых случаях смесь со стадии (b) перемешивают в течение от приблизительно 1 минуты до приблизительно 20 минут.

**[0015]** В некоторых вариантах осуществления соединение В представляет собой сольват. В различных вариантах осуществления соединение В представляет собой соль,



характеризующуюся структурой соединения B':

(B'), где M

представляет собой щелочной металл. В некоторых вариантах осуществления щелочной металл представляет собой литий, натрий или калий. В различных вариантах осуществления щелочной металл представляет собой калий.

**[0016]** В некоторых вариантах осуществления соединения B' получают путем смешивания соединения В с основанием, представляющим собой щелочной гидроксид, и органическим растворителем, выбранным из группы, состоящей из эфирного растворителя, неполярного растворителя и любой их комбинации, с образованием смеси, содержащей соединения B'. В различных вариантах осуществления основание, представляющее собой щелочной гидроксид, выбрано из группы, состоящей из гидроксида калия, гидроксида

натрия, гидроксида лития и их комбинаций. В некоторых случаях молярное соотношение основания, представляющего собой щелочной гидроксид, и соединения В находится в диапазоне от приблизительно 0,5:1 до приблизительно 3:1. В различных случаях молярное соотношение основания, представляющего собой щелочной гидроксид, и соединения В составляет приблизительно 1,5:1. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель выбран из группы, состоящей из тетрагидрофурана («ТНФ»), 2-метилтетрагидрофурана, циклопентилметилового эфира, *трет*-бутилметилового эфира, 1,2-диметоксиэтана, толуола, гексана, гептана, 1,4-диоксана и их комбинаций. В различных вариантах осуществления органический растворитель предусматривает ТНФ. В некоторых случаях смесь, содержащую соединение В', перемешивают в течение от приблизительно 1 часа до приблизительно 48 часов.

**[0017]** Также в данном документе предусматривается кристаллическая гидратная форма соединения А, характеризующаяся пиками <sup>13</sup>С ЯМР в твердом состоянии при 13,57, 19,13, 20,39, 24,04, 25,54, 27,75, 30,09, 31,05, 36,84, 38,27, 39,48, 43,15, 49,53, 50,30, 51,84, 54,40, 56,15, 57,28, 57,78, 60,23, 61,80, 65,65, 78,05, 85,23, 115,91, 123,10, 124,60, 128,11, 130,53, 133,18, 133,87, 134,99, 139,72, 141,47, 143,08, 151,76 и 174,30 ± 0,5 ppm.

**[0018]** Также в данном документе предусматриваются фармацевтические составы, содержащие кристаллическую гидратную форму соединения А, описанную в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

**[0019]** Также в данном документе предусматриваются способы лечения субъекта, страдающего от рака, предусматривающие введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава, содержащего кристаллическую гидратную форму соединения А, описанную в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

**[0020]** Также в данном документе предусматривается кристаллическая гидратная форма соединения А, характеризующаяся пиками XRPD-диаграммы при 10,3, 16,3 и 17,1 ± 0,2°2θ с применением излучения Cu Kα.

**[0021]** Также в данном документе предусматриваются фармацевтические составы, содержащие кристаллическую гидратную форму соединения А, описанную в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

**[0022]** Также в данном документе предусматривается способ лечения субъекта, страдающего от рака, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава, содержащего кристаллическую гидратную форму соединения А, описанную в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

**[0023]** Если не указано иное, все применяемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно понимает средний специалист в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В данном документе описаны способы и материалы для применения в настоящем изобретении; можно также применять другие подходящие способы и материалы, известные из уровня техники.

Материалы, способы и примеры являются лишь иллюстративными и не предназначены для ограничения. Все публикации, заявки на патенты, патенты, последовательности, записи в базе данных и другие ссылки, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте. В случае расхождения данное описание, в том числе определения, будет иметь преимущественную силу.

**[0024]** Дополнительные аспекты и преимущества будут очевидны для среднего специалиста в данной области техники при ознакомлении со следующим подробным описанием, взятым в сочетании с графическими материалами. Последующее описание включает конкретные варианты осуществления с пониманием того, что раскрытие является иллюстративным и не предназначено для ограничения настоящего изобретения конкретными вариантами осуществления, описанными в данном документе.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

**[0025]** На фиг. 1 изображена схема примера способа в соответствии с проточной химией с реактором с пробковым потоком и корпусными реакторами с непрерывным перемешиванием (CSTR), где соединение В' (Осг-К) в THF с водой и гексаметилдисилазид калия (КНМДС) закачивают в реактор с пробковым потоком (время пребывания: 15 секунд), с последующим метилированием в CSTR 1 (время пребывания: 5 мин.), дополнительно выдерживают в CSTR 2 (время пребывания: 5 мин.) и гасят в CSTR 3 (время пребывания: 5 мин.), как описано в данном документе.

**[0026]** На фиг. 2 изображена схема примера способа в соответствии с проточной химией с модификацией блоков регулирования расхода, где соединение В' (Осг-К) в THF с водой и гексаметилдисилазидом калия (КНМДС) смешивают в CSTR 0 (время пребывания: 5 мин.), с последующим метилированием в CSTR 1 (время пребывания: 5 мин.), дополнительно выдерживают в CSTR 2 (время пребывания: 5 мин.) и гасят диэтиламиноом в CSTR 3 (время пребывания: 5 мин.), как описано в данном документе.

**[0027]** На фиг. 3 изображена схема рентгеновской порошковой дифракции («XRPD») кристаллической гидратной формы соединения А.

**[0028]** На фиг. 4 изображена термограмма DSC кристаллической гидратной формы соединения А.

**[0029]** На фиг. 5 изображен след TGA кристаллической гидратной формы соединения А.

**[0030]** На фиг. 6 изображен профиль сорбции влаги кристаллической гидратной формы соединения А.

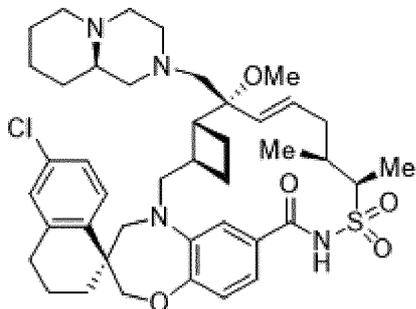
**[0031]** На фиг. 7 изображен  $^{13}\text{C}$  ЯМР кристаллической гидратной формы соединения А в твердом состоянии.

**[0032]** На фиг. 8 изображена монокристаллическая рентгеновская кристаллическая структура кристаллической гидратной формы соединения А.

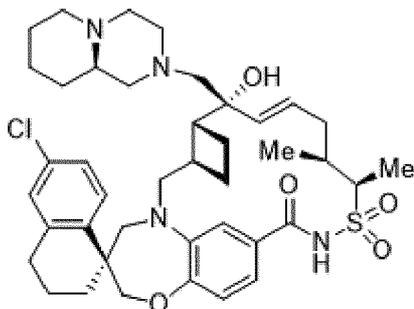
#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

**[0033]** В данном документе предусматриваются способы синтеза (4S,7aR,9aR,10R,11E,14S,15R)-6'-хлор-10-метокси-14,15-диметил-10-{{(9aR)-октагидро-

2H-пиридо[1,2-а]пиазин-2-ил]метил}-3',4',7a,8,9,9a,10,13,14,15-декагидро-2'H,3H,5H-спиро[1,19-этно-16]6-циклобута[i][1,4]оксазепино[3,4-f][1,2,7]тиадиазациклогексадецин-4,1'-нафталин]-16,16,18(7H,17H)-триона (соединение А), его соли или сольвата:



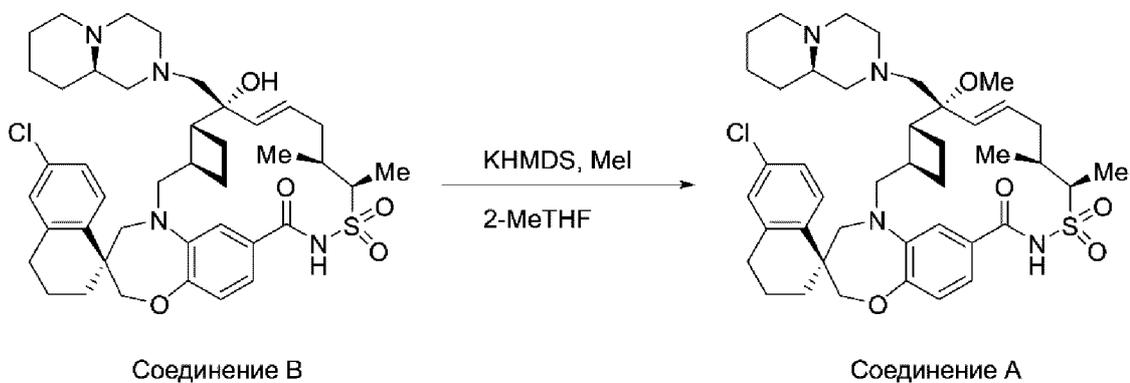
(А), путем метилирования ((4S,7aR,9aR,10R,11E,14S,15R)-6'-хлор-10-гидрокси-14,15-диметил-10-{{(9aR)-октагидро-2H-пиридо[1,2-а]пиазин-2-ил]метил}-3',4',7a,8,9,9a,10,13,14,15-декагидро-2'H,3H,5H-спиро[1,19-этно-16]6-циклобута[i][1,4]оксазепино[3,4-f][1,2,7]тиадиазациклогексадецин-4,1'-нафталин]-16,16,18(7H,17H)-триона (соединение В), его соли или сольвата:



(В).

**[0034]** В патенте США №10300075, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, раскрываются процедуры синтеза для синтеза ингибиторов Мсl-1, таких как соединение А. Синтез соединения А включает множество стадий, последней из которых является метилирование соединения В с образованием соединения А, как показано ниже на схеме 1.

Схема 1.

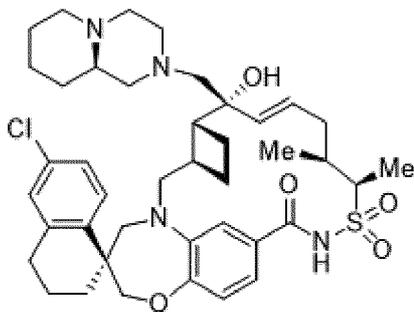


Традиционная стадия метилирования с образованием соединения А предусматривает низкие значения температуры, безводные условия реакции, многократное добавление основания (например, KHMDS) и MeI для достижения полной конверсии

соединения В, увеличенное время выдержки после добавления основания и метилйодида, буферную стадию гашения и стадии тяжелой обработки, в том числе колоночную хроматографию на силикагеле. Кроме того, традиционная стадия метилирования приводит к образованию избыточных примесей (например, диметилированного соединения, например, при мостиковом атоме азота), которые трудно удалять при очистке, и к снижению выхода. Традиционная стадия метилирования также характеризуется проблемами в отношении воспроизводимости и надежности.

**[0035]** Напротив, способ метилирования соединения В, его соли или сольвата с образованием соединения А, описанный в данном документе, приводит к значительному повышению выхода соединения А и значительному снижению содержания примесей (например, диметилированного продукта) в конечном продукте. Кроме того, описанный в данном документе способ является воспроизводимым и надежным, что делает его подходящим для изготовления коммерческих количеств соединения А, например, количеств, измеряемых килограммами. В частности, было обнаружено, что добавление воды (например, стехиометрическое добавление воды) в реакцию метилирования и/или быстрое добавление основания и/или метилгалогенида обеспечивает превосходные результаты в отношении выхода, чистоты, воспроизводимости и надежности.

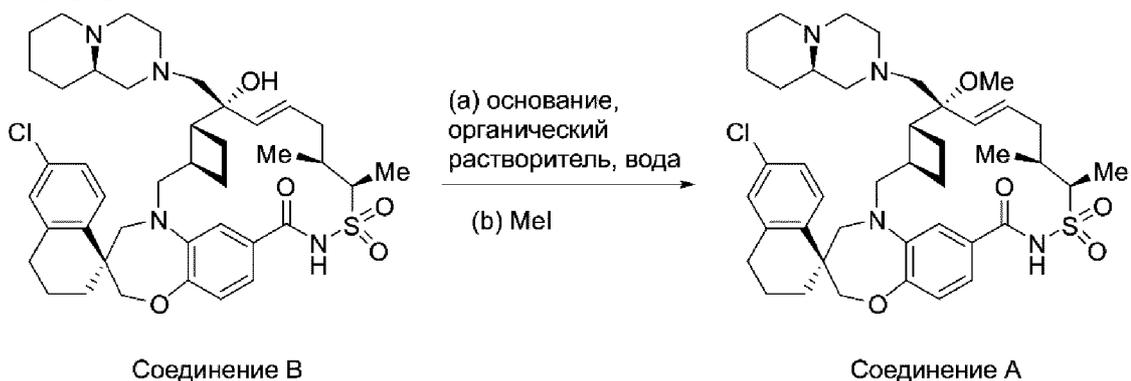
**[0036]** Как раскрыто в данном документе, способ синтеза соединения А предусматривает: (а) смешивание (i) основания, выбранного из группы, состоящей из ненуклеофильного основания, основания, представляющего собой гидрид щелочного металла, основания, представляющего собой гидроксид щелочного металла, литийорганического основания и любой их комбинации; и (ii) раствора, содержащего соединение В, его соль или сольват:



(В); органический растворитель,

предусматривающий эфирный растворитель, неполярный растворитель или любую их комбинацию и воду, где молярное соотношение воды и соединения В находится в диапазоне от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 3:1, с образованием смеси; и дополнительное смешивание смеси со стадии (а) и MeX с образованием смеси, содержащей соединение А, где X представляет собой галоген (например, F, Cl, Br или I), как показано на схеме 2 ниже.

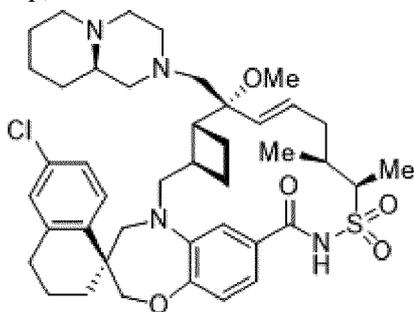
Схема 2.



[0037] Дополнительно в данном документе предусматривается кристаллическая гидратная форма соединения А, фармацевтические составы на его основе и способы лечения субъекта, страдающего от рака, предусматривающие введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава.

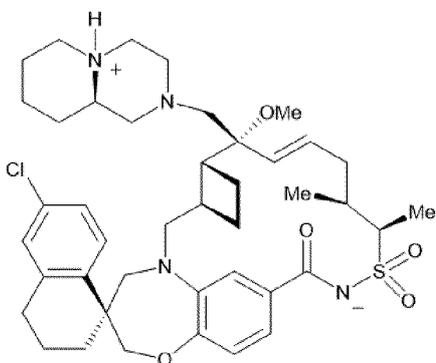
[0038] Соединения, раскрытые в данном документе, могут быть идентифицированы по их химической структуре и/или по химическому названию в данном документе. Если химическая структура и химическое название противоречат друг другу, то химическая структура является определяющей для идентичности соединения.

[0039] Как известно специалистам в данной области техники, соединения с основным участком и кислотным протоном могут существовать в виде цвиттер-ионов. Например, соединение А может быть изображено, как показано ниже:



, или может быть изображено в виде цвиттер-иона,

как показано ниже:



. Поскольку невозможно показать обе формы, используя одну и ту же структуру, используемую в данном документе, ссылка на соединение А или первую структуру, показанную выше, будет также относиться к цвиттер-ионной форме, показанной во второй структуре выше. Например, считается, что

кристаллическая форма, описанная в данном документе, содержит соединение А в форме цвиттер-иона.

**[0040]** Если в данном документе используются диапазоны для физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, то подразумевается, что включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и их конкретные варианты осуществления.

**[0041]** При использовании в данном документе подразумевается, что химические структуры, которые содержат один или несколько стереоцентров, изображенных с пунктирными и жирными связями (т. е.  и ), обозначают абсолютную стереохимию стереоцентра(стереоцентров), присутствующего(присутствующих) в химической структуре. При использовании в данном документе связи, символически обозначенные простой линией, не указывают на стереоконфигурацию. Если не указано иное в противоположном смысле, химические структуры, которые включают один или несколько стереоцентров, которые проиллюстрированы в данном документе без указания абсолютной или относительной стереохимии, охватывают все возможные стереоизомерные формы соединения (например, диастереомеры, энантиомеры) и их смеси. Структуры с одной жирной или прерывистой линией и по меньшей мере одной дополнительной простой линией охватывают ряды отдельных энантиомеров всех возможных диастереомеров.

**[0042]** Термин «приблизительно» предназначен для учета изменений, возникающих из-за погрешности эксперимента. Считается, что все измерения, указанные в данном документе, модифицированы термином «приблизительно», независимо от того, применяется ли термин явно или нет, если в контексте явно не указано иное. При использовании в данном документе формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если в контексте явно не указывается иное.

**[0043]** Термин «соединение», используемый в данном документе, подразумевает включение всех стереоизомеров, геометрических изомеров, таутомеров и изотопов изображенных структур. Предполагается, что соединения в данном документе, идентифицированные по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не указано иное.

**[0044]** «Лечение» или «лечить» означает любое лечение заболевания у пациента, в том числе: а) предупреждение заболевания, то есть предотвращение развития клинических симптомов заболевания; б) подавление заболевания; с) замедление или остановку развития клинических симптомов; и/или d) облегчение заболевания, то есть вызывание регресса клинических симптомов. Лечение заболеваний и нарушений в данном документе подразумевает также включение профилактического введения фармацевтического состава, описанного в данном документе, субъекту (т. е. животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку), который, как считается, нуждается в лечении, например, рака.

**[0045]** Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество, эффективное при введении человеку или пациенту, отличному от человека, для лечения заболевания, например, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для лечения заболевания или нарушения, восприимчивого к активации миозина. Терапевтически эффективное количество можно определить экспериментально, например, путем определения концентрации химического вещества в крови, или теоретически, путем расчета биодоступности.

**[0046]** «Фармацевтически приемлемые соли» включают без ограничения соли с неорганическими кислотами, такие как гидрохлорат (т. е. гидрохлорид), фосфат, дифосфат, гидробромат, сульфат, сульфидат, нитрат и подобные соли; а также соли с органической кислотой, такие как малат, малеат, фумарат, тартрат, сукцинат, цитрат, ацетат, лактат, метансульфонат, *p*-толуолсульфонат, 2-гидроксиэтилсульфонат, бензоат, салицилат, стеарат и алканоат, такой как ацетат,  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ , где *n* равняется 0-4, и подобные соли. Аналогичным образом, фармацевтически приемлемые катионы включают без ограничения натрий, калий, кальций, алюминий, литий и аммоний. Специалистам в данной области техники известны различные методики синтеза, которые можно применять для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения.

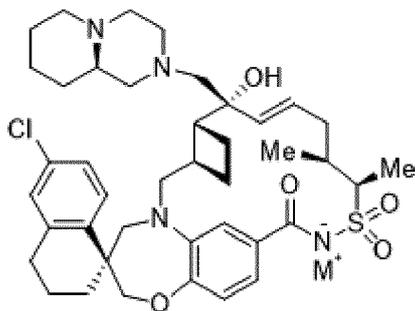
**[0047]** Термин «гидрат» означает химическое вещество, которое образуется при взаимодействии воды и соединения, в том числе, например, гемигидраты, моногидраты, дигидраты, тригидраты и т. д. Сольваты соединения А, применяемые в составах, приведенных в данном документе, входят в объем настоящего изобретения. Гидрат, при использовании в данном документе, может содержать переменное количество воды, например, от 0,6 до 2 молекул воды на молекулу соединения А.

**[0048]** «Кристаллическая форма» и «полиморф» могут использоваться в данном документе взаимозаменяемо, и подразумевается, что они включают все кристаллические и аморфные формы соединения, в том числе, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (в том числе ангидраты), конформационные полиморфы и аморфные формы и их смеси, если не упоминается конкретная кристаллическая или аморфная форма.

**[0049] Способ метилирования соединения В с образованием соединения А**

**[0050]** В одном аспекте в данном документе предусматривается способ получения соединения А путем метилирования соединения В, его соли или сольвата. Соединение А можно получать из соединения В, его соли или сольвата за две стадии в соответствии со схемой 2, приведенной выше. На первой стадии (стадия (а)) основание смешивают с раствором, содержащим соединение В, его соль или сольват; органический растворитель, содержащий эфирный растворитель, неполярный растворитель или любую их комбинацию и воду; с образованием смеси. На второй стадии (стадия (b)) смесь со стадии (а) и метилгалогенид (MeX) смешивают с образованием смеси, содержащей соединение А. В некоторых вариантах осуществления соединение В представлено в виде сольвата, такого

как гидрат. В некоторых вариантах осуществления соединения В представлено в виде соли. Обеспечение солевой формы соединения В перед метилированием может привести к повышению растворимости и постоянству результатов реакции. В некоторых вариантах осуществления соединения В представлено в виде соли, характеризующейся структурой

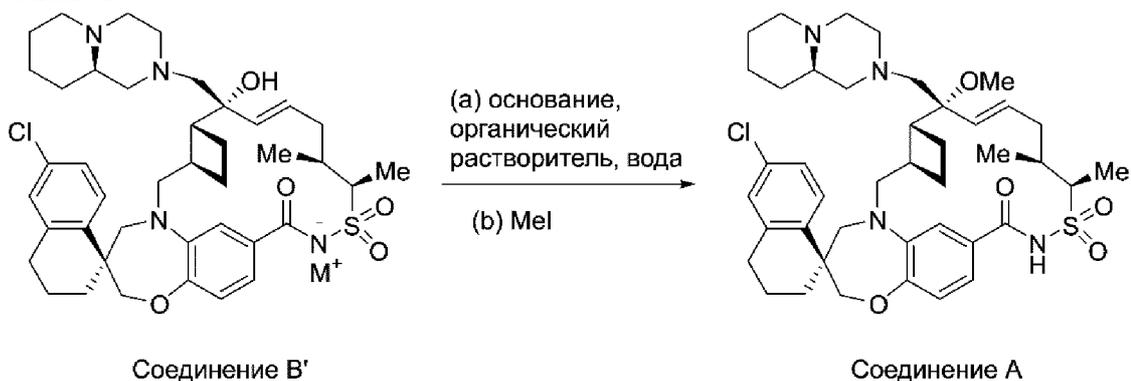


соединения В':

(В'), где М представляет собой щелочной

металл. В вариантах осуществления щелочной металл может представлять собой литий, натрий или калий. В некоторых вариантах осуществления щелочной металл представляет собой калий. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения А можно получать путем метилирования калиевой соли ((4S,7aR,9aR,10R,11E,14S,15R)-6'-хлор-10-гидрокси-14,15-диметил-10-{{(9aR)-октагидро-2H-пиридо[1,2-а]пиразин-2-ил}метил}-3',4',7a,8,9,9a,10,13,14,15-декагидро-2H,3H,5H-спиро[1,19-этно-16]6-циклобута[1,4]оксазепино[3,4-f][1,2,7]гиадиазациклогексадецин-4,1'-нафталин]-16,16,18(7H,17H)-триона (соединение В'), как показано на схеме 3 ниже, где М представляет собой щелочной металл.

Схема 3.



#### [0051] Стадия (а)

[0052] Первая стадия раскрытого в данном документе способа метилирования (стадия (а)) включает смешивание (i) основания, выбранного из группы, состоящей из нунулеофильного основания, основания, представляющего собой гидрид щелочного металла, основания, представляющего собой гидроксид щелочного металла, литийорганического основания и любой их комбинации, и (ii) раствора, содержащего соединение В, его соль или сольват; органический растворитель, предусматривающий эфирный растворитель, неполярный растворитель или любую их комбинацию; и воду.

[0053] Основание может представлять собой любое основание, способное депротонировать группу -ОН соединения В. В некоторых вариантах осуществления основание может быть выбрано из группы, состоящей из ненуклеофильного основания, основания, представляющего собой гидрид щелочного металла, основания, представляющего собой гидроксид щелочного металла, литийорганического основания и любой их комбинации. В некоторых случаях основание может представлять собой ненуклеофильное основание. Подходящие ненуклеофильные основания могут включать, например, гексаметилдисилазид («HMDS») лития, HMDS натрия, HMDS калия, диизопропиламид лития, диизопропиламид натрия, диизопропиламид калия, *трет*-бутоксид лития, *трет*-бутоксид натрия, *трет*-бутоксид калия, *трет*-амилат лития, *трет*-амилат натрия, *трет*-амилат калия, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (TMP), LiTMP, 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (TMG), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен и любую их комбинацию. В вариантах осуществления ненуклеофильное основание может представлять собой HMDS лития, HMDS натрия, HMDS калия и любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание может представлять собой основание, представляющее собой гидрид щелочного металла. Подходящие основания, представляющие собой гидриды щелочных металлов, могут включать, например, LiH, NaH, KH, RbH, CsH, BeH<sub>2</sub>, MgH<sub>2</sub>, CaH<sub>2</sub>, SrH<sub>2</sub>, BaH<sub>2</sub> и любую их комбинацию. В вариантах осуществления основание, представляющее собой гидрид щелочного металла, может представлять собой LiH, NaH, KH или любую их комбинацию. В некоторых случаях основание может представлять собой основание, представляющее собой гидроксид щелочного металла. Подходящее основание, представляющее собой гидроксид щелочного металла, может включать, например, LiOH, NaOH, KOH, RbOH, CsOH или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание, представляющее собой гидроксид щелочного металла, может представлять собой LiOH, NaOH, KOH или любую их комбинацию. В некоторых случаях основание может представлять собой литийорганическое основание. Подходящие литийорганические основания могут включать, например, метиллитий, *n*-бутиллитий, *втор*-бутиллитий, изопропиллитий, *трет*-бутиллитий, фениллитий или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления литийорганическое основание может представлять собой метиллитий, *n*-бутиллитий, фениллитий или любую их комбинацию. В некоторых случаях основание может включать гексаметилдисилазид («HMDS») лития, HMDS натрия, HMDS калия, диизопропиламид лития, диизопропиламид натрия, диизопропиламид калия, *трет*-бутоксид лития, *трет*-бутоксид натрия, *трет*-бутоксид калия, *трет*-амилат лития, *трет*-амилат натрия, *трет*-амилат калия, гидрид калия, гидрид натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид лития, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (TMP), LiTMP, *n*-бутиллитий (*n*-BuLi), *n*-гексиллитий, 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (TMG), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен или любую их комбинацию. В вариантах осуществления основание может предусматривать гексаметилдисилазид лития HMDS, HMDS натрия, HMDS калия (KHMDS) или любую их

комбинацию. В вариантах осуществления основание представляет собой KHMDS.

**[0054]** В вариантах осуществления молярное соотношение основания и соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата находится в диапазоне от приблизительно 1:1 до приблизительно 5:1, или от приблизительно 2:1 до приблизительно 5:1, или от приблизительно 2:1 до приблизительно 4:1, или от приблизительно 2,5:1 до приблизительно 4:1, или от приблизительно 3:1 до приблизительно 3,5:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение основания и соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата может составлять приблизительно 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3,0:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, 3,5:1, 4:1 или 5:1. В некоторых случаях молярное соотношение основания и соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата может составлять приблизительно 3,2:1.

**[0055]** В вариантах осуществления органический растворитель может предусматривать эфирный растворитель, неполярный растворитель или любую их комбинацию. В некоторых случаях органический растворитель может представлять собой эфирный растворитель. Подходящие эфирные растворители могут включать, например, тетрагидрофуран (ТНФ), 2-метилтетрагидрофуран (MeTHF), циклопентилметилловый эфир, *трет*-бутилметилловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, бис(2-метоксиэтиловый) эфир, метилловый эфир пропиленгликоля или любую их комбинацию. В вариантах осуществления эфирный растворитель может представлять собой ТНФ или 2-метилтетрагидрофуран. В некоторых случаях органический растворитель может представлять собой неполярный растворитель. Подходящие неполярные растворители могут включать, например, гексан, пентан, толуол, бензол, гептан, ксилол и любую их комбинацию. В вариантах осуществления неполярный растворитель может представлять собой толуол, гексан, гептан или любую их комбинацию. В некоторых случаях органический растворитель может быть выбранным из группы, состоящей из ТНФ, 2-метилтетрагидрофурана, циклопентилметилового эфира, *трет*-бутилметилового эфира, 1,2-диметоксиэтана, толуола, гексана, гептана, 1,4-диоксана и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает ТНФ.

**[0056]** Способ, представленный в данном документе, включает добавление воды в раствор соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата вместе с органическим растворителем на стадии (а) перед добавлением MeX на стадии (b). Было показано, что добавление воды на стадии (а) способа значительно повышает выход на 25% или больше, улучшает профиль чистоты и снижает агрегацию соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата во время реакции метилирования. Без ограничения какой-либо конкретной теорией, агрегаты соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата потенциально могут образовываться в результате взаимодействия между активированным алкоксидным ( $O^-$ ) участком одной молекулы соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата и депротонированным сульфонамидным ( $N^-M^+$ ) участком другой молекулы соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата.

Кроме того, по мере выдерживания смеси, полученной на стадии (а), размер агрегатов увеличивается. В результате активированные алкоксидные участки могут быть заблокированы, что препятствует доступу MeX к активированной гидроксильной группе и приводит к снижению конверсии. Агрегация с безводными растворами со стадии (а) происходит быстрее, чем с раствором, содержащим воду. Без ограничения теорией считается, что добавление воды на стадии (а) в некоторых вариантах осуществления может защитить активированный алкоксидный участок путем образования слабой связи, таким образом с задерживанием, таким образом, первоначальной агрегации, в то же время с обеспечением доступа MeX для продуктивного метилирования. Таким образом, в вариантах осуществления молярное соотношение воды и соединения В, его соли (например, соединению В') или сольвата может составлять приблизительно 0,1:1 или больше. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение воды и соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 3:1, или от приблизительно 0,5:1 до приблизительно 3:1, или от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1, или от приблизительно 1,5:1 до приблизительно 3:1, или от приблизительно 1:1 до приблизительно 2:1, или от приблизительно 1,2:1 до приблизительно 1,8:1, или от приблизительно 1,4:1 до приблизительно 1,6:1. В вариантах осуществления молярное соотношение воды и соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата может составлять приблизительно 1,5:1.

**[0057]** Основание можно добавлять в раствор на стадии (а) в течение определенного периода времени или основание можно добавлять в раствор на стадии (а) за один раз. В некоторых вариантах осуществления основание смешивают с раствором на стадии (а) в течение периода времени от приблизительно 5 секунд до приблизительно 6 часов, или от приблизительно 5 секунд до приблизительно 1 минуты, или от приблизительно 5 секунд до приблизительно 10 минут, или от приблизительно 5 секунд до приблизительно 1 часа, или от приблизительно 5 минут до приблизительно 1 часа, или от приблизительно 5 минут до приблизительно 3 часов, или от приблизительно 30 минут до приблизительно 2 часов, или от приблизительно 30 минут до приблизительно 6 часов, или от 2 часов до приблизительно 4 часов, или от приблизительно 2 часов до приблизительно 3 часов, от приблизительно 4 часов до приблизительно 6 часов, или от приблизительно 3 часов до приблизительно 5 часов. В некоторых вариантах осуществления основание смешивают с раствором на стадии (а) в течение периода времени, составляющего приблизительно 5 секунд, приблизительно 10 секунд, приблизительно 30 секунд, приблизительно 1 минуту, приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 1 час, приблизительно 2 часа, приблизительно 3 часа или приблизительно 6 часов. В вариантах осуществления основание можно смешивать с раствором на стадии (а) за один раз. В некоторых случаях основание смешивают с раствором на стадии (а) в течение приблизительно 5 секунд, в течение приблизительно 4 секунд, в течение приблизительно 3 секунд, в течение приблизительно 2 секунд или в течение приблизительно 1 секунды.

**[0058]** В вариантах осуществления смесь на стадии (а) можно перемешивать в

течение от приблизительно 1 секунды до приблизительно 12 часов, или от приблизительно 1 секунды до приблизительно 6 часов, или от приблизительно 1 секунды до приблизительно 1 часа, или от приблизительно 1 секунды до приблизительно 20 минут, или от приблизительно 1 секунды до приблизительно 10 минут, или от приблизительно 1 секунды до 15 минут, или от приблизительно 5 минут до приблизительно 1 часа, или от приблизительно 10 минут до 2 часов, или от приблизительно 30 минут до приблизительно 2 часов, или от приблизительно 2 часов до приблизительно 6 часов, или от приблизительно 2 часов до приблизительно 10 часов, или от приблизительно 5 часов до приблизительно 10 часов, или от приблизительно 6 часов до приблизительно 12 часов. В некоторых вариантах осуществления смесь на стадии (а) можно перемешивать в течение приблизительно 1 секунды, приблизительно 5 секунд, приблизительно 10 секунд, приблизительно 30 секунд, приблизительно 1 минуты, приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 20 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 1 часа, приблизительно 2 часов, приблизительно 3 часов, приблизительно 4 часов, приблизительно 5 часов, приблизительно 6 часов, приблизительно 7 часов, приблизительно 8 часов, приблизительно 9 часов, приблизительно 10 часов, приблизительно 11 часов или приблизительно 12 часов.

**[0059]** В вариантах осуществления стадия (а) может происходить при температуре в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 40°C или от приблизительно 15°C до приблизительно 25°C. В вариантах осуществления стадия (а) может происходить при температуре в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 40°C или от приблизительно 15°C до приблизительно 25°C. В некоторых вариантах осуществления стадия (а) может происходить при комнатной температуре, такой как приблизительно 20°C.

**[0060]** Стадия (b)

**[0061]** Вторая стадия раскрытого в данном документе способа метилирования (стадия (b)) включает смешивание смеси со стадии (а) и MeX с образованием смеси, содержащей соединение А, где X представляет собой галоген.

**[0062]** X может представлять собой любой из атомов галогена (например, F, Cl, Br или I). В вариантах осуществления X представляет собой фторид. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой хлорид. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой бромид. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой йодид. В вариантах осуществления молярное соотношение MeX (например, MeI) и соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата находится в диапазоне от приблизительно 1:1 до 10:1 или от приблизительно 1:1 до приблизительно 5:1, или от приблизительно 1:1 до приблизительно 4:1, или от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1, или от приблизительно 2:1 до приблизительно 3:1, или от приблизительно 2,5:1 до приблизительно 2,9:1. В вариантах осуществления молярное соотношение MeX (например, MeI) и соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата составляет приблизительно 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 5:1 или 10:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение MeX (например, MeI) и

соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата составляет приблизительно 2,7:1.

**[0063]** MeX (например, MeI) можно смешивать со смесью со стадии (а) в течение периода времени или MeX можно смешивать со смесью стадии (а) за один раз. В некоторых вариантах осуществления MeX смешивают со смесью со стадии (а) в течение периода времени от приблизительно 1 секунды до приблизительно 6 часов, или от приблизительно 1 секунды до приблизительно 1 часа, или от приблизительно 1 секунды до приблизительно 30 минут, или от приблизительно 1 секунды до приблизительно 10 минут, или от приблизительно 1 минуты до 1 часа, или от приблизительно 30 минут до приблизительно 2 часов, или от приблизительно 1 часа до приблизительно 3 часов, или от приблизительно 3 часов до приблизительно 6 часов. В вариантах осуществления MeX можно смешивать со смесью на стадии (а) в течение периода времени, составляющего приблизительно 5 секунд, приблизительно 10 секунд, приблизительно 30 секунд, приблизительно 1 минуту, приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 1 час, приблизительно 2 часа, приблизительно 3 часа или приблизительно 6 часов. В вариантах осуществления MeX можно смешивать со смесью на стадии (а) за один раз. В некоторых вариантах осуществления MeX можно смешивать со смесью на стадии (а) в течение приблизительно 5 секунд, в течение приблизительно 4 секунд, в течение приблизительно 3 секунд, в течение приблизительно 2 секунд или в течение приблизительно 1 секунды.

**[0064]** В вариантах осуществления смесь на стадии (b) можно перемешивать в течение от приблизительно 1 секунды до приблизительно 12 часов, или от приблизительно 1 секунды до приблизительно 6 часов, или от приблизительно 1 секунды до приблизительно 1 часа, или от приблизительно 1 секунды до приблизительно 20 минут, или от приблизительно 1 секунды до приблизительно 10 минут, или от приблизительно 1 секунды до 15 минут, или от приблизительно 5 минут до приблизительно 1 часа, или от приблизительно 10 минут до 2 часов, или от приблизительно 30 минут до приблизительно 2 часов, или от приблизительно 2 часов до приблизительно 6 часов, или от приблизительно 2 часов до приблизительно 10 часов, или от приблизительно 5 часов до приблизительно 10 часов, или от приблизительно 6 часов до приблизительно 12 часов. В некоторых вариантах осуществления смесь на стадии (b) можно перемешивать в течение приблизительно 1 секунды, приблизительно 5 секунд, приблизительно 10 секунд, приблизительно 30 секунд, приблизительно 1 минуты, приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 20 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 1 час, приблизительно 2 часа, приблизительно 3 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 5 часов, приблизительно 6 часов, приблизительно 7 часов, приблизительно 8 часов, приблизительно 9 часов, приблизительно 10 часов, приблизительно 11 часов или приблизительно 12 часов.

**[0065]** В вариантах осуществления стадия (b) может происходить при температуре в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 40°C или от приблизительно 15°C до

приблизительно 25°C. В вариантах осуществления стадия (b) может происходить при температуре в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 40°C или от приблизительно 15°C до приблизительно 25°C. В некоторых вариантах осуществления стадия (b) может происходить при комнатной температуре, например, приблизительно 20°C.

**[0066]** Выделение и очистка соединения А

**[0067]** Раскрытый в данном документе способ метилирования соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата с образованием соединения А может дополнительно предусматривать гашение смеси на стадии (b) с помощью основания. В вариантах осуществления основание может представлять собой основание, представляющее собой вторичный амин. В некоторых вариантах осуществления основание, представляющее собой вторичный амин, может быть выбрано из группы, состоящей из *N,N*-диэтиламина, морфолина, пиперидина, пирролидина, пиперазина и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления основание, представляющее собой вторичный амин, представляет собой *N,N*-диэтиламин, морфолин или любую их комбинацию. В вариантах осуществления молярное соотношение основания, представляющего собой вторичный амин, и соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата может находиться в диапазоне от приблизительно 5:1 до приблизительно 25:1, или от приблизительно 10:1 до приблизительно 20:1, или от приблизительно 12:1 до приблизительно 18:1, например, приблизительно 15:1.

**[0068]** Соединение А можно выделять с применением любого конкретного способа, подходящего для среднего специалиста в данной области техники. В вариантах осуществления соединение А можно выделять из неочищенного раствора путем фильтрования, концентрирования фильтрата в вакууме и окончательного фильтрования концентрированного раствора. Соединение А можно очищать путем промывания основанием (например, 5 н. NaOH) и солевым раствором (например, 3 × 13 вес. % NaCl) раствора, подвергнутого окончательному фильтрованию. В некоторых вариантах осуществления соединение А можно выделять путем фильтрования, концентрирования фильтрата до концентрации от приблизительно 0,01 М до приблизительно 0,5 М при температуре, составляющей приблизительно 40°C, в вакууме. Концентрированный раствор можно дополнительно подвергать окончательному фильтрованию, и подвергнутый окончательному фильтрованию раствор можно промывать раствором основания щелочного металла (например, приблизительно 5 н. NaOH) и солевым раствором (например, 3 × 13 вес. % NaCl).

**[0069]** Соединение А можно дополнительно очищать с помощью любого конкретного способа, подходящего для среднего специалиста в данной области техники. В вариантах осуществления соединение А можно очищать путем перегонки в органическом растворителе или смеси органических растворителей с последующей кристаллизацией из органического растворителя. Соединение А можно фильтровать и высушивать в вакууме. В некоторых вариантах осуществления соединение А можно очищать путем перегонки в

денатурированном этаноле с толуолом в количестве от 0,5% до 5% об./об. (например, 2% об./об. толуола) с концентрированием раствора в вакууме. В вариантах осуществления перегонку можно проводить при температуре в диапазоне от 30°C до приблизительно 100°C, например, 50°C, и раствор можно концентрировать путем перегонки до концентрации от приблизительно 0,01 М до приблизительно 0,5 М (например, приблизительно 0,13 М). В вариантах осуществления соединения А можно кристаллизовать в растворе уксусной кислоты путем загрузки в концентрированный раствор, полученный в результате перегонки, уксусной кислоты. В вариантах осуществления уксусная кислота может иметь концентрацию от приблизительно 1 н. до приблизительно 5 н. (например, 3 н.). В вариантах осуществления кристаллизацию соединения А проводят путем нагревания концентрированного раствора соединения А с уксусной кислотой до температуры в диапазоне от приблизительно 75°C до приблизительно 85°C в течение периода времени (например, приблизительно 15 минут), необязательно с засеиванием концентрированного раствора соединения А кристаллами соединения А, с последующим добавлением уксусной кислоты и нагревания раствора с затравочными кристаллами при температуре в диапазоне от приблизительно 75°C до приблизительно 85°C в течение периода времени (например, приблизительно 15 минут), с последующим охлаждением раствора до приблизительно комнатной температуры (например, 20°C) и выдерживанием раствора при комнатной температуре в течение периода времени (например, 1 часа или больше). Затем выдержанный кристаллизационный раствор фильтруют с получением очищенного соединения А в виде кристаллической гидратной формы, описанной в данном документе. В вариантах осуществления кристаллизацию соединения А проводят путем объединения соединения А с раствором этанол/вода с образованием кристаллизационной смеси и нагревания кристаллизационной смеси до температуры в диапазоне от приблизительно 75°C до приблизительно 85°C в течение периода времени (например, приблизительно 15 минут), необязательно с добавлением затравочных кристаллов соединения А в концентрированный раствор соединения А, с последующим охлаждением кристаллизационного раствора до приблизительно комнатной температуры. Затем кристаллизационный раствор фильтруют с получением очищенного соединения А в виде кристаллической гидратной формы, описанной в данном документе. В вариантах осуществления кристаллизацию соединения А проводят путем объединения соединения А с приблизительно 10 объемами смеси 95:5 этанол/вода с образованием кристаллизационной смеси и нагревания кристаллизационной смеси до температуры в диапазоне от приблизительно 75°C до приблизительно 85°C в течение периода времени (например, приблизительно 15 минут), необязательно с добавлением затравочных кристаллов соединения А в концентрированный раствор соединения А, с последующим охлаждением кристаллизационного раствора до приблизительно комнатной температуры. Затем кристаллизационный раствор фильтруют с получением очищенного соединения А в виде кристаллической гидратной формы, описанной в данном документе.

**[0070] Кристаллическая гидратная форма**

**[0071]** Также в данном документе предусматривается кристаллическая гидратная форма соединения А. Кристаллическая гидратная форма соединения А может быть охарактеризована с помощью  $^{13}\text{C}$  ЯМР в твердом состоянии, полученного, как указано в примерах, с пиками при 13,57, 19,13, 20,39, 24,04, 25,54, 27,75, 30,09, 31,05, 36,84, 38,27, 39,48, 43,15, 49,53, 50,30, 51,84, 54,40, 56,15, 57,28, 57,78, 60,23, 61,80, 65,65, 78,05, 85,23, 115,91, 123,10, 124,60, 128,11, 130,53, 133,18, 133,87, 134,99, 139,72, 141,47, 143,08, 151,76, и  $174,30 \pm 0,5$  ppm. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гидратная форма соединения А характеризуется  $^{13}\text{C}$  ЯМР в твердом состоянии, по сути показанным на фиг. 7, где под термином «по сути» подразумевается, что зарегистрированные пики могут отличаться на  $\pm 0,5$  ppm.

**[0072]** Кристаллическая гидратная форма соединения А может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной, как указано в примерах, с пиками при 10,3, 16,3 и  $17,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с применением излучения Cu K $\alpha$ . Кристаллическая гидратная форма соединения А, необязательно может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей дополнительные пики при 8,23, 24,40, 25,03, 25,49 и  $32,03 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с применением излучения Cu K $\alpha$ . Кристаллическая гидратная форма соединения А необязательно может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей дополнительные пики при 14,4, 14,7, 15,9, 17,7, 18,1, 19,8, 20,9, 21,7, 21,9 и  $25,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с применением излучения Cu K $\alpha$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гидратная форма соединения А характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути показанной на фиг. 3, где под термином «по сути» подразумевается, что зарегистрированные пики могут отличаться на  $\pm 0,2^\circ$ . В области XRPD является общеизвестным, что хотя относительные высоты пиков в спектрах зависят от ряда факторов, таких как подготовка образца и геометрия прибора, положения пиков являются относительно нечувствительными к подробностям эксперимента.

**[0073]** Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) были получены, как указано в примерах, для кристаллической гидратной формы соединения А. Кривая DSC показывает эндотермический переход при  $221^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ . Таким образом, в некоторых вариантах осуществления кристаллическая гидратная форма соединения А может характеризоваться термограммой DSC, содержащей эндотерму перехода с началом от  $218^\circ\text{C}$  до  $224^\circ\text{C}$ . Например, в некоторых вариантах осуществления кристаллическая гидратная форма соединения А характеризуется DSC, показанной на фиг. 4.

**[0074]** Кристаллическая гидратная форма соединения А также может характеризоваться результатами термогравиметрического анализа (TGA). Таким образом, кристаллическая гидратная форма соединения А может характеризоваться потерей веса в диапазоне от приблизительно 0% до приблизительно 3% с начальной температурой от  $218^\circ\text{C}$  до  $224^\circ\text{C}$ . Например, кристаллическая гидратная форма соединения А может характеризоваться потерей веса, составляющей приблизительно 2%, при не более чем приблизительно  $200^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гидратная

форма соединения А характеризуется результатами термогравиметрического анализа, по сути показанными на фиг. 5, где под термином «по сути» подразумевается, что представленные характеристики TGA могут отличаться на  $\pm 5^{\circ}\text{C}$ .

**[0075]** Кристаллическая гидратная форма соединения А может характеризоваться профилем сорбции влаги. Например, в некоторых вариантах осуществления кристаллическая гидратная форма соединения А характеризуется профилем сорбции влаги, показанным на фиг. 6, который демонстрирует увеличение веса на 3,3% при относительной влажности 95%.

**[0076]** Кристаллическая гидратная форма соединения А дополнительно характеризуется монокристаллической структурой, по сути показанной на фиг. 8, или изложенной в примерах.

**[0077]** Дополнительно в данном документе предусматриваются фармацевтические составы, содержащие кристаллическую гидратную форму соединения А, описанную в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав представлен в форме таблетки. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав представлен в форме таблетки с немедленным высвобождением.

#### **[0078] Способы лечения субъекта**

**[0079]** Далее в данном документе предусматриваются способы лечения субъекта, страдающего от рака, предусматривающие введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава, раскрытого в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой множественную миелому, неходжкинскую лимфому или острый миелоидный лейкоз.

#### **[0080] Серийная химия**

**[0081]** В некоторых вариантах осуществления метилирование соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата с образованием соединения А можно проводить с помощью серийной химии.

**[0082]** В серийном способе соединение А можно получать из соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата за две стадии в соответствии со схемой 2, приведенной выше, и как описано выше.

**[0083]** В некоторых вариантах осуществления первая стадия раскрытого в данном документе серийного способа (стадия (а)) включает смешивание (i) основания, выбранного из группы, состоящей из ненуклеофильного основания, основания, представляющего собой гидрид щелочного металла, основания, представляющего собой гидроксид щелочного металла, литийорганического основания и любой их комбинации, и (ii) раствора, содержащего соединение В, его соль (например, соединения В') или сольват; органический растворитель, предусматривающий эфирный растворитель, неполярный растворитель или любую их комбинацию и воду. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение основания и соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата находится в диапазоне от приблизительно 1:1 до приблизительно 5:1. В вариантах

осуществления молярное соотношение воды и соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата может составлять приблизительно 0,1:1 или больше. В некоторых вариантах осуществления основание можно добавлять в раствор на стадии (а) в течение определенного периода времени или основание можно добавлять в раствор на стадии (а) за один раз. В некоторых вариантах осуществления смесь на стадии (а) можно перемешивать в течение от приблизительно 1 секунды до приблизительно 12 часов. В вариантах осуществления стадия (а) может происходить при температуре в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 40°C.

**[0084]** В некоторых вариантах осуществления первая стадия серийного способа, раскрытого в данном документе (стадия (а)), включает смешивание (i) ненуклеофильного основания; и (ii) раствора, содержащего соединение В, его соль (например, соединение В') или сольват; эфирный растворитель и воду. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение основания и соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата находится в диапазоне от приблизительно 2:1 до приблизительно 4:1. В вариантах осуществления молярное соотношение воды и соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата может составлять от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1. В вариантах осуществления основание можно добавлять в раствор на стадии (а) в течение периода времени от приблизительно 5 секунд до приблизительно 6 часов или основание можно добавлять к раствор на стадии (а) за один раз, например, в течение приблизительно 5 секунд. В некоторых вариантах осуществления смесь на стадии (а) можно перемешивать в течение от приблизительно 1 секунды до приблизительно 1 часа. В вариантах осуществления стадия (а) может происходить при температуре в диапазоне от приблизительно 15°C до приблизительно 35 °C.

**[0085]** В некоторых вариантах осуществления первая стадия способа метилирования, раскрытого в данном документе (стадия (а)), включает смешивание (i) HMDS калия и (ii) раствора, содержащего соединение В, его соль (например, соединение В') или сольват; THF и воду. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение основания и соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата находится в диапазоне, составляющем приблизительно 3,2:1. В вариантах осуществления молярное соотношение воды и соединения В, его соли (соединения В') или сольвата может составлять приблизительно 1,5:1. В вариантах осуществления изобретения основание можно добавлять в раствор на стадии (а) за один раз, например, в течение приблизительно 5 секунд. В некоторых вариантах осуществления смесь на стадии (а) можно перемешивать в течение от приблизительно 1 секунды до приблизительно 1 минуты. В вариантах осуществления стадия (а) может происходить при комнатной температуре.

**[0086]** В некоторых вариантах осуществления вторая стадия раскрытого в данном документе способа метилирования (стадия (b)) включает смешивание смеси со стадии (а) и MeX с образованием смеси, содержащей соединение А, где X представляет собой галоген. В вариантах осуществления молярное соотношение MeX и соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата находится в диапазоне от приблизительно 1:1 до

приблизительно 4:1. В некоторых вариантах осуществления MeX можно смешивать со смесью на стадии (а) в течение периода времени от приблизительно 5 секунд до приблизительно 6 часов или за один раз. В вариантах осуществления смесь на стадии (b) можно перемешивать в течение от приблизительно 1 секунды до приблизительно 12 часов. В вариантах осуществления стадия (b) может происходить при температуре в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 40°C.

**[0087]** В некоторых вариантах осуществления вторая стадия способа метилирования, раскрытого в данном документе (стадия (b)), включает смешивание смеси со стадии (а) и MeX с образованием смеси, содержащей соединение А, где X представляет собой Cl, Br или I. В вариантах осуществления молярное соотношение MeX и соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата находится в диапазоне от приблизительно 2:1 до приблизительно 4:1. В некоторых вариантах осуществления MeX можно смешивать со смесью на стадии (а) в течение периода времени от приблизительно 5 секунд до приблизительно 1 часа или за один раз. В вариантах осуществления смесь со стадии (b) можно перемешивать в течение от приблизительно 1 минуты до приблизительно 1 часа. В вариантах осуществления стадия (b) может происходить при температуре в диапазоне от приблизительно 15°C до приблизительно 35°C.

**[0088]** В некоторых вариантах осуществления вторая стадия способа метилирования, раскрытого в данном документе (стадия (b)), включает смешивание смеси со стадии (а) и MeI с образованием смеси, содержащей соединение А. В вариантах осуществления молярное соотношение MeI и соединения В находится в диапазоне, составляющем приблизительно 2,7:1. В некоторых вариантах осуществления MeI можно смешивать с раствором на стадии (а) за один раз, например, в течение приблизительно 5 секунд. В вариантах осуществления смесь на стадии (b) можно перемешивать в течение приблизительно 5 минут. В вариантах осуществления стадия (b) может происходить при температуре, составляющей приблизительно 20°C.

**[0089]** Проточная химия

**[0090]** В некоторых вариантах осуществления метилирование соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата с образованием соединения А можно осуществлять с помощью проточной химии. Проточная химия обеспечивает быстрое смешивание и время пребывания, а также небольшую площадь и эффективную пропускную способность при изготовлении. Проточная химия может быть преимущественной для способа синтеза соединения А, поскольку существует узкое кинетическое окно для получения соединения А в рамках спецификаций лекарственных веществ. Проточная химия также может выгодно обеспечивать точную стехиометрию реагентов в способе синтеза соединения А. Быстрое время смешивания обеспечивает быстрое выполнение реакции депротонирования соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата и основания (стадии (а)), порядка нескольких секунд, так что соединение В, его соль (например, соединение В') или сольват не выдерживаются с основанием в течение длительного периода времени. Стехиометрию соединения В, его соли (например,

соединения В') или сольвата и основания можно регулировать посредством расхода каждого реагента, что является еще одним преимуществом проточной химии. Такое быстрое время пребывания обеспечивает время контакта и стехиометрию, необходимые для депротонирования, с предотвращением при этом снижения конверсии, получаемого при длительном времени выдерживания с сильным основанием, таким как KNMDS.

**[0091]** В некоторых вариантах осуществления метилирование соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата с образованием соединения А с помощью проточной химии может предусматривать реактор с пробковым потоком, корпусный реактор с непрерывным перемешиванием или любую их комбинацию. В вариантах осуществления метилирование соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата с образованием соединения А посредством проточной химии может предусматривать несколько корпусных реакторов с непрерывным перемешиванием.

**[0092]** Например, в примере 3 описан способ в соответствии с проточной химией метилирования соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата с образованием соединения А. Фиг. 1 представляет собой схему этого способа в соответствии с проточной химией. На фиг. 1 показана схема добавления раствора соединения В' и воды в органическом растворителе вместе с раствором KNMDS в реактор с пробковым потоком, затем из реактора с пробковым потоком загружают в корпусный реактор с непрерывным перемешиванием активированный раствор, после чего в корпусный реактор с непрерывным перемешиванием добавляют MeI с образованием раствора, содержащего соединение А, и раствор соединения А подают в резервуар для собирания и для гашения диэтиламиноом.

**[0093]** В качестве другого примера, в примере 4 описан способ в соответствии с проточной химией метилирования соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата с образованием соединения А, и фиг. 2 представляет собой схему этого способа в соответствии с проточной химией. На фиг. 2 показана схема добавления раствора соединения В' и воды в органическом растворителе вместе с раствором KNMDS в корпусный реактор с непрерывным перемешиванием (CSTR 0). Этот раствор подают в другой корпусный реактор с непрерывным перемешиванием (CSTR 1) одновременно с добавлением раствора MeI. Затем раствор из CSTR 1 подают в корпусный реактор выдерживания с непрерывным перемешиванием (CSTR 2), и раствор из CSTR 2 подают в реактор для гашения с непрерывным перемешиванием (CSTR 3), где раствор гасят диэтиламиноом. Гашенный раствор из CSTR 3 подают в сборный резервуар в виде стабильного раствора, содержащего соединение А.

**[0094]** В способе в соответствии с проточной химией соединение А может можно получать из соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата за несколько стадий. На первой стадии (стадия (а)) основание смешивают с раствором, содержащим соединение В, его соль (например, соединение В') или сольват; органический растворитель, содержащий эфирный растворитель, неполярный растворитель или любую их комбинацию; и воду; с образованием смеси, необязательно в реакторе с пробковым потоком. На второй стадии (стадия (b)) смешивают смесь со стадии (а) и метилгалогенид (MeX), необязательно

в корпусном реакторе с непрерывным перемешиванием, с образованием смеси, содержащей соединение А.

**[0095]** В некоторых вариантах осуществления первая стадия раскрытого в данном документе способа в соответствии с проточной химией (стадия (а)) включает смешивание (i) основания, выбранного из группы, состоящей из ненуклеофильного основания, основания, представляющего собой гидрид щелочного металла, основания, представляющего собой гидроксид щелочного металла, литийорганического основания и любой их комбинации, и (ii) раствора, содержащего соединение В, его соль (например, соединения В') или сольват; органический растворитель, предусматривающий эфирный растворитель, неполярный растворитель или любую их комбинацию и воду, в реакторе, таком как реактор с пробковым потоком или корпусный реактор с непрерывным перемешиванием. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение основания и соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата находится в диапазоне от приблизительно 1:1 до приблизительно 5:1. В вариантах осуществления молярное соотношение воды и соединения В, его соли (соединения В') или сольвата может составлять приблизительно 0,1:1 или больше. В некоторых вариантах осуществления основание можно добавлять в раствор на стадии (а) в течение определенного периода времени или основание можно добавлять в раствор на стадии (а) за один раз. В некоторых вариантах осуществления смесь на стадии (а) можно перемешивать в течение от приблизительно 1 секунды до приблизительно 12 часов. В вариантах осуществления стадия (а) может происходить при температуре в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 40°C.

**[0096]** В некоторых вариантах осуществления первая стадия раскрытого в данном документе способа в соответствии с проточной химией (стадия (а)) включает смешивание (i) ненуклеофильного основания и (ii) раствора, содержащего соединение В, его соль или сольват; эфирный растворитель и воду, в реакторе с пробковым потоком или в корпусном реакторе с непрерывным перемешиванием. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение основания и соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата находится в диапазоне от приблизительно 2:1 до приблизительно 4:1. В вариантах осуществления молярное соотношение воды и соединения В может находиться в диапазоне от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1. В вариантах осуществления изобретения основание можно добавлять в раствор на стадии (а) за один раз, например, в течение приблизительно 5 секунд. В некоторых вариантах осуществления смесь на стадии (а) можно перемешивать в течение от приблизительно 1 секунды до приблизительно 1 часа. В вариантах осуществления стадия (а) может происходить при температуре в диапазоне от приблизительно 15°C до приблизительно 35 °C.

**[0097]** В некоторых вариантах осуществления первая стадия раскрытого в данном документе способа в соответствии с проточной химией (стадия (а)) включает закачивание (i) HMDS калия и (ii) раствора, содержащего соединение В'; THF и воду, в реактор с пробковым потоком со временем пребывания от приблизительно 5 до приблизительно 25

секунд. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение основания и соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата составляет приблизительно 3,2:1. В вариантах осуществления молярное соотношение воды и соединения В может составлять приблизительно 1,5:1. В вариантах осуществления изобретения основание можно добавлять в раствор на стадии (а) за один раз, например, в течение приблизительно 5 секунд. В некоторых вариантах осуществления смесь на стадии (а) необязательно может находиться в реакторе с пробковым потоком от приблизительно 1 секунды до приблизительно 1 минуты. В вариантах осуществления стадия (а) может происходить при комнатной температуре, например 20°C.

**[0098]** В некоторых вариантах осуществления первая стадия раскрытого в данном документе способа в соответствии с проточной химией (стадия (а)) включает смешивание (i) HMDS калия и (ii) раствора, содержащего соединение В'; THF и воды в корпусном реакторе с непрерывным перемешиванием. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение основания и соединения В, его соли (например, соединения В') или сольвата находится в диапазоне, составляющем приблизительно 3,2:1. В вариантах осуществления молярное соотношение воды и соединения В может составлять приблизительно 1,5:1. В вариантах осуществления изобретения основание можно добавлять в раствор на стадии (а) за один раз, например, в течение приблизительно 5 секунд. В некоторых вариантах осуществления смесь на стадии (а) можно перемешивать в течение приблизительно 5 минут и затем переносить во второй корпусный реактор с непрерывным перемешиванием. В вариантах осуществления стадия (а) может происходить при комнатной температуре.

**[0099]** В некоторых вариантах осуществления вторая стадия раскрытого в данном документе способа в соответствии с проточной химией (стадия (b)) включает смешивание смеси со стадии (а) и MeX в реакторе, таком как реактор с непрерывным перемешиванием, с образованием смеси, содержащей соединение А, где X представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления смесь, содержащую соединение А, можно переносить в один или несколько реакторов, таких как реакторы с непрерывным перемешиванием. В вариантах осуществления молярное соотношение MeX и соединения В находится в диапазоне от приблизительно 1:1 до приблизительно 10:1. В некоторых вариантах осуществления MeX можно смешивать со смесью на стадии (а) в течение периода времени от приблизительно 1 секунд до приблизительно 6 часов или за один раз. В вариантах осуществления смесь на стадии (b) можно перемешивать в течение от приблизительно 1 секунды до приблизительно 12 часов. В вариантах осуществления стадия (b) может происходить при температуре в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 40°C.

**[00100]** В некоторых вариантах осуществления вторая стадия раскрытого в данном документе способа в соответствии с проточной химией (стадия (b)) включает смешивание смеси со стадии (а) и MeX в реакторе, таком как реактор с непрерывным перемешиванием, с образованием смеси, содержащей соединение А, где X представляет собой Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления смесь, содержащую соединение А, переносят в один

или несколько реакторов, такие как корпусные реакторы с непрерывным перемешиванием. В вариантах осуществления молярное соотношение MeX и соединения В находится в диапазоне от приблизительно 2:1 до приблизительно 4:1. В некоторых вариантах осуществления MeX можно смешивать со смесью на стадии (а) в течение периода времени от приблизительно 1 секунд до приблизительно 1 часа или за один раз. В вариантах осуществления смесь со стадии (b) можно перемешивать в течение от приблизительно 1 минуты до приблизительно 1 часа. В вариантах осуществления стадия (b) может происходить при температуре в диапазоне от приблизительно 15°C до приблизительно 35°C.

**[00101]** В некоторых вариантах осуществления вторая стадия раскрытого в данном документе способа в соответствии с проточной химией (стадия (b)) включает смешивание смеси со стадии (а) и MeX в корпусном реактор с непрерывным перемешиванием с образованием смеси, содержащей соединение А, где X представляет собой йодид, и смесь, содержащую соединение А, переносят во второй корпусный реактор с непрерывным перемешиванием. В вариантах осуществления молярное соотношение MeX и соединения В находится в диапазоне, составляющем приблизительно 2,7:1. В некоторых вариантах осуществления MeX можно смешивать с раствором на стадии (а) за один раз, например, в течение приблизительно 5 секунд. В вариантах осуществления смесь на стадии (b) можно перемешивать в течение приблизительно 5 минут и затем переносить во второй резервуар реактора с непрерывным перемешиванием и снова перемешивать в течение приблизительно 5 минут. В вариантах осуществления стадия (b) может происходить при температуре, составляющей приблизительно 20°C.

**[00102]** В вариантах осуществления способ в соответствии с проточной химией метилирования соединения В может иметь третью стадию. На третьей стадии смесь со стадии (b) можно дополнительно добавлять в реактор, такой как корпусный реактор с непрерывным перемешиванием, и гасить основанием (например, основанием, представляющим собой вторичный амин). В вариантах осуществления смесь с третьей стадии можно перемешивать в течение от приблизительно 1 минуты до приблизительно 48 часов. В вариантах осуществления стадия (b) может проходить при температуре в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 40°C. В некоторых вариантах осуществления третья стадия включает перенос смеси со стадии (b) в новый реактор, такой как корпусный реактор с непрерывным перемешиванием, и гашение основанием, представляющим собой вторичный амин. В вариантах осуществления смесь с третьей стадии можно перемешивать в течение от 1 минуты до приблизительно 1 часа. В вариантах осуществления стадия (b) может проходить при температуре в диапазоне от приблизительно 15°C до приблизительно 35°C. В некоторых вариантах осуществления третья стадия включает перенос смеси со стадии (b) в реактор с непрерывным перемешиванием и гашение диэтиламино. В вариантах осуществления смесь с третьей стадии можно перемешивать в течение приблизительно 5 минут. В вариантах осуществления стадия (b) может происходить при температуре в диапазоне,

соответствующем приблизительно 20°C, или при комнатной температуре.

**[00103] Получение Соединения В'**

**[00104]** Соединение А можно получать путем метилирования солевой формы соединения В, например, соединения В'. В определенных вариантах осуществления может быть выгодно синтезировать соединение А из солевой формы соединения В, такой как соединение В'. В некоторых вариантах осуществления соединение В, представляющее собой свободную кислоту, может характеризоваться низкой растворимостью в определенных растворителях, что может создать трудности для воспроизводимости реакции. Соединение В' может обеспечивать улучшенную воспроизводимость и постоянство, поскольку оно легче сольбилизируется в определенных растворителях. Соединение В' можно получать путем смешивания соединения В с основанием и органическим растворителем с образованием смеси, содержащей соединение В'. В вариантах осуществления основание может представлять собой основание, представляющее собой щелочной гидроксид. В вариантах осуществления органический растворитель может быть выбран из группы, состоящей из эфирного растворителя, неполярного растворителя и любой их комбинации.

**[00105]** В вариантах осуществления основание, представляющее собой щелочной гидроксид, может быть выбрано из группы, состоящей из гидроксида калия, гидроксида натрия, гидроксида лития и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления основание, представляющее собой щелочной гидроксид, представляет собой гидроксид калия. В вариантах осуществления молярное соотношение основания, представляющего собой щелочной гидроксид, и соединения В находится в диапазоне от приблизительно 0,5:1 до приблизительно 10:1, или от приблизительно 0,5:1 до приблизительно 5:1, или от приблизительно 0,5:1 до приблизительно 3:1, или от приблизительно 0,5:1 до приблизительно 2:1, или от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1, или от приблизительно 1:1 до приблизительно 2:1. В вариантах осуществления молярное соотношение основания, представляющего собой щелочной гидроксид, и соединения В составляет приблизительно 0,5:1, приблизительно 1:1, приблизительно 1,5:1, приблизительно 2:1, приблизительно 2,5:1, приблизительно 3:1, приблизительно 4:1, приблизительно 5:1, приблизительно 6:1, приблизительно 7:1, приблизительно 8:1, приблизительно 9:1 или приблизительно 10:1. В вариантах осуществления молярное соотношение основания, представляющего собой щелочной гидроксид, и соединения В составляет приблизительно 1,5:1.

**[00106]** В вариантах осуществления органический растворитель может быть выбран из группы, состоящей из эфирного растворителя, неполярного растворителя и любой их комбинации. В некоторых случаях органический растворитель может представлять собой эфирный растворитель. Подходящие эфирные растворители могут включать, например, тетрагидрофуран (ТНФ), 2-метилтетрагидрофуран (MeТНФ), циклопентилметилловый эфир, *трет*-бутилметилловый эфир, 1,2-диметоксизтан, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, бис(2-метоксиэтиловый) эфир, метиловый эфир пропиленгликоля

и любую их комбинацию. В вариантах осуществления эфирный растворитель может представлять собой THF или 2-метилтетрагидрофуран. В некоторых случаях органический растворитель может представлять собой неполярный растворитель. Подходящие неполярные растворители могут включать, например, гексан, пентан, толуол, бензол, гептан, ксилол и любую их комбинацию. В вариантах осуществления неполярный растворитель может представлять собой толуол, гексан, гептан или любую их комбинацию. В вариантах осуществления органический растворитель может быть выбранным из группы, состоящей из THF, 2-метилтетрагидрофурана, циклопентилметилового эфира, *трет*-бутилметилового эфира, 1,2-диметоксиэтана, толуола, гексана, гептана, 1,4-диоксана и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой THF.

[00107] В вариантах осуществления смесь, содержащую соединение В', можно перемешивать в течение от приблизительно 1 часа до приблизительно 48 часов, или от приблизительно 2 часов до приблизительно 6 часов, или от приблизительно 2 часов до приблизительно 10 часов, или от приблизительно 5 часов до приблизительно 10 часов, или от приблизительно 6 часов до приблизительно 12 часов, или от приблизительно 12 часов до 24 часов, или от приблизительно 15 часов до приблизительно 24 часов, или от приблизительно 10 часов до приблизительно 20 часов, или от приблизительно 24 часов до 48 часов, или от приблизительно 30 часов до 40 часов, или от приблизительно 30 часов до приблизительно 48 часов, или от приблизительно 40 часов до приблизительно 48 часов. В некоторых вариантах осуществления смесь, содержащую соединение В', можно перемешивать в течение приблизительно 1 часа, приблизительно 2 часов, приблизительно 3 часов, приблизительно 4 часов, приблизительно 5 часов, приблизительно 6 часов, приблизительно 7 часов, приблизительно 8 часов, приблизительно 9 часов, приблизительно 10 часов, приблизительно 11 часов или приблизительно 12 часов, приблизительно 15 часов, приблизительно 20 часов, приблизительно 24 часов, приблизительно 30 часов, приблизительно 35 часов, приблизительно 40 часов, приблизительно 48 часов.

#### Другие варианты осуществления

[00108] Следует понимать, что хотя настоящее изобретение читается в сочетании с его подробным описанием, предшествующее подробное описание предназначено для иллюстрации и не ограничивает объем настоящего изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации находятся в пределах объема следующей формулы изобретения. Например, как показано в примерах 1-6.

#### ПРИМЕРЫ

[00109] Следующие примеры приведены для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

#### Материалы и способы

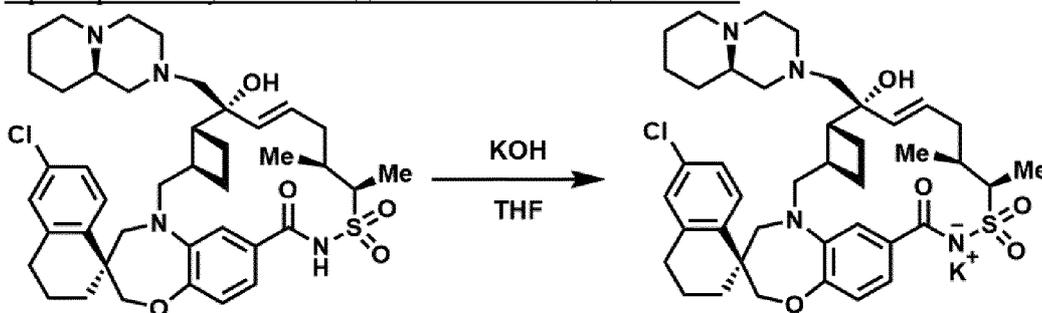
[00110] Коммерчески доступные реагенты применяются как есть без дополнительной очистки, если не указано иное. Получают 1,0 М раствор MeI в THF по весу.

Оборудование для серийной и проточной химии (реакторы, трубки, насосы, соединения и вспомогательные элементы) получено из коммерчески доступных источников.

**[00111]** Синтез исходного материала (соединения В) для следующих способов синтеза раскрыт в патенте США № 10300075. Исходные материалы, промежуточные соединения и конечные продукты реакций можно выделять и очищать при необходимости с применением традиционных методик, в том числе без ограничения фильтрации, перегонки, кристаллизации, хроматографии и т. п. Такие материалы могут быть охарактеризованы с применением традиционных средств, в том числе физических констант и спектральных данных.

**[00112]** Если не указано обратное, описанные в данном документе реакции проходят при атмосферном давлении и температуре в диапазоне от приблизительно  $-78^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $150^{\circ}\text{C}$ , или от приблизительно  $0^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $50^{\circ}\text{C}$ , или от приблизительно  $15^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $25^{\circ}\text{C}$ .

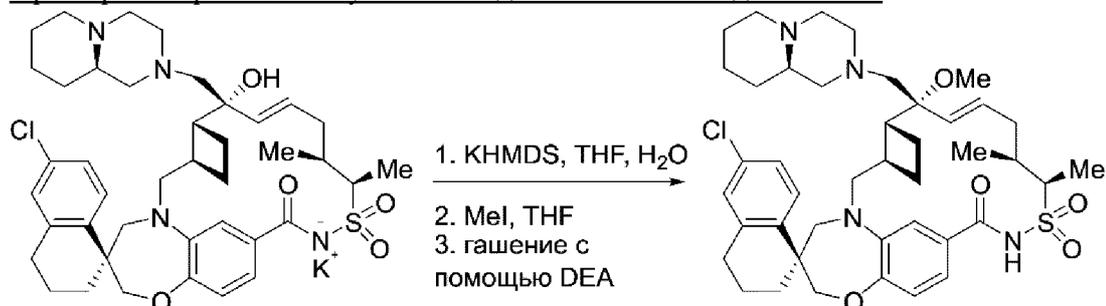
Пример 1. Получение соединения В' из соединения В



**[00113]** Калиевая соль ((4S,7aR,9aR,10R,11E,14S,15R)-6'-хлор-10-гидрокси-14,15-диметил-10-{{(9aR)-октагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиазин-2-ил}метил}-3',4',7a,8,9,9a,10,13,14,15-декагидро-2H,3H,5H-спиро[1,19-этен-16]6-циклобута[1][1,4]оксазепино[3,4-f][1,2,7]гиадиазаациклогексадецин-4,1'-нафталин]-16,16,18(7H,17H)-триона (соединение В'). В круглодонную колбу, содержащую твердый гидроксид калия (28 г, 0,43 моль, 1,5 экв.), добавляли соединение В (214 г, 0,285 моль, 1,0 экв.) с последующим добавлением безводного тетрагидрофурана (2,8 л, 0,10 М). Раствор перемешивали при  $20^{\circ}\text{C}$  в течение по меньшей мере 12 часов. Затем раствор фильтровали, прополаскивали тетрагидрофураном (211 мл) и фильтраты объединили. Фильтрат высушивали путем азеотропной перегонки с получением раствора с концентрацией 0,090-0,10 М в THF, содержащего 1,4-1,6 экв. воды. Затем применяли раствор соединения В' непосредственно на следующей стадии.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, THF- $d_8$ ):  $\delta$  7,726 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,314 (br s, 1H), 7,181 (br d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,074 (dd,  $J=8,4, 2,0$  Гц, 1H), 7,010 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,569 (br d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,080 (m, 1H), 5,705 (br d,  $J=15,4$  Гц, 1H), 4,032 (br d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,893 (m, 2H), 3,662 (m, 1H) 3,639 (m, 1 H), 3,317 (br d,  $J=14,1$  Гц, 1H), 2,976 (m, 1H), 2,957 (m, 1H), 2,741 (m, 1H), 2,709 (m, 1H), 2,679 (m, 1H), 2,641 (br d,  $J=10,5$  Гц, 1H), 2,455 (br d,  $J=9,9$  Гц, 1H), 2,433 (m, 1H), 2,419 (m, 1H), 2,307 (m, 1H), 2,242 (m, 1H), 2,193 (m, 1H), 2,178 (m, 2H), 2,121 (m, 1H), 2,055 (m, 1H), 1,956 (m, 1H), 1,929 (m, 1H), 1,877 (m, 1H), 1,868 (m, 2H), 1,859 (m, 1H), 1,811 (m, 1H), 1,652 (m, 1H), 1,639 (m, 1H), 1,630 (m, 1H),

1,520 (m, 1H), 1,482 (m, 2H), 1,340 (m, 1H), 1,299 (m, 1H), 1,239 (br d,  $J=7,0$  Гц, 3H), 1,197 (m, 1H), 1,076 (m, 1H), 0,948 (br d,  $J=6,6$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц, THF- $d_8$ ):  $\delta$  175,4, 151,4, 141,7, 140,6, 140,0, 135,8, 134,2, 132,6, 131,0, 129,9, 129,2, 127,4, 120,5, 120,3, 116,3, 81,1, 76,3, 67,1, 63,2, 62,3, 61,3, 60,9, 56,9, 56,5, 56,3, 49,5, 43,6, 38,9, 35,8, 34,6, 31,2, 30,9, 29,3, 27,5, 27,0, 25,3, 22,4, 20,3, 17,1, 8,1.

Пример 2. Серийное получение соединения А из соединения В'



**[00114]** Получали соединение В' в растворе THF, содержащем 1,5 экв. воды, из соединения В в соответствии с примером 1.

**[00115]** В раствор соединения В' (100 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв., содержащий 1,5 ± 0,1 экв. воды) в THF (1,3 мл, 13 об.) добавляли безводный THF (1,2 мл, 12 об.). Затем быстро загружали 1,0 М KHMDS в THF (0,32 мл, 0,32 ммоль, 3,2 экв.) в перемешиваемый раствор соединения В' за один раз в течение 15 с. Сразу после загрузки раствора KHMDS быстро загружали 1,0 М раствор MeI в THF (0,27 мл, 0,27 ммоль, 2,7 экв.) в перемешиваемую реакционную смесь одной порцией в течение 15 с. После перемешивания в течение 5 мин. реакционную смесь гасили диэтиламино (0,16 мл, 1,5 ммоль, 15,0 экв.).

Пример 3. Процедура проточной химии 1. Проточный способ реакции метилирования в реакторе с пробковым потоком и корпусном реакторе с непрерывным перемешиванием

**[00116]** (4S,7aR,9aR,10R,11E,14S,15R)-6'-Хлор-10-метокси-14,15-диметил-10-[[[(9aR)-октагидро-2Н-пиридо[1,2-а]пиазин-2-ил]метил}-3',4',7а,8,9,9а,10,13,14,15-декагидро-2'Н,3Н,5Н-спиро[1,19-этен-16]6-циклобута[1,4]оксазепино[3,4-*f*][1,2,7]тиадиазациклогексадецин-4,1'-нафталин]-16,16,18(7Н,17Н)-трион (соединение А). Закачивали соединение В' в растворе THF (1,0 экв., 80 г/мин.), 1,0 М KHMDS в растворе THF (3,2 экв.) и безводный THF (1,4 л) в реактор с пробковым потоком (PFR) со временем пребывания, составляющим 15 секунд, при 20°C. Получали соединение В' в растворе THF, содержащем 1,5 экв. воды, из соединения В в соответствии с примером 1. Одновременно добавляли элюент для PFR и 1,0 М раствор йодметана в THF (2,7 экв.) в корпусный реактор 1 с непрерывным перемешиванием (CSTR 1). Реакционную суспензию выдерживали в течение 5 мин. при 20°C в CSTR 1, затем переносили во второй реактор (CSTR 2). Суспензию выдерживали в CSTR 2 в течение 5 мин. при 20°C. Полученную суспензию переносили из CSTR 2 в CSTR 3. Одновременно добавляли *N,N*-диэтиламин (15 экв.) в CSTR 3. Суспензию выдерживали в CSTR 3 в течение 5 минут при 20°C. Неочищенный поток собирали фракциями из CSTR 3 для анализа. Собранные фракции, содержащие

неочищенный поток с конверсией >95%, переносили для последующего способа выделения. На фиг. 1 показан пример технологической схемы данного способа.

Пример 4. Процедура проточной химии 2. Проточный способ реакции метилирования в корпусном реакторе с непрерывным перемешиванием (4×)

**[00117]** (4S,7aR,9aR,10R,11E,14S,15R)-6'-Хлор-10-метокси-14,15-диметил-10-{{(9aR)-октагидро-2Н-пиридо[1,2-а]пирозин-2-ил}метил}-3',4',7a,8,9,9a,10,13,14,15-декагидро-2'Н,3Н,5Н-спиро[1,19-этен-16]6-циклобута[1,4]оксазепино[3,4-f][1,2,7]тиадиазациклогексадецин-4,1'-нафталин]-16,16,18(7Н,17Н)-трион (соединение А). Разбавляли соединение В' в растворе THF (116 г, 0,15 моль, 1,0 экв.) безводным THF (1,4 л). Получали соединение В' в растворе THF, содержащем 1,5 экв. воды, из соединения В в соответствии с примером 1. Одновременно добавляли растворы соединения В' в THF (1,0 экв., 16,7 мл/мин.) и 1,0 М KHMDS в THF (3,2 экв.) в CSTR 0. Выдерживали полученный раствор в течение 5 минут при 20°C в CSTR 0, затем переносили в CSTR 1. Одновременно добавляли 1,0 М раствор йодметана в THF (2,7 экв.) в CSTR 1. Реакционную суспензию выдерживали в течение 5 мин. при 20°C в CSTR 1, затем переносили из CSTR 1 в CSTR 2. Суспензию выдерживали в CSTR 2 в течение 5 мин. при 20°C, затем переносили из CSTR 2 в CSTR 3. Одновременно добавляли *N,N*-диэтиламин (15 экв.) в CSTR 3. Суспензию выдерживали в CSTR 3 в течение 5 минут при 20°C. Неочищенный поток собирали фракциями из CSTR 3 для анализа. Собранные фракции, содержащие неочищенный поток с конверсией >95%, переносили для последующего способа выделения. На фиг. 2 показан пример технологической схемы данного способа.

Пример 5. Общий способ выделения (например, для примера 2, примера 3 и примера 4)

**[00118]** Соединение А выделяли из неочищенного раствора из примера 2, примера 3 и примера 4 следующим образом. Неочищенный раствор фильтровали при 20°C. Затем раствор концентрировали до 0,13 М при 40°C в вакууме. Концентрированный раствор подвергали окончательному фильтрованию. В отфильтрованный раствор загружали 5 н. NaOH (51 мл), затем 13 вес. % раствор NaCl (206 мл). Раствор перемешивали в течение по меньшей мере 5 мин. при 20°C. Перемешивание останавливали обеспечивали разделение фаз в течение по меньшей мере 5 мин. при 20°C. Водный слой удаляли. В органический слой загружали 13 вес. % раствор NaCl (206 мл), и серию перемешивали в течение по меньшей мере 5 мин. при 20°C. Перемешивание останавливали и обеспечивали разделение фаз в течение по меньшей мере 5 мин. при 20°C. Водный слой удаляли. В органический слой добавляли денатурированный этанол с 2% об./об. толуола (946 мл). Серию перегоняли до концентрации, составляющей приблизительно 0,13 М, при 50°C в вакууме. Добавляли денатурированный этанол с 2% об./об. толуола (997 мл) в раствор, подвергнутый перегонке, и серию перегоняли до концентрации, составляющей приблизительно 0,13 М, при 50°C в вакууме. В раствор, подвергнутый перегонке, добавляли еще одну порцию денатурированного этанола с 2% об./об. толуола (997 мл) и повторяли перегонку еще раз. Серию подвергали окончательному фильтрованию и затем нагревали до 80 ± 5°C. После

достижения температуры в нагретый раствор добавляли 3 н. АсОН (22 мл, 0,14 моль, 0,5 экв.). Раствор выдерживали при  $80 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение по меньшей мере 15 мин. В отдельном сосуде получали суспензию затравочных кристаллов соединения А (0,51 г) в денатурированном этаноле с 2% об./об. толуола (2,6 мл). Затем суспензию затравочных кристаллов загружали в нагретый раствор. Выдерживали раствор в течение по меньшей мере 15 мин. при  $80^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ . Затем добавляли 3 н. раствор АсОН (108 мл, 0,70 моль, 2,5 экв.) в течение 1 ч. при  $80^\circ\text{C}$ . Затем серию медленно охлаждали до  $20^\circ\text{C}$  в течение периода времени, составляющего 1 ч. Суспензию выдерживали при  $20^\circ\text{C}$  в течение по меньшей мере 1 ч., после чего твердое вещество фильтровали. Остаток промывали денатурированным этанолом с 2% об./об. толуола ( $2 \times 308$  мл). Отфильтрованные твердые вещества высушивали при  $65^\circ\text{C}$  в вакууме в течение по меньшей мере 12 ч. с получением соединения А (75,6 г, 96,1 вес.%, выход 76%): IR (тонкая пленка,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2936,63, 1507,87, 1341,57, 1308,78, 1257,25, 1212,75, 1184,65, 1095,64, 1008,98, 812,23, 777,10, 568,64;  $^1\text{H}$  ЯМР (600,13 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,671 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,241 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,190 (br d, J=1,9 Гц, 1H), 7,153 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,018 (dd, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,825 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,633 (dt, J=16,2, 5,5 Гц, 1H), 5,430 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 4,031 (d, J=12,3 Гц, 1H), 3,981 (d, J=12,3 Гц, 1H), 3,874 (br d, J=15,0 Гц, 1H), 3,810 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3,579 (d, J=14,2 Гц, 1H), 3,254 (s, 3H), 3,212 (d, J=14,2 Гц, 1H), 3,019 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 2,953 (br dd, J=15,0, 10,4 Гц, 1H), 2,907 (m, 1H), 2,796 (m, 1H), 2,793 (m, 1H), 2,717 (m, 1H), 2,610 (m, 1H), 2,580 (m, 1H), 2,489 (m, 1H), 2,447 (br d, J=14,2 Гц, 1H), 2,431 (m, 1H), 2,303 (m, 1H), 2,300 (m, 1H), 2,268 (br d, J=14,2 Гц, 1H), 2,253 (m, 1H), 2,219 (m, 1H), 2,202 (m, 1H), 2,059 (m, 1H), 2,031 (m, 1H), 2,001 (m, 1H), 1,858 (m, 2H), 1,781 (m, 1H), 1,688 (br d, J=15,3 Гц, 1H), 1,654 (m, 1H), 1,634 (m, 1H), 1,612 (m, 1H), 1,524 (m, 1H), 1,519 (m, 1H), 1,445 (m, 1H), 1,403 (m, 1H), 1,303 (m, 1H), 1,227 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,191 (m, 1H), 0,945 (d, J=6,7 Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150,90 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  169,0, 150,5, 139,8, 139,1, 130,6, 130,2, 129,3, 128,7, 127,9, 126,0, 119,0, 117,2, 115,4, 80,9, 79,5, 60,8, 59,9, 59,6, 58,9, 57,9, 55,7, 54,0, 53,7, 52,4, 49,8, 43,8, 41,3, 35,8, 32,0, 31,5, 29,3, 28,1, 27,7, 26,1, 24,2, 22,6, 21,2, 18,3, 15,0, 5,9; HRMS (ESI): Рассч. для  $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}+\text{H}$  765,38, найденное значение: 765,38.

#### Пример 6. Стехиометрическое добавление воды

[00119] Далее следовали способу из примера 2, за исключением того, что в каждой из трех реакций изменяли количество применяемой воды, а также количество основания. Для определения допустимого количества воды в реакции и количества, необходимого для прохождения реакции с конверсией  $>98\%$ , тестировали ряд эквивалентов воды (0,6-3,0 экв.) (таблица 1). До тех пор, пока эквиваленты основания корректировались для компенсации увеличения эквивалентов воды, реакция протекала с конверсией  $>97\%$ . Применение более 1,0 экв. воды обеспечивало  $>99\%$  конверсию и  $<0,05\%$  примеси диметила. При отсутствие воды наблюдали несоответствия в конверсии в соединение А при повторных испытаниях.

Таблица 1

Эксперимент	Экв. воды	Экв. KHMDS	Экв. MeI	% конверсии в соединение А
1	0,64	3,4	2,5	95,5
2	1,5	4,0	2,5	98,4
3	3	5,5	2,5	99,3

Пример 7. Быстрое добавление KHMDS к соединению В' с последующим немедленным добавлением MeI.

**[00120]** Скорость добавления KHMDS и MeI тестировали, чтобы определить, играет ли роль скорость добавления любого из компонентов в эффективности реакции (Таблица 2). Было обнаружено, что более эффективная реакция происходит при быстром добавлении KHMDS (в течение нескольких секунд). При добавлении KHMDS к соединению В' в течение 20 минут наблюдалось снижение конверсии. Скорость добавления MeI, по-видимому, не влияет на конверсию реакции.

**[00121]** Таблица 2

Эксперимент	Экв. воды	Экв. KHMDS	Экв. MeI	Скорость добавления	% конверсии в соединение А
1	3	5,5	2,5	Контроль - быстрое добавление	98,5%
2	3	5,5	2,5	MeI в течение 20 минут	98,8%
3	3	5,5	2,5	KHMDS в течение 20 минут	89,9%

Пример 8. Получение и описание характеристик кристаллической гидратной формы соединения А

**[00122]** Кристаллическая гидратная форма соединения А была образована путем комбинирования соединения А с ~10 объемами смеси 95:5 этанол/вода. Циклично нагревали до 70°C в герметичной пробирке в течение 15 мин., затем охлаждали.

**[00123] Рентгеновская порошковая дифракция.** Данные рентгеновской порошковой дифракции получали на рентгеновской дифракционной системе PANalytical X'Pert PRO с детектором RTMS. Образцы сканировали в непрерывном режиме от 5-45° (2θ) с размером шага 0,0334° при 45 кВ и 40 мА с излучением CuKα (1,54 Å). Путь падающего пучка был оборудован щелью Соллера 0,02 рад, маской 15 мм, фиксированной щелью антирассеяния 4° и программируемой щелью расходимости. Отраженный пучок был оборудован щелью Соллера 0,02 рад, программируемой щелью антирассеяния и никелевым фильтром 0,02 мм. Образцы получали на держателе образцов с низким фоном и помещали на вращающийся столик с временем вращения 2 с. Для исследований при переменной температуре образцы получали на держателе образцов с плоской пластиной и помещали в

столлик ТТК-450 с термостатированием. Для исследований при переменной влажности применяли модульный генератор влажности (ProUmid) для контроля атмосферы в камере ТНС для контроля влажности образцов. Дифрактограмма XRPD кристаллической гидратной формы материала соединения А показана на фиг. 7, и пики XRPD перечислены в таблице 3.

**[00124] Термический анализ** Дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) осуществляли на калориметре TA Instruments Q1000/2000 в алюминиевой кастрюле Tzero в сухом азоте, при расходе 50 мл/мин. DSC кристаллической гидратной формы соединения А показана на фиг. 4. Термогравиметрический анализ (TGA) осуществляли на анализаторе TA Instruments Q500 в платиновой кастрюле в сухом азоте, при расходе 60 мл/мин. DSC и TGA кристаллической гидратной формы соединения А показаны на фиг. 4 и 5.

**[00125] Сорбция влаги** Данные сорбции влаги собирали с помощью прибора Surface Measurement Systems DVSA Advantage. Критерии равновесия устанавливали на уровне  $\pm 0,001\%$  изменения веса за 10 минут с максимальным временем равновесия 360 минут. Профиль сорбции влаги кристаллической гидратной формы соединения А показан на фиг. 6.

**[00126]** Таблица 3 Таблица данных XRPD

Поз. [ $2\theta$ ]	FWHM [ $2\theta$ ]	Межплоскостное расстояние d [ $\text{\AA}$ ]	Высота [имп.]	Отн. инт. [%]
8,08	0,13	10,95	8694,81	13,74
10,28	0,13	8,60	40462,38	63,92
10,72	0,13	8,25	15279,74	24,14
11,98	0,15	7,39	9563,74	15,11
12,48	0,15	7,10	14996,68	23,69
13,25	0,18	6,68	13655,34	21,57
14,38	0,15	6,16	10404,72	16,44
14,69	0,15	6,03	11131,10	17,58
15,11	0,20	5,87	23166,31	36,60
15,90	0,13	5,58	6572,05	10,38
16,30	0,20	5,44	38727,58	61,18
17,13	0,23	5,18	63299,61	100,00
17,74	0,17	5,00	15095,93	23,85
18,23	0,20	4,87	14190,89	22,42
19,78	0,20	4,49	11371,71	17,96
20,29	0,18	4,38	28258,72	44,64
20,88	0,20	4,25	11394,74	18,00

21,69	0,10	4,10	7304,56	11,54
21,92	0,18	4,06	9295,19	14,68
25,01	0,17	3,56	8487,99	13,41
25,44	0,15	3,50	8971,11	14,17
25,62	0,23	3,48	7561,08	11,94

[00127] Таблица 4 Данные  $^{13}\text{C}$  ЯМР в твердом состоянии

Пик	$\nu(\text{F1})$ [ppm]	Интенсивность [абс.]	Интенсивность [отн.]
1	174,30	3342800,86	5,47
2	151,76	4875738,84	7,98
3	143,08	4937517,05	8,08
4	141,47	4895517,41	8,01
5	139,72	5473393,72	8,95
6	134,99	5045623,66	8,25
7	133,87	4070943,45	6,66
8	133,18	6027611,34	9,86
9	130,53	5629472,55	9,21
10	128,11	4354315,61	7,13
11	124,60	2996501,88	4,90
12	123,10	3691109,91	6,04
13	115,91	3157834,66	5,17
14	85,23	6108149,53	10,00
15	78,05	2851707,20	4,67
16	65,65	4420846,34	7,23
17	61,80	2795012,02	4,57
18	60,23	6067426,56	9,93
19	57,78	3987290,50	6,52
20	57,28	4156007,39	6,80
21	56,15	3763019,48	6,16
22	54,40	3012506,42	4,93
23	51,84	4997182,81	8,17
24	50,30	3249618,88	5,32
25	49,53	4677813,33	7,66
26	43,15	5294261,23	8,67

27	39,48	2715242,14	4,44
28	38,27	3420418,53	5,60
29	36,84	3868181,97	6,33
30	31,05	3434460,58	5,62
31	30,09	3714100,47	6,08
32	27,75	2815977,80	4,61
33	25,54	3625318,16	5,93
34	24,04	2903757,64	4,75
35	20,39	2695161,47	4,41
36	19,13	4118642,73	6,74
37	13,57	3585801,05	5,87

**[00128]** Данные монокристалла. Для определения монокристаллической структуры применяли образец сухого порошка соединения А в форме кристаллического гидрата. В качестве образца для сбора данных выбирали иглу с приблизительными размерами  $0,002 \times 0,008 \times 0,025$  мм<sup>3</sup>. Устанавливали кристалл на крепление MiTeGen™ с минеральным маслом (STP Oil Treatment). С помощью первых дифрактограмм показали, что кристалл характеризуется низким качеством и обеспечивает размазанные, удлинённые и расщеплённые отражения и слабо дифрагирует.

**[00129]** Данные в отношении дифракции ( $\varphi$ - и  $\omega$ -сканирования) собирали при 100 К на дифрактометре Bruker-AXS X8 Карра, соединённом с CCD-детектором Bruker APEX2, с применением Cu K $\alpha$  излучения ( $\lambda=1,54178$  Å) от микроисточника I $\mu$ S. Редукцию данных проводили с помощью программы SAINT[1] и полуэмпирическую коррекцию поглощения на основе эквивалентов осуществляли с помощью программы SADABS[2]. Сводная информация о свойствах кристаллов и статистике данных/уточнений приведена в таблице 5.

**[00130]** Структуру кристаллического гидрата соединения А определяли при 100 К в моноклинной хиральной пространственной группе  $P2_1$  с одной молекулой соединения А и 80% молекулы воды в асимметричной единице.

**[00131]** Таблица 5 Рентгеновские данные о единой структуре

Длина волны	1,54178 Å	
Кристаллическая система	Моноклинная	
Пространственная группа	$P2_1$	
Размеры элементарной ячейки	a=10,9544(10) Å b=13,6828(9) Å c=13,4164(9) Å	$\alpha=90^\circ$ $\beta=92,724(6)^\circ$ $\gamma=90^\circ$
Объем	2008,7(3) Å <sup>3</sup>	

Z	2
Плотность (измеренная)	1,289 мг/м <sup>3</sup>
Параметр абсолютной структуры	-0,008(18)

**[00132]** Вышеприведенное описание приведено только для ясности понимания, и оно не должно подразумевать каких-либо нежелательных ограничений, так как модификации в пределах объема настоящего изобретения могут быть очевидны для средних специалистов в данной области техники.

**[00133]** На протяжении всего данного описания и нижеследующей формулы изобретения, если по контексту не требуется иное, слово «предусматривать» и его варианты, такие как «предусматривает» и «предусматривающий», будут пониматься как подразумевающие включение указанного целого числа или стадии, или группы целых чисел или стадий, но не исключение любого другого целого числа или стадии, или группы целых чисел или стадий.

**[00134]** На протяжении всего данного описания, где композиции описаны как содержащие компоненты или материалы, предполагается, что композиции также могут по сути состоять или состоять из любой комбинации перечисленных компонентов или материалов, если не указано иное. Аналогичным образом, если способы описаны как включающие конкретные стадии, предполагается, что способы также могут по сути состоять или состоять из любой комбинации перечисленных стадий, если не указано иное. Настоящее изобретение, раскрытое в данном документе иллюстративным образом, можно применять на практике соответствующим образом при отсутствии любого элемента или стадии, которые конкретно не раскрыты в данном документе.

**[00135]** Как будет очевидно специалистам в данной области техники после прочтения настоящего изобретения, каждый из отдельных вариантов осуществления, описанных и проиллюстрированных в данном документе, имеет отдельные компоненты и признаки, которые могут быть легко отделены от признаков любого из других вариантов осуществления или объединены с таковыми без отклонения от объема или духа настоящего изобретения. Любой описанный способ может быть осуществлен в указанном порядке событий или в любом другом порядке, который является логически возможным.

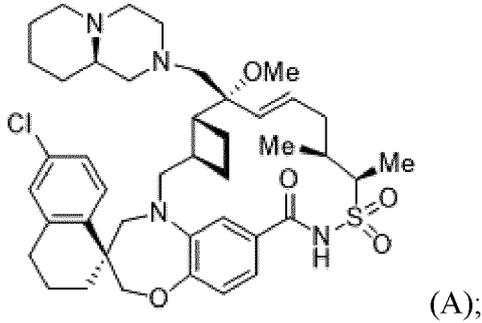
**[00136]** Осуществление на практике способа, раскрытого в данном документе, и его индивидуальных стадий может проводиться вручную и/или с применением автоматической обработки, обеспечиваемой с помощью электронного оборудования. Хотя способы были описаны со ссылкой на конкретные варианты осуществления, средний специалист в данной области техники легко поймет, что можно применять другие пути выполнения действий, ассоциированных с указанными способами. Например, порядок различных стадий может быть изменен без отклонения от объема или сущности способа, если не указано иное. Кроме того, некоторые из отдельных стадий могут быть объединены, удалены или дополнительно подразделены на дополнительные стадии.

**[00137]** Использование форм единственного числа, множественного числа и аналогичных ссылок в контексте настоящего документа (особенно в контексте формулы изобретения) следует толковать как охватывающее как формы единственного числа, так и формы множественного числа, если не указано иное. Перечисление диапазонов значений в данном документе предназначено лишь для того, чтобы служить кратким способом обращения по отдельности к каждому отдельному значению, попадающему в данный диапазон, если не указано иное в данном документе, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было отдельно указано в данном документе. Использование любых возможных примеров или иллюстративных формулировок (например, «такой как»), представленных в данном документе, предназначено для лучшего иллюстрирования настоящего изобретения и не является ограничением объема настоящего изобретения, если не заявлено иное. Ни одна формулировка в данном описании не должна толковаться как указывающая на какой-либо элемент, не представленный в формуле изобретения, как существенный для практического осуществления настоящего изобретения.

**[00138]** Все патенты, публикации и ссылки, цитируемые в данном документе, настоящим полностью включены посредством ссылки. В случае противоречия между настоящим изобретением и включенными патентами, публикациями и ссылками настоящее раскрытие должно иметь преимущественную силу.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ синтеза соединения А, его соли или сольвата:

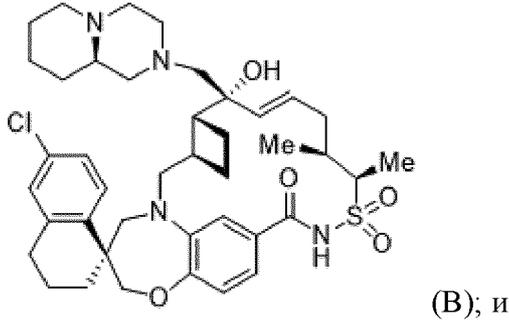


предусматривающий

(a) смешивание

(i) основания, выбранного из группы, состоящей из нуклеофильного основания, основания, представляющего собой гидрид щелочного металла, основания, представляющего собой гидроксид щелочного металла, литийорганического основания и любой их комбинации; и

(ii) раствора, содержащего соединение В, его соль или сольват:



органический растворитель, предусматривающий эфирный растворитель, неполярный растворитель или любую их комбинацию; и воду, где молярное соотношение воды и соединения В находится в диапазоне от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 3:1, с образованием смеси и

(b) смешивание смеси со стадии (a) и MeX с образованием смеси, содержащей соединение А, где X представляет собой галоген.

2. Способ по п. 1, где основание предусматривает гексаметилдисилазид («HMDS») лития, HMDS натрия, HMDS калия, диизопропиламид лития, диизопропиламид натрия, диизопропиламид калия, *трет*-бутоксид лития, *трет*-бутоксид натрия, *трет*-бутоксид калия, *трет*-амилат лития, *трет*-амилат натрия, *трет*-амилат калия, гидрид калия, гидрид натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид лития, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (TMP), LiTMP, *n*-бутиллитий (*n*-BuLi), *n*-гексиллитий, 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (TMG), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен или любую их комбинацию.

3. Способ по п. 2, где основание предусматривает гексаметилдисилазид лития HMDS, HMDS натрия, HMDS калия или любую их комбинацию.

4. Способ по п. 3, где основание предусматривает гексаметилдисилазид («KHMDS»)

калия.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где молярное соотношение основания и соединения В находится в диапазоне от приблизительно 1:1 до приблизительно 5:1.

6. Способ по п. 5, где молярное соотношение основания и соединения В находится в диапазоне от приблизительно 2,5:1 до приблизительно 4:1.

7. Способ по п. 5, где молярное соотношение основания и соединения В составляет от приблизительно 3,0:1 до приблизительно 3,5:1.

8. Способ по п. 5, где молярное соотношение основания и соединения В составляет приблизительно 3,2:1.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где органический растворитель выбран из группы, состоящей из тетрагидрофурана («ТНФ»), 2-метилтетрагидрофурана, циклопентилметилового эфира, *трет*-бутилметилового эфира, 1,2-диметоксиэтана, толуола, гексана, гептана, 1,4-диоксана и их комбинаций.

10. Способ по п. 9, где органический растворитель предусматривает ТНФ.

11. Способ по любому из пп. 1-10, где молярное соотношение воды и соединения В находится в диапазоне от приблизительно 0,5:1 до приблизительно 3:1.

12. Способ по п. 11, где молярное соотношение воды и соединения В находится в диапазоне от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1.

13. Способ по п. 11, где молярное соотношение воды и соединения В составляет от приблизительно 1,4:1 до приблизительно 1,6:1.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где X представляет собой йодид.

15. Способ по любому из пп. 1-14, где молярное соотношение MeX и соединения В находится в диапазоне от приблизительно 1:1 до приблизительно 4:1.

16. Способ по п. 15, где молярное соотношение MeX и соединения В составляет приблизительно 2,7:1.

17. Способ по любому из пп. 1-16, где основание смешивают с раствором на стадии (а) в течение периода времени от приблизительно 5 секунд до приблизительно 6 часов.

18. Способ по любому из пп. 1-16, где основание смешивают с раствором на стадии (а) в течение 5 секунд.

19. Способ по п. 18, где основание смешивают с раствором на стадии (а) в течение 1 секунды.

20. Способ по любому из пп. 1-19, где смесь со стадии (а) перемешивают в течение от приблизительно 1 секунды до приблизительно 12 часов.

21. Способ по п. 20, где смесь на стадии (а) перемешивают в течение от приблизительно 1 секунды до приблизительно 20 минут.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где MeX смешивают со смесью со стадии (а) в течение периода времени от приблизительно 1 секунды до приблизительно 6 часов.

23. Способ по любому из пп. 1-21, где MeX смешивают со смесью со стадии (а) в течение 5 секунд.

24. Способ по п. 23, где MeX смешивают со смесью со стадии (а) в течение 1

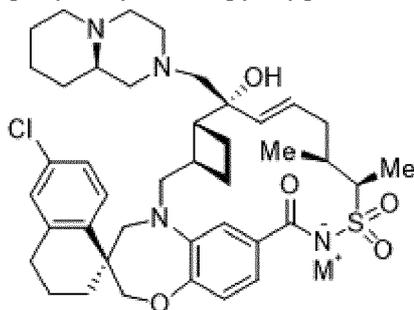
секунды.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где смесь со стадии (b) перемешивают в течение от приблизительно 1 минуты до 12 часов.

26. Способ по п. 25, где смесь со стадии (b) перемешивают в течение от приблизительно 1 минуты до приблизительно 20 минут.

27. Способ по любому из пп. 1-26, где соединение В представляет собой сольват.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где соединение В представляет собой соль, характеризующуюся структурой соединения В':



(B'), где М представляет собой щелочной металл.

29. Способ по п. 28, где щелочной металл представляет собой литий, натрий или калий.

30. Способ по п. 29, где щелочной металл представляет собой калий.

31. Способ по любому из пп. 28-30, где соединение В' получают путем смешивания соединения В с основанием, представляющим собой щелочной гидроксид, и органическим растворителем, выбранным из группы, состоящей из эфирного растворителя, неполярного растворителя и любой их комбинации, с образованием смеси, содержащей соединение В'.

32. Способ по п. 31, где основание, представляющее собой щелочной гидроксид, выбрано из группы, состоящей из гидроксида калия, гидроксида натрия, гидроксида лития и их комбинаций.

33. Способ по п. 31 или п. 32, где молярное соотношение основания, представляющего собой щелочной гидроксид, и соединения В находится в диапазоне от приблизительно 0,5:1 до приблизительно 3:1.

34. Способ по п. 33, где молярное соотношение основания, представляющего собой щелочной гидроксид, и соединения В составляет приблизительно 1,5:1.

35. Способ по любому из пп. 29-34, где органический растворитель выбран из группы, состоящей из тетрагидрофурана («ТНФ»), 2-метилтетрагидрофурана, циклопентилметилового эфира, *трет*-бутилметилового эфира, 1,2-диметоксиэтана, толуола, гексана, гептана, 1,4-диоксана и их комбинаций.

36. Способ по п. 35, где органический растворитель предусматривает ТНФ.

37. Способ по любому из пп. 31-36, где смесь, содержащую соединение В', перемешивают в течение от приблизительно 1 часа до приблизительно 48 часов.

38. Способ по любому из пп. 1-37, дополнительно предусматривающий гашение смеси на стадии (b) с помощью основания, представляющего собой вторичный амин.

39. Способ по п. 38, где основание, представляющее собой вторичный амин, выбрано

из группы, состоящей из *N,N*-диэтиламина, морфолина, пиперидина, пирролидина, пиперазина и их комбинаций.

40. Способ по любому из пп. 1-39, где каждая стадия смешивания происходит при температуре в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 40°C.

41. Способ по п. 40, где температура на каждой стадии смешивания находится в диапазоне от приблизительно 15°C до приблизительно 25°C.

42. Кристаллическая гидратная форма соединения А, характеризующаяся пиками <sup>13</sup>C ЯМР в твердом состоянии при 13,57, 19,13, 20,39, 24,04, 25,54, 27,75, 30,09, 31,05, 36,84, 38,27, 39,48, 43,15, 49,53, 50,30, 51,84, 54,40, 56,15, 57,28, 57,78, 60,23, 61,80, 65,65, 78,05, 85,23, 115,91, 123,10, 124,60, 128,11, 130,53, 133,18, 133,87, 134,99, 139,72, 141,47, 143,08, 151,76 и 174,30 ± 0,5 ppm.

43. Кристаллическая гидратная форма соединения А по п. 42, дополнительно характеризующаяся пиками на XRPD-дифрактограмме при 10,3, 16,3 и 17,1 ± 0,2°2θ с применением излучения Cu Kα.

44. Кристаллическая гидратная форма соединения А по п. 43, дополнительно характеризующаяся пиками на XRPD-дифрактограмме при 8,1, 10,7, 12,5, 13,3, 15,1 и 20,3 ± 0,2°2θ с применением излучения Cu Kα.

45. Кристаллическая гидратная форма соединения А по п. 44, дополнительно характеризующаяся пиками на XRPD-дифрактограмме при 14,4, 14,7, 15,9, 17,7, 18,1, 19,8, 20,9, 21,7, 21,9, и 25,0 ± 0,2°2θ с применением излучения Cu Kα.

46. Кристаллическая гидратная форма соединения А по любому из пп. 42-45, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой, по сути показанной на фиг. 3.

47. Кристаллическая гидратная форма соединения А по любому из пп. 42-46, характеризующаяся эндотермическим переходом при 218°C - 224°C, что измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

48. Кристаллическая гидратная форма соединения А по п. 47, где эндотермический переход имеет место при 224°C ± 3°C.

49. Кристаллическая гидратная форма соединения А по п. 48, характеризующаяся результатами термогравиметрического анализа («TGA»), по сути показанными на фиг. 5.

50. Кристаллическая гидратная форма соединения А по любому из пп. 42-49, характеризующаяся монокристаллической структурой, по сути показанной на фиг. 8.

51. Фармацевтический состав, содержащий кристаллическую гидратную форму соединения А по любому из пп. 42-50 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

52. Способ лечения субъекта, страдающего от рака, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава по п. 51.

53. Способ по п. 52, где рак представляет собой множественную миелому, неходжкинскую лимфому или острый миелоидный лейкоз.

54. Кристаллическая гидратная форма соединения А, характеризующаяся пиками на XRPD-дифрактограмме при 10,3, 16,3 и 17,1 ± 0,2°2θ с применением излучения Cu Kα.

55. Кристаллическая гидратная форма соединения А по п. 54, дополнительно характеризующаяся пиками на XRPD-дифрактограмме при 8,1, 10,7, 12,5, 13,3, 15,1 и  $20,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с применением излучения Cu K $\alpha$ .

56. Кристаллическая гидратная форма соединения А по п. 55, дополнительно характеризующаяся пиками на XRPD-дифрактограмме при 14,4, 14,7, 15,9, 17,7, 18,1, 19,8, 20,9, 21,7, 21,9, и  $25,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с применением излучения Cu K $\alpha$ .

57. Кристаллическая гидратная форма соединения А по п. 54, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой, по сути показанной на фиг. 3.

58. Кристаллическая гидратная форма соединения А по любому из пп. 54-57, характеризующаяся эндотермическим переходом при 218°C - 224°C, что измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

59. Кристаллическая гидратная форма соединения А по п. 58, где эндотермический переход имеет место при  $224^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ .

60. Кристаллическая гидратная форма соединения А по п. 59, характеризующаяся результатами термогравиметрического анализа («TGA»), по сути показанными на фиг. 5.

61. Кристаллическая гидратная форма соединения А по любому из пп. 54-60, характеризующаяся монокристаллической структурой, по сути показанной на фиг. 8.

62. Кристаллическая гидратная форма соединения А по любому из пп. 42-61, где кристаллическая гидратная форма соединения А образована в присутствии уксусной кислоты.

63. Кристаллическая гидратная форма соединения А по любому из пп. 42-61, где кристаллическая гидратная форма соединения А образована в присутствии воды и этанола.

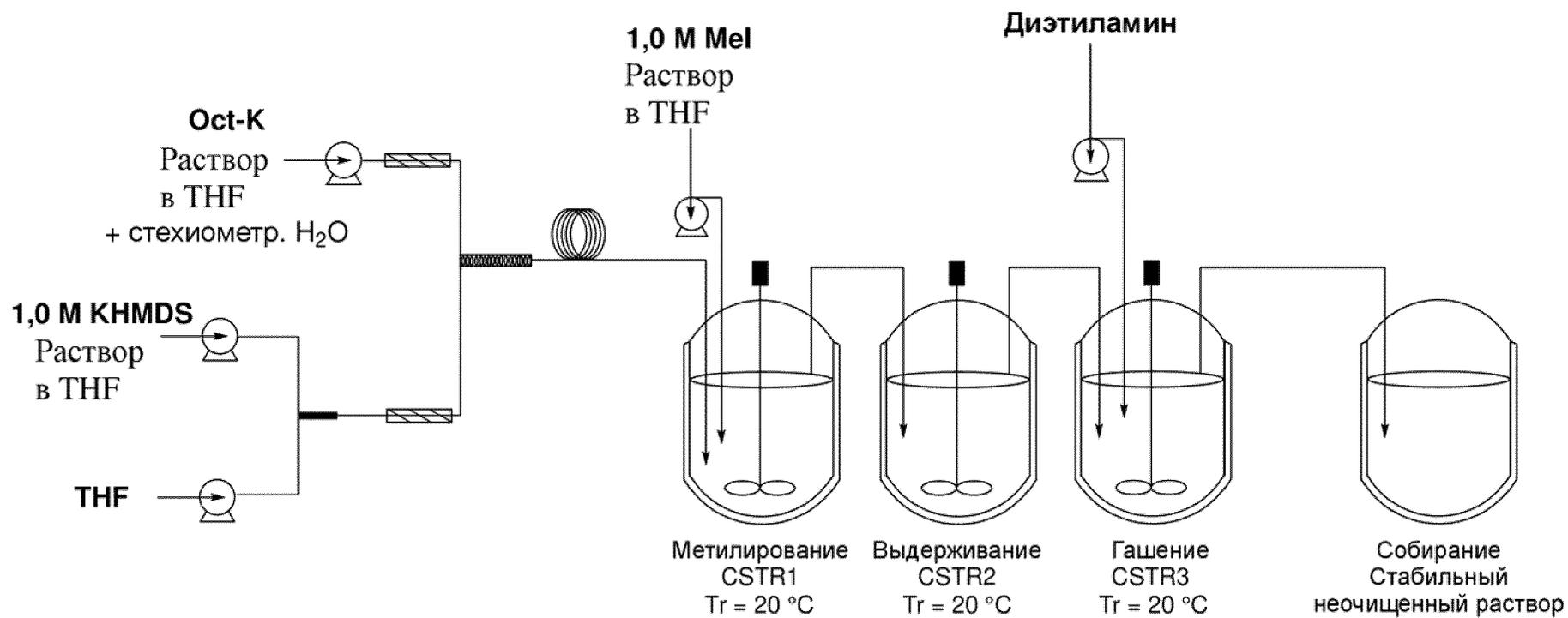
64. Фармацевтический состав, содержащий кристаллическую гидратную форму соединения А по любому из пп. 54-63 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

65. Способ лечения субъекта, страдающего от рака, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава по п. 64.

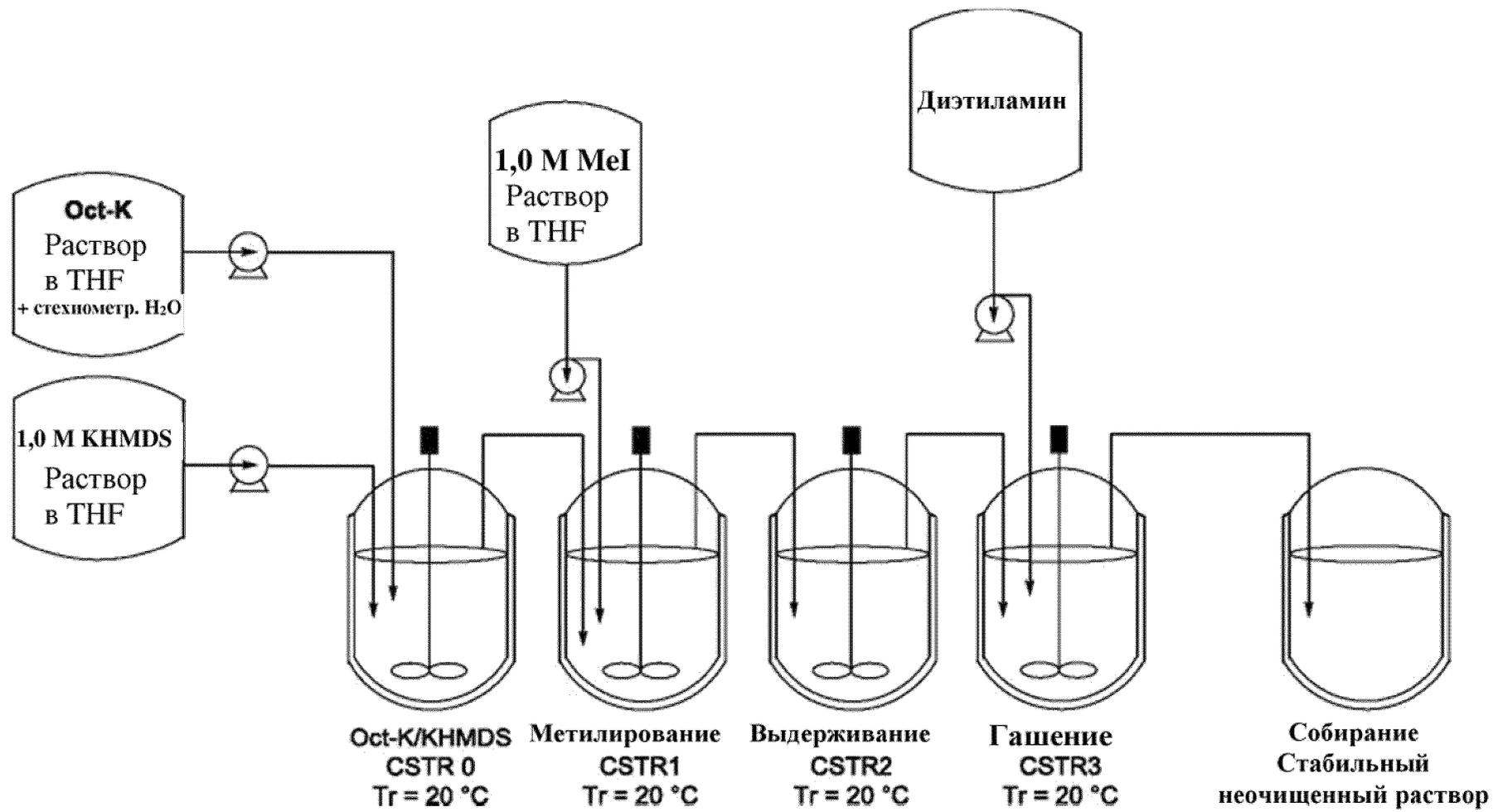
66. Способ по п. 65, где рак представляет собой множественную миелому, неходжкинскую лимфому или острый миелоидный лейкоз.

По доверенности

Фиг. 1

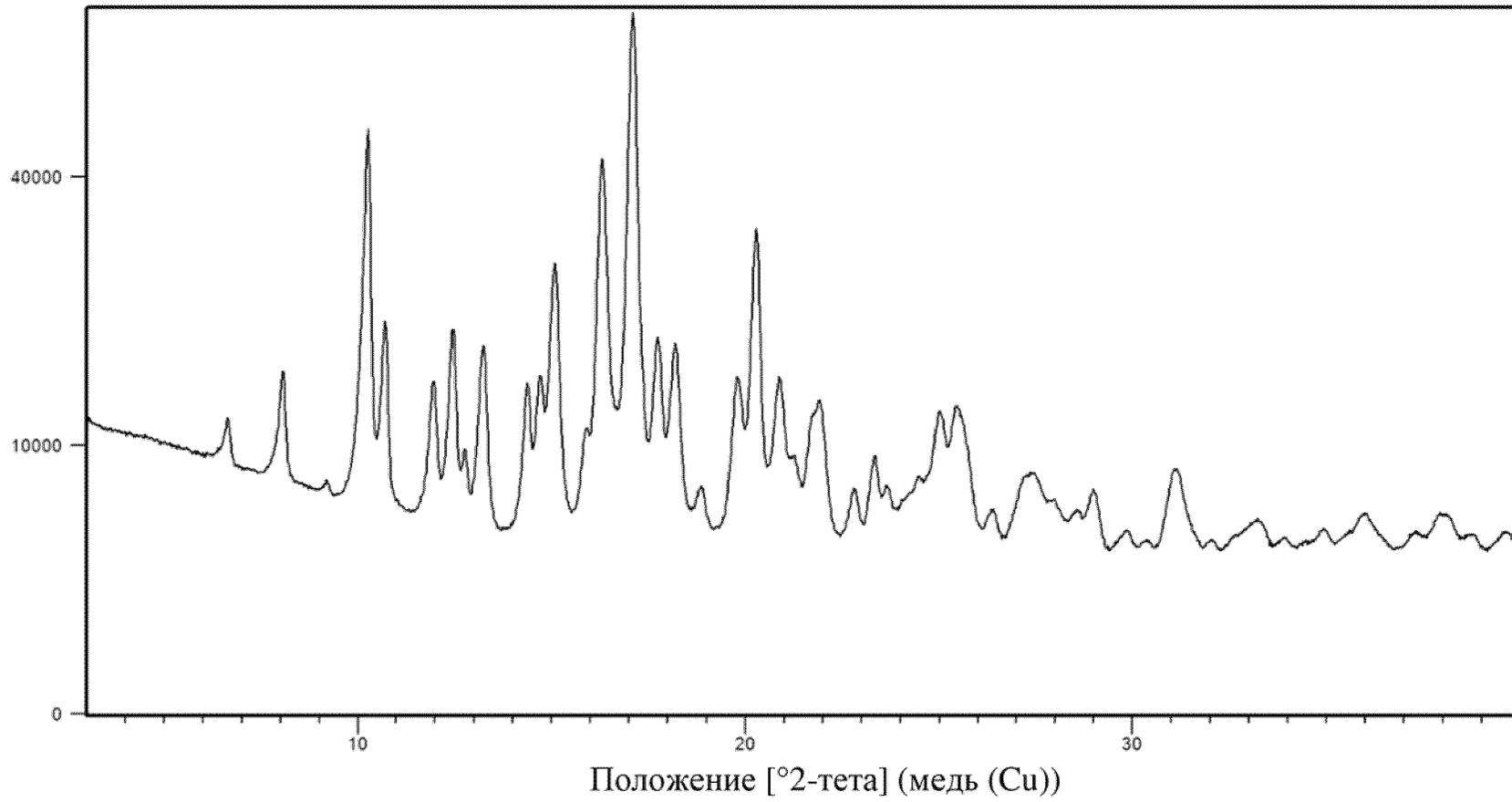


Фиг. 2

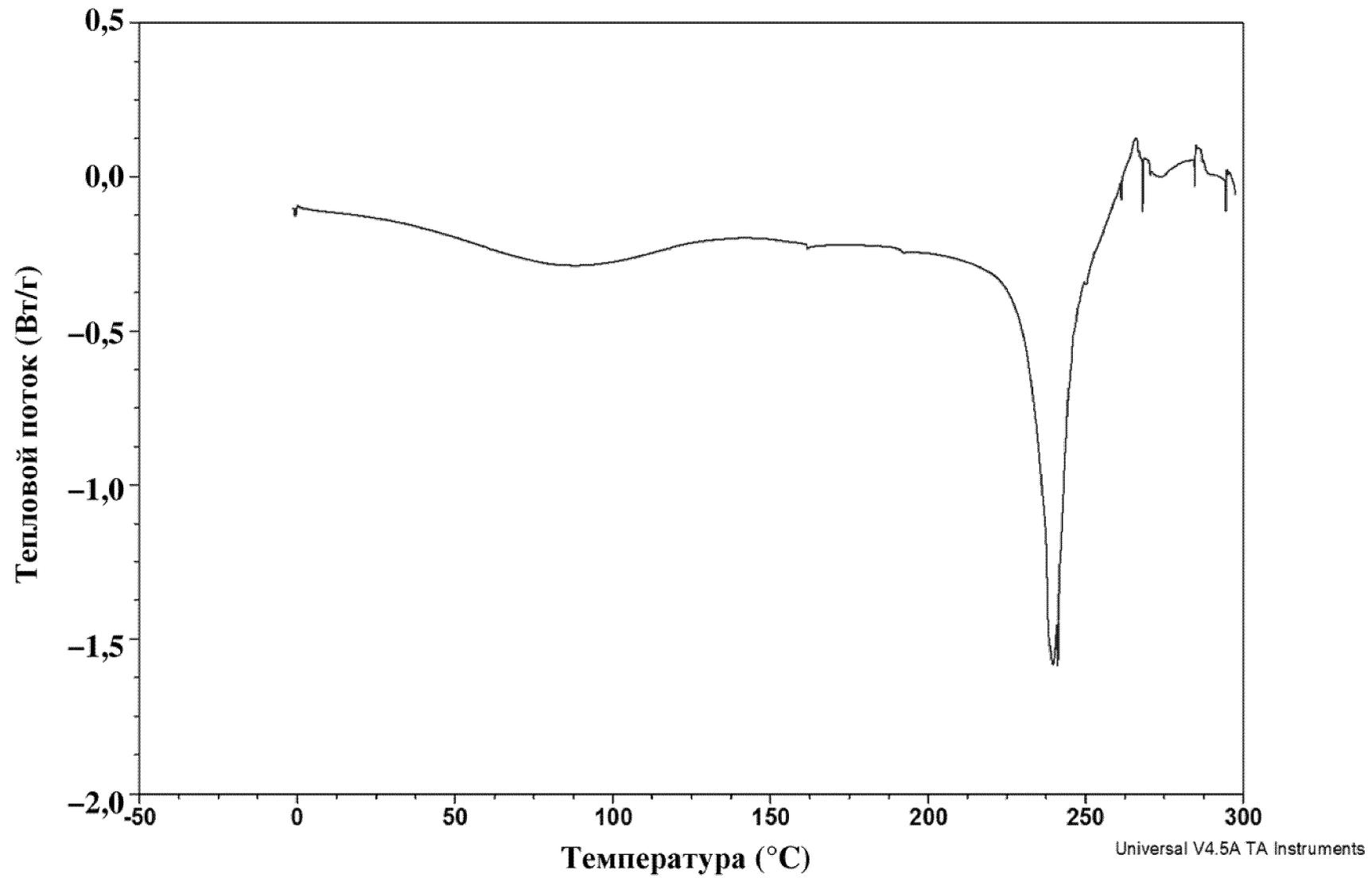


Фиг. 3

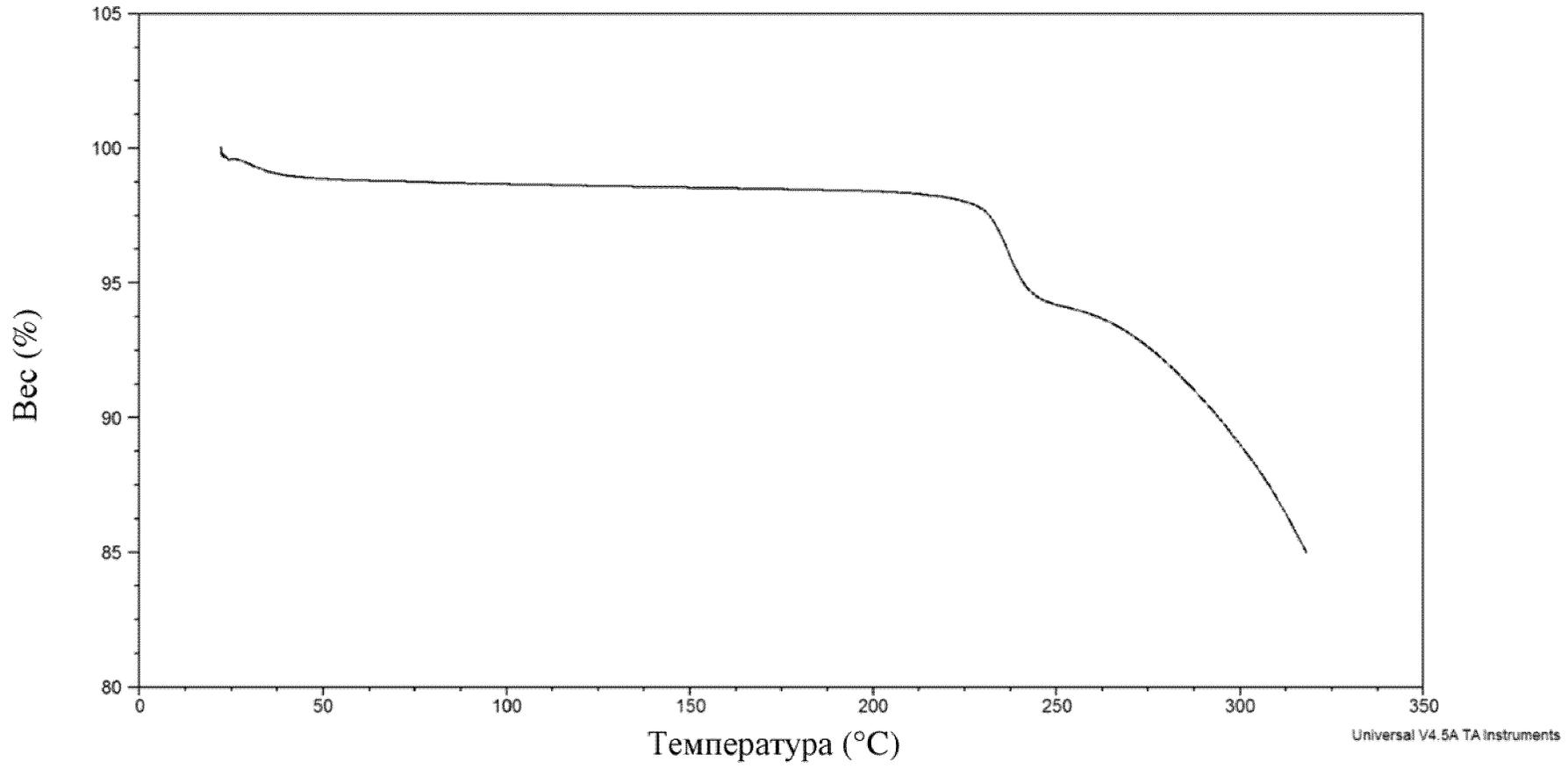
Импульсы



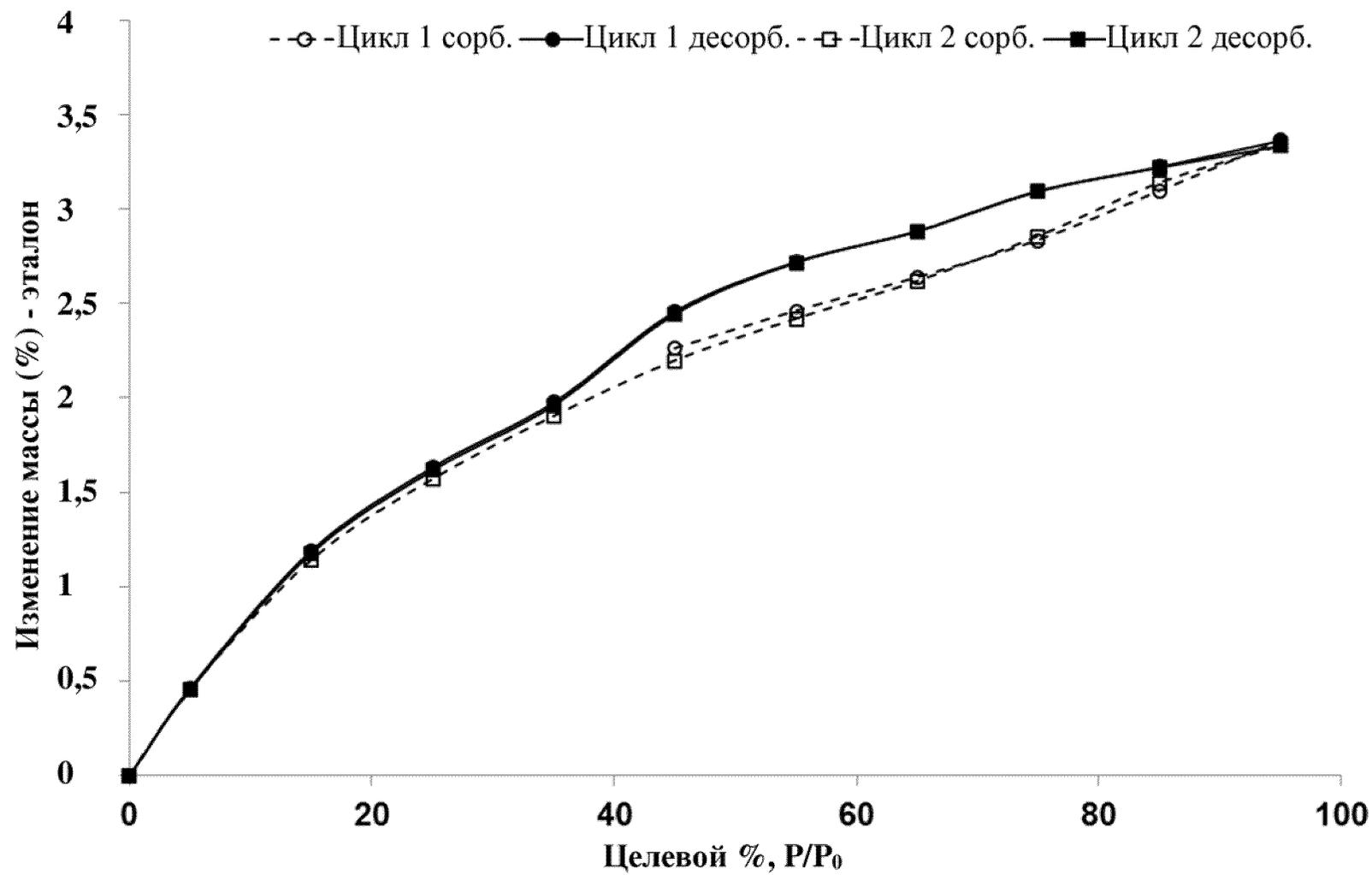
Фиг. 4



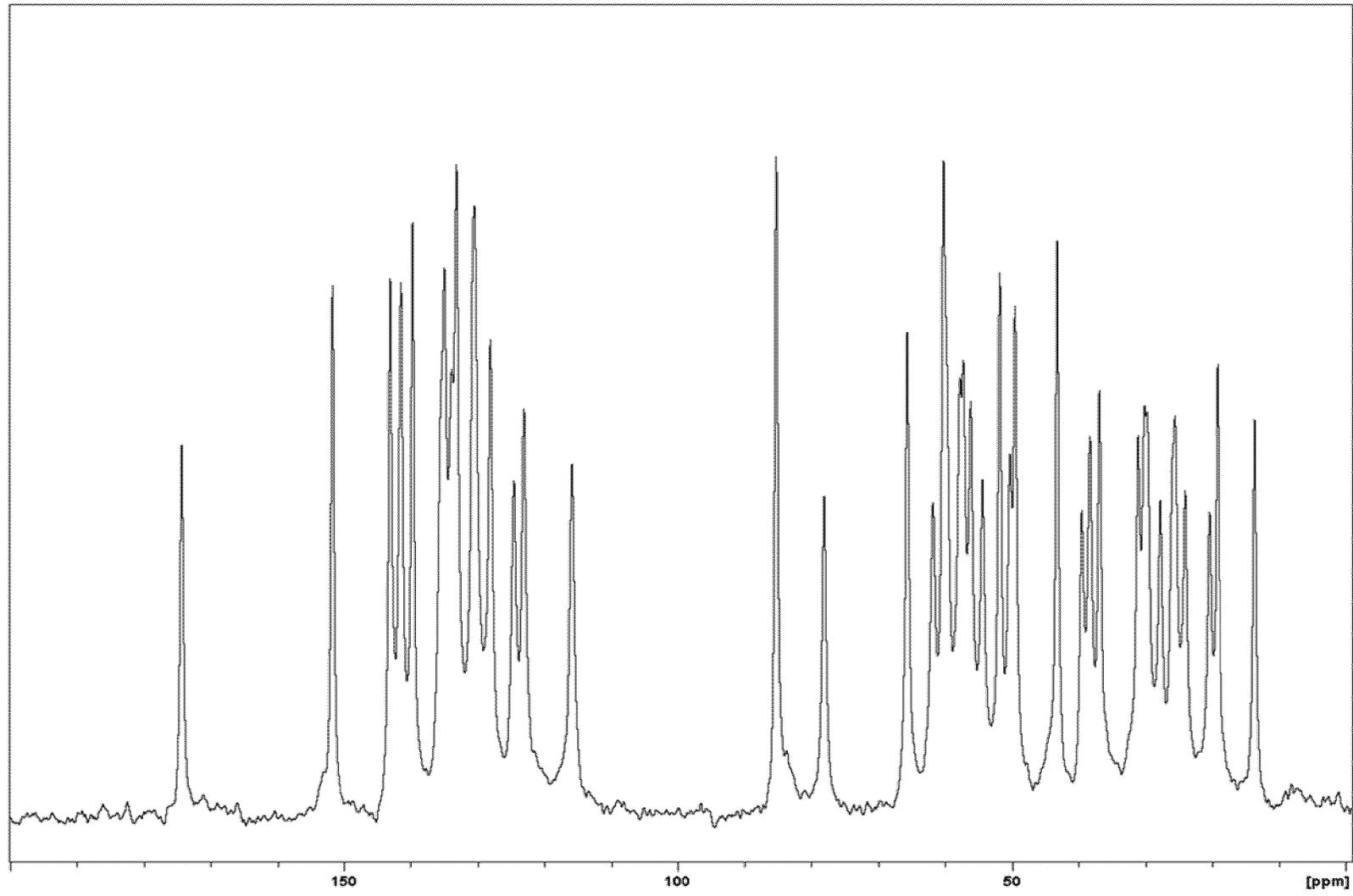
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

