

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293147** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.31

(51) Int. Cl. *C07D 215/20* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.04.30

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРА КИНАЗЫ

(31) 63/017,739

(32) 2020.04.30

(33) US

(86) PCT/US2021/030035

(87) WO 2021/222673 2021.11.04

(71) Заявитель:
ЭКСЕЛИКСИС, ИНК. (US)

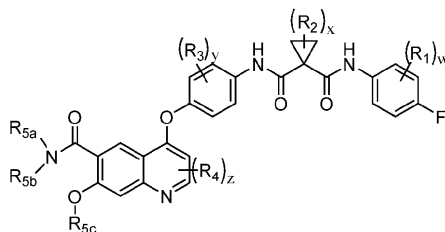
(72) Изобретатель:

Диморин Френель, Шах Халид,
Шакья Сагар, Ванг Йонг, Сюй Вей
(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам получения ингибиторов с-Met формулы I или их фармацевтически приемлемых солей путем синтеза. Настоящее изобретение также относится к способам получения ингибитора с-Met, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли путем синтеза. Настоящее изобретение также относится к способам получения гемифумарата соединения 1 путем синтеза. Изобретение также относится к крупномасштабным способам получения ингибитора с-Met, соединения 1 и гемифумарата соединения 1 путем синтеза.



A1

202293147

202293147

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576193EA/042

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРА КИНАЗЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет по заявке США с серийным номером 63/017 739, поданной 30 апреля 2020 года. Полное содержание вышеупомянутой заявки включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к способам получения ингибиторов с-Met формулы I или их фармацевтически приемлемых солей. Настоящее изобретение также относится к способам получения ингибитора с-Met, соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли. Настоящее изобретение также относится к способам получения гемифумарата соединения 1 путем синтеза. Изобретение также относится к крупномасштабным способам получения ингибитора с-Met, соединения 1 и гемифумарата соединения 1 путем синтеза.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

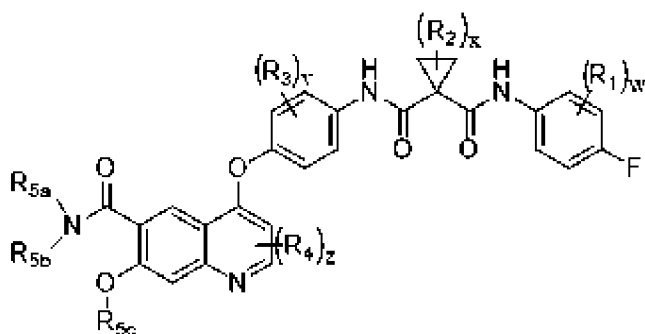
[0003] Ax1 человека принадлежит к подсемейству рецепторных тирозинкиназ Tyro3, Ax1 и Mer (TAM). Киназы TAM характеризуются внеклеточным лиганд-связывающим доменом, состоящим из двух иммуноглобулиноподобных доменов и двух доменов фибронектина III типа. Ax1 сверхэкспрессируется в ряде типов опухолевых клеток и первоначально был клонирован у пациентов с хроническим миелогенным лейкозом. При сверхэкспрессии Ax1 проявляет трансформирующий потенциал. Считается, что передача сигналов Ax1 вызывает рост опухоли посредством активации пролиферативных и антиапоптотических сигнальных путей. Ax1 ассоциируется с такими видами рака, как рак легкого, миелоидный лейкоз, рак матки, рак яичников, глиомы, меланома, рак щитовидной железы, почечно-клеточная карцинома, остеосаркома, рак желудка, рак предстательной железы и рак молочной железы. Сверхэкспрессия Ax1 приводит к плохому прогнозу у пациентов с указанными видами рака.

[0004] Активация Mer, подобно Ax1, также запускает нисходящие сигнальные пути, которые вызывают рост и активацию опухоли. Mer связывает лиганды, такие как растворимый белок Gas-6. Связывание Gas-6 с Mer индуцирует аутофосфорилирование Mer на его внутриклеточном домене, что приводит к активации нисходящего сигнала. Сверхэкспрессия Mer в раковых клетках приводит к повышенному метастазированию, вероятнее всего, за счет образования растворимого белка внеклеточного домена Mer в качестве рецептора-ловушки. Опухолевые клетки секретируют растворимую форму внеклеточного рецептора Mer, который снижает способность растворимого лиганда Gas-6 активировать Mer на эндотелиальных клетках, что приводит к прогрессированию рака.

[0005] Следовательно, существует потребность в соединениях и способах получения соединений с высоким выходом и чистотой, которые ингибируют тирозинкиназы рецептора TAM, такие как Ax1 и Mer, для лечения некоторых видов рака.

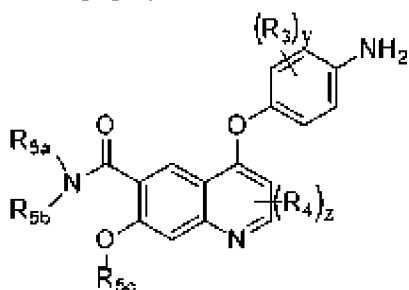
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В одном аспекте изобретение относится к способу получения соединения формулы I



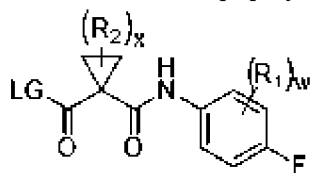
Формула I

или его фармацевтически приемлемой соли, включая приведение в контакт соединения формулы II



Формула II

с соединением формулы III



Формула III

в присутствии растворителя и основания, где

LG представляет собой уходящую группу, выбранную из Cl, Br, I, HOAt, NOBt и органотрифосфатного соединения;

R₁ выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси и C₃₋₆ циклоалкила;

каждый из R₂ и R₃ независимо выбран из галогена и C₁₋₆ алкила;

R₄ выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила, фенила и C₃₋₆ гетероарила;

R_{5a} выбран из H, -NH₂, -OH, C₁₋₈ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила, фенила и C₃₋₆ гетероарила, причем до трех метиленовых звеньев C₁₋₈ алкила необязательно и независимо заменены -O-, NR', -C(O)-, -C(O)O- и -C(O)NR', где R_{5a} необязательно замещен тремя заместителями, выбранными из галогена, CN, OH, NO₂, NH₂, SH, OR', C(O)OR', C(O)R', C(O)NR'₂, C₁₋₄ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила и C₃₋₆ гетероарила;

R_{5b} представляет собой H или C₁₋₆ алкил; или

R_{5a} и R_{5b} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆ гетероциклоалкил, необязательно замещенный галогеном, CN, OH, NO₂, NH₂, SH, OR', C(O)OR', C(O)R', C(O)NR'₂, C₁₋₄ алкилом, C₃₋₆ циклоалкилом, C₃₋₆ гетероциклоалкилом или C₃₋₆ гетероарилом;

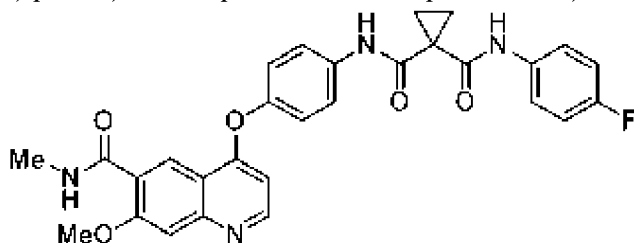
R_{5c} представляет собой H или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, CN, OH, NH₂ или OR';

R' представляет собой H или C₁₋₆ алкил, и

каждое из w, x, y и z независимо является целым числом от 0 до 4;

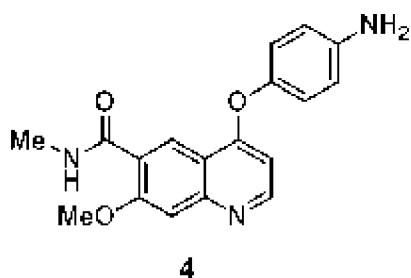
и при этом способ необязательно дополнительно включает в себя приведение соединения формулы I в контакт с кислотой с получением фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I.

[0007] В другом аспекте изобретение относится к способу получения соединения 1 (N-(4-фторфенил)-N-(4-((7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил)окси)фенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид):

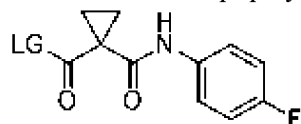


Соединение 1

или его фармацевтически приемлемой соли, включая приведение в контакт соединения 4



с соединением формулы III'



Формула III'

в присутствии растворителя и основания, где LG представляет собой уходящую группу, выбранную из Cl, Br, I, HOAt, HOBt и органотрифосфатного соединения, и причем способ необязательно дополнительно включает приведение соединения 1 в контакт с кислотой для получения фармацевтически приемлемой соли соединения 1.

[0008] Низкомолекулярные соединения, которые специфически ингибируют,

регулируют и/или модулируют передачу сигнала киназ ТАМ, таких как Ax1 и Mer, как описано выше, являются особенно желательными в качестве средства для лечения или предотвращения болезненных состояний, ассоциированных с аномальной клеточной пролиферацией и ангиогенезом. Соединение 1 является одним из таких низкомолекулярных соединений. Биологическая активность соединения 1 раскрыта в РСТ/US2019/015297, поданном 25 января 2019 г., полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки. Также в РСТ/US2019/015297 раскрыт отдельный и не связанный процесс синтеза соединения 1 (см. пример 4). Отдельный и несвязанный способ получения гемифумарата соединения 1 раскрыт в USSN 62/779430 (см. пример 2 и параграфы 360-375), поданной 13 декабря 2018 г., полное содержание которой также включено в данный документ посредством ссылки. В настоящем изобретении предложены усовершенствованные способы получения соединения 1 и гемифумарата соединения 1, которые были получены с неожиданно высоким выходом и чистотой.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] *Определения и сокращения*

[0010] **Растворители**

Сокращения/аббревиатуры	Полное название/описание
ACN	Ацетонитрил
AcOH	Уксусная кислота
DMA	Диметилацетамид
DCM	Дихлорметан
DMCO	Диметилсульфоксид
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
HFIPA	Гексафторизопропанол
IPA	Изопропиловый спирт, 2-пропанол
MEK	Метилэтилкетон
MeOH	Метанол
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир
TFE	2,2,2-Трифторэтанол
THF	Тетрагидрофуран
HOBT	Гидроксibenзотриазол
HOAt	1-Гидрокси-7-азабензотриазол

[0011] При использовании в данном документе применяются следующие определения, если не указано иное.

[0012] В целях данного изобретения химические элементы определены в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry

and Physics, 95th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в публикациях "Organic Chemistry," 2nd Ed., Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006 и "March's Advanced Organic Chemistry," 7th Ed., Ed.: Smith, M.B. и March, J., John Wiley & Sons, New York: 2013, содержание которых полностью включено в данный документ посредством ссылки.

[0013] В контексте данного документа употребление «около» или «приблизительный», или «приблизительно» включает (и описывает) варианты осуществления, которые непосредственно относятся к этим величине или параметру *per se*. В некоторых вариантах осуществления термин «около» или «приблизительный» или «приблизительно» включает указанное количество $\pm 10\%$. В других вариантах осуществления термин «приблизительный» или «приблизительно» включает указанное количество $\pm 5\%$. В определенных других вариантах осуществления термин «приблизительный» или «приблизительно» включает указанное количество $\pm 1\%$.

[0014] В контексте данного документа термин «суспензия» относится к суспензии, полученной путем добавления достаточного количества твердых веществ к данному растворителю в условиях окружающей среды так, чтобы присутствовали нерастворенные твердые вещества. Типичная суспензия включает встряхивание (как правило, путем перемешивания или осцилляции), действие, которое также называют «суспендированием», в герметично закрытом флаконе при заданной температуре в течение длительного периода времени. Как правило, твердые вещества выделяют через заданный период времени с использованием описанного в данном документе способа.

[0015] Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

[0016] В контексте данного документа термин «каталитическое количество» означает количество, которое меньше стехиометрического эквивалента ограничивающего реагента. В некоторых вариантах осуществления каталитическое количество значительно меньше стехиометрического эквивалента ограничивающего реагента и составляет, например, от 0 до 5% масс., от 0 до 4% масс., от 0 до 3% масс., от 0 до 2% масс. от 0 до 1% масс., от 0 до 0,9% масс., от 0 до 0,8% масс., от 0 до 0,7% масс., от 0 до 0,6% масс., от 0 до 0,5% масс., от 0 до 0,4% масс., от 0 до 0,3% масс., от 0 до 0,2% масс., от 0 до 0,1% масс., от 0 до 0,05% масс. и от 0 до 0,01% масс. от стехиометрического количества ограничивающего реагента.

[0017] В общем, номенклатура, используемая в данной заявке, основана на соглашениях о наименованиях, принятых Международным союзом теоретической и прикладной химии (IUPAC). Показанные в данном документе химические структуры были получены с использованием CHEMDRAW®. Любая открытая валентность,

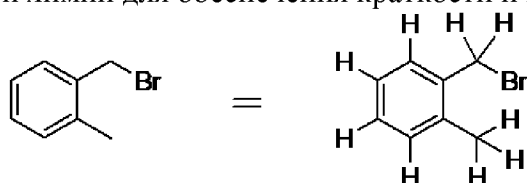
появляющаяся у атома углерода, кислорода или азота в приведенных в данном документе структурах, указывает на присутствие атома водорода.

[0018] Символ «-» означает одинарную связь, а «=» означает двойную связь.

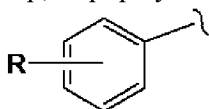
[0019] Употребляемые в данном документе формы единственного числа включают в себя ссылки на формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное.

[0020] Когда переменная определяется в общем, с рядом возможных заместителей, каждый отдельный радикал может быть определен со связью или без нее. Например, если R^Z может представлять собой водород, это может быть обозначено как «-H» или «H» в определении R^Z .

[0021] При изображении или описании химических структур, если явно не указано иное, предполагается, что все атомы углерода замещены водородом, чтобы соответствовать валентности, равной четырем. Например, в структуре в левой части схемы ниже подразумевается девять атомов водорода. Девять атомов водорода изображены на структуре справа. Иногда конкретный атом в структуре описывается в текстовой формуле как имеющий один или более атомов водорода в качестве замещения (явно определенный атом водорода), например, $-CH_2CH_2-$. Специалисту в данной области техники понятно, что вышеупомянутые методы описания являются общепринятыми в области химии для обеспечения краткости и простоты описания сложных структур.

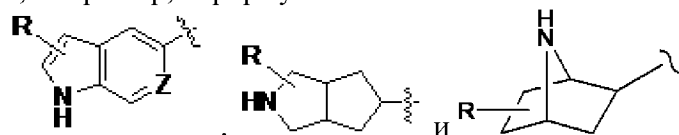


[0022] Если группа «R» изображена как «плавающая» в кольцевой системе, например, в формуле:



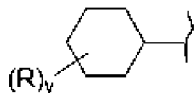
тогда, если не указано иное, заместитель «R» может находиться на любом атоме кольцевой системы, предполагая замену изображенного, подразумеваемого или явно определенного атома водорода от одного из атомов в кольце, при условии, что образуется стабильная структура.

[0023] Если группа «R» изображена как плавающая в конденсированной кольцевой системе, например, в формулах:

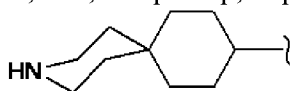


тогда, если не указано иное, заместитель «R» может находиться на любом атоме конденсированной кольцевой системы, предполагая замену изображенного атома водорода (например, $-NH-$ в приведенной выше формуле), подразумеваемого атома водорода (например, в приведенной выше формуле, где атомы водорода не показаны, но

считаются присутствующими), или явно определенного атома водорода (например, где в приведенной выше формуле «Z» равно =CH-) из одного из атомов в кольце, при условии, что образуется стабильная структура. В проиллюстрированном примере группа «R» может находиться в 5-членном или в 6-членном кольце конденсированной кольцевой системы. Когда группа «R» изображена как присутствующая в кольцевой системе, содержащей насыщенные атомы углерода, например, в формуле:



где в этом примере «v» может быть равно более чем один, при условии, что каждый из них заменяет изображенный в настоящее время, подразумеваемый или явно определенный атом водорода в кольце; тогда, если не указано иное, при условии, что полученная структура является стабильной, два «R» могут находиться на одном и том же атоме углерода. Простой пример: когда R представляет собой метильную группу, может присутствовать геминальный диметил на атоме углерода изображенного кольца («кольцевой» углерод). В другом примере два R' на одном и том же атоме углерода, включая этот атом углерода, могут образовывать кольцо, таким образом создавая структуру спироциклического кольца («спироциклильная» группа) с изображенным кольцом, как, например, в формуле:



[0024] Если не указано иное, бифункциональная группа может иметь ориентацию такую, как записана, так и обратную ориентацию. Например, для бифункциональной группы «-C(O)NH-» настоящее изобретение также включает обратную ориентацию «-NHC(O)-».

[0025] Термин «галоген» относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

[0026] Термин «C_{n-m}» или «C_n-C_m» указывает на диапазон, который включает конечные точки, где n и m являются целыми числами и указывают на количество атомов углерода. Примеры включают C₁₋₄, C₁-C₄, C₁₋₆, C₁-C₆ и т.п.

[0027] «Алкил» относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил и гептил. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа может иметь от одного до восьми атомов углерода. (C₁-C₆)алкил является предпочтительным. Термин «C_{n-m} алкил» или (C_n-C_m)алкил относится к алкильной группе, имеющей от n до m атомов углерода. При необязательном замещении один или более атомов водорода алкильной группы (например, от 1 до 4, от 1 до 2, или 1) могут быть заменены фрагментом, как описано ниже в разделе «Необязательное замещение». В некоторых аспектах алкильная группа является незамещенной или необязательно замещенной.

[0028] «Алкилен» относится к необязательно замещенному двухвалентному насыщенному алифатическому радикалу, имеющему от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 8

атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. При обязательном замещении один или более атомов водорода алкиленовой группы (например, от 1 до 4, от 1 до 2, или 1) могут быть заменены фрагментом, как описано ниже в разделе «Необязательное замещение». В некоторых аспектах алкиленовая группа является незамещенной или обязательно замещенной. Термин «C_n-m алкилен» относится к алкиленовой группе, имеющей от n до m атомов углерода. Примеры алкиленовых групп включают, но не ограничиваются ими, метилен этан-1,2-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, бутан-1,4-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,2-диил, 2-метил-пропан-1,3-диил и т. п.

[0029] Термин «алкенил» относится к углеводородной группе с линейной или разветвленной цепью, соответствующей алкильной группе, имеющей одну или более двойных углерод-углеродных связей. Алкенильная группа формально соответствует алкену с одной связью C-H, замененной точкой присоединения алкенильной группы к остатку соединения. Термин «C_n-m алкенил» или (C_n-C_m) алкенил относится к алкенильной группе, имеющей от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, *n*-пропенил, изопропенил, *n*-бутенил, *втор*-бутенил и т.п.

[0030] Термин «алкинил» относится к углеводородной группе с линейной или разветвленной цепью, соответствующей алкильной группе, имеющей одну или более тройных углерод-углеродных связей. Алкинильная группа формально соответствует алкину с одной связью C-H, замененной точкой присоединения алкильной группы к остатку соединения. Термин «C_n-m алкинил» или (C_n-C_m) алкинил относится к алкинильной группе, имеющей от n до m атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления, алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

[0031] Термин «алкокси» относится к фрагменту формулы -OR_i, где R_i представляет собой (C₁-C₆) алкильный фрагмент, как определено в данном документе. Термин «C_n-m алкокси» или (C_n-C_m) алкокси относится к алкокси-группе, алкильная группа которой имеет от n до m атомов углерода. Примеры алкокси-фрагментов включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, изопропокси и т. п.

[0032] Алкоксигруппа может быть незамещенной или обязательно замещенной. При обязательном замещении один или более атомов водорода алкоксигруппы (например, от 1 до 4, от 1 до 2, или 1) могут быть заменены фрагментом, как описано ниже в разделе «Необязательное замещение», при условии, что ни один атом водорода альфа эфирного кислорода не заменяется гидрокси-, amino- или тиогруппой. В некоторых аспектах алкоксигруппа является незамещенной или обязательно замещенной.

[0033] Термин «алкоксикарбонил» относится к группе -C(O)- R_i, где R_i представляет собой (C₁-C₆) алкокси, как определено в данном документе.

[0034] Термин «амино» относится к группе формулы -NH_2 .

[0035] Термин «карбамил» относится к группе формулы -C(O)NH_2 .

[0036] Термин «карбонил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе -C(=O)- , которая также может быть записана как C(O) .

[0037] Термин «циано» или «нитрил» относится к группе формулы $\text{-C}\equiv\text{N}$, которая также может быть записана как -CN или CN .

[0038] Термин «оксо» относится к атому кислорода как двухвалентному заместителю, образующему карбонильную группу при присоединении к углероду или присоединению к гетероатому, образующему сульфоксидную или сульфоновую группу или N-оксидную группу. В некоторых вариантах осуществления гетероциклические группы могут быть необязательно замещены 1 или 2 оксо (=O) заместителями.

[0039] Термин «сульфидо» относится к атому серы в качестве двухвалентного заместителя, образующего тиокарбонильную группу (C=S) при присоединении к атому углерода.

[0040] Термин «гетероатом» в контексте данного документа предназначен для включения бора, фосфора, серы, кислорода и азота.

[0041] Термин «галогеналкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены атомом галогена. Термин « C_{n-m} галогеналкил» или $(\text{C}_n\text{-C}_m)$ галогеналкил относится к C_{n-m} алкильной группе, имеющей от n до m атомов углерода и от по меньшей мере одного до $\{2(n-m)+1\}$ атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления атомы галогена представляют собой атомы фтора. В некоторых вариантах осуществления галоалкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа представляет собой фторалкильную группу.

[0042] Термин «галогеналкокси», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -O-галогеналкил , причем галогеналкильная группа соответствует определению, представленному выше. Термин « C_{n-m} галогеналкокси» или $(\text{C}_n\text{-C}_m)$ галогеналкокси относится к галогеналкокси-группе, галогеналкильная группа которой имеет от n до m атомов углерода. Примеры галогеналкоксигрупп включают трифторметокси и т. п. В некоторых вариантах осуществления галогеналкоксигруппа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

[0043] Термин «арил» означает одновалентное шести-четырнадцатичленное моно- или бикарбоциклическое или трикарбоциклическое кольцо (например, имеющее два конденсированных кольца), причем моноциклическое кольцо является ароматическим и по меньшей мере одно из колец в бициклическом кольце является ароматическим. Термин « C_{n-m} арил» или $(\text{C}_n\text{-C}_m)$ арил относится к арильной группе, имеющей от n до m атомов углерода в кольце. В некоторых вариантах осуществления арильные группы имеют от 6 до

приблизительно 10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильные группы имеют 6 атомов углерода в кольце. В некоторых вариантах осуществления арильные группы имеют 10 атомов углерода в кольце. Если не указано иное, валентность группы может быть расположена на любом атоме любого кольца внутри радикала, если позволяют правила валентности. Репрезентативные примеры включают фенил, нафтил и инданил и т. п.

[0044] Арильная группа может быть незамещенной или необязательно замещенной. При необязательном замещении один или более атомов водорода арильной группы (например, от 1 до 5, от 1 до 2, или 1) могут быть заменены фрагментом, как описано ниже в разделе «Необязательное замещение». В некоторых аспектах алкоксигруппа является незамещенной или необязательно замещенной.

[0045] Термин «арилен» означает двухвалентное шести-четырнадцатичленное моно- или бикарбоциклическое или трикарбоциклическое кольцо, причем моноциклическое кольцо является ароматическим и по меньшей мере одно из колец в бициклическом или трициклическом кольце является ароматическим. Репрезентативные примеры включают фенилен, нафтилен и инданилен и т. п.

[0046] Термин «циклоалкил» относится к неароматической углеводородной кольцевой системе (моноциклической, бициклической или полициклической), включая циклизированные алкильные и алкенильные группы. Термин « C_{n-m} циклоалкил» или «(C_n - C_m) циклоалкил» относится к циклоалкилу, который имеет от n до m членов кольца, представляющих собой атомы углерода. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) группы и спироциклы. Циклоалкильные группы могут иметь 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 образующих кольцо атомов углерода (C_{3-14}). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа имеет от 3 до 14 членов, от 3 до 10 членов, от 3 до 6 членов кольца, от 3 до 5 членов кольца или 3-4 члена кольца. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой C_{3-6} моноциклическую циклоалкильную группу. Образующие кольцо атомы углерода циклоалкильной группы необязательно могут быть окислены с образованием оксо- или сульфидогруппы. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилидены. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.1.1]гексанил и т. п. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил включает одно насыщенное карбоциклическое кольцо из трех-

восьми атомов углерода в кольце, такое как циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, такими как один, два или три заместителя. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильный заместитель выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкокси, галогена, амино, моно- и ди(C₁-C₆)алкиламино, гетеро(C₁-C₆)алкила, ацила, арила и гетероарила.

[0047] Циклоалкильная группа может быть незамещенной или необязательно замещенной. При необязательном замещении один или более атомов водорода циклоалкильной группы (например, от 1 до 4, от 1 до 2, или 1) могут быть заменены фрагментом, как описано ниже в разделе «Необязательное замещение». В некоторых аспектах замещенная циклоалкильная группа может включать экзо- или эндоциклический алкен (например, циклогекс-2-ен-1-ил). В некоторых аспектах циклоалкильная группа является незамещенной или необязательно замещенной.

[0048] Термин «циклоалкилоксикарбонил» означает группу -C(O)-OR_i где R_i представляет собой (C₃-C₆)циклоалкил, как определено в данном документе.

[0049] Термин «фенилоксикарбонил» относится к группе -C(O)-O-фенил.

[0050] Термин «гетероарил» означает моноциклический, конденсированный бициклический или конденсированный трициклический моновалентный радикал из 5-14 атомов в кольце, содержащий один или более, предпочтительно один, два, три или четыре кольцевых гетероатома, независимо выбранных из-O-, -S(O)_n- (n равно 0, 1 или 2), -N- и -N(R_i)-, а остальные атомы в кольце представляют собой углерод, причем кольцо, содержащее моноциклический радикал, является ароматическим и при этом по меньшей мере один из конденсированных колец, включающих бициклический или трициклический радикал, является ароматическим. Один или два кольцевых атома углерода любых неароматических колец, содержащих бициклический или трициклический радикал, могут быть заменены группой -C(O)-, -C(S)- или -C(=NH)-. R_i представляет собой водород, алкил, гидрокси, алкокси, ацил или алкилсульфонил. Если не указано иное, валентность может быть расположена на любом атоме любого кольца гетероарильной группы, если позволяют правила валентности. В частности, когда точка валентности расположена на азоте, дополнительный заместитель азота отсутствует. Более конкретно, термин гетероарил включает, но не ограничивается ими, 1,2,4-триазилил, 1,3,5-триазилил, фталимидил, пиридинил, пирролил, имидазолил, тиенил, фуранил, индолил, 2,3-дигидро-1*H*-индолил (включая, например, 2,3-дигидро-1*H*-индол-2-ил или 2,3-дигидро-1*H*-индол-5-ил и т. п.), изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, бензимидазолил, бензодиоксол-4-ил, бензофуранил, циннолинил, индолизинил, нафтиридин-3-ил, фталазин-3-ил, фталазин-4-ил, птеридинил, пуринил, хиназолинил, хиноксалинил, тетразоил, пиазолил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, изооксазолил, оксадиазолил, бензоксазолил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидроизохинолинил (включая, например, тетрагидроизохинолин-4-ил или тетрагидроизохинолин-6-ил и т. п.), пирроло[3,2-

с]пиридирил (включая, например, пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил или пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил и т. п.), бензопиририл, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил и их производные, и N-оксид или его защищенное производное.

[0051] Пятичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, имеющую пять атомов в кольце, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов в кольце независимо выбраны из N, O и S. Примеры пятичленных кольцевых гетероариллов включают тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил.

[0052] Шестичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, имеющую шесть атомов в кольце, где один или несколько (например, 1, 2, 3, или 4) атомов в кольце независимо выбраны из N, O, и S. Примеры гетероариллов с шестичленным кольцом представляют собой пиридил, пиразинил, пиримидинил, триазинил и пиридазинил.

[0053] Термин «гетероариллен» означает моноциклический, конденсированный бициклический или конденсированный трициклический двухвалентный радикал из 5-14 атомов в кольце, содержащий один или более, предпочтительно один, два, три или четыре кольцевых гетероатома, независимо выбранных из-O-, -S(O)_n- (n равно 0, 1 или 2), -N- и -N(R¹⁹)-, а остальные атомы в кольце представляют собой углерод, причем кольцо, содержащее моноциклический радикал, является ароматическим и при этом по меньшей мере один из конденсированных колец, включающих бициклический или трициклический радикал, является ароматическим. Один или два кольцевых атома углерода любых неароматических колец, содержащих бициклический или трициклический радикал, могут быть заменены группой -C(O)-, -C(S)- или -C(=NH)-. R¹⁹ представляет собой водород, алкил или алкенил. Если не указано иное, валентности могут быть расположены на любом атоме любого кольца гетероариленовой группы, если позволяют правила валентности. В частности, когда точка валентности расположена на азоте, дополнительный заместитель азота отсутствует. Более конкретно, термин гетероарил включает, но не ограничивается ими, тиен-диил, бензо[d]изоксазол-диил, бензо[d]изотиазол-диил, 1H-индазол-диил (необязательно замещенный в положении N1 на R¹⁹), бензо[d]оксазол-диил, бензо[d]тиазол-диил, 1H-бензо[d]имидазол-диил (необязательно замещенный в положении N1 на R¹⁹), 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-диил (необязательно замещенный в положении N1 на R¹⁹), имидазо[1,2-a]пиридин-диил, циннолин-диил, хинолин-диил, пиридин-диил, 1-оксидо-пиридин-диил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-диил и 2,3-дигидроимидазо[1,2-a]пиридин-диил и т. п.

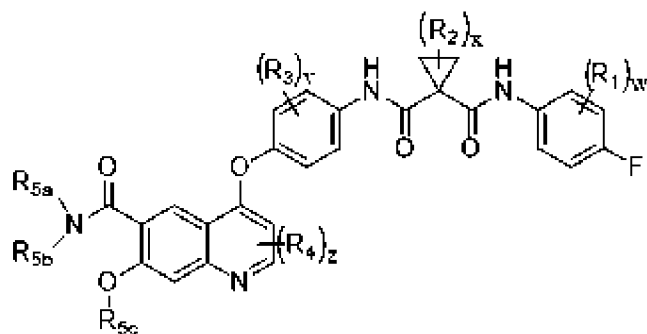
[0054] В контексте данного документа термин «гетероциклоалкил» или «гетероцикло» относится к неароматическому кольцу или кольцевой системе, которая необязательно может содержать одну или более алкениленовых групп как часть кольцевой

структуры, которая имеет по меньшей мере один член кольца, представляющий собой гетероатом, независимо выбранный из бора, азота, серы, кислорода и фосфора, и которая имеет 4-14 членов кольца, 4-10 членов кольца, 4-7 членов кольца или 4-6 членов кольца. Термин «гетероциклоалкил» включает моноциклические 4-, 5-, 6- и 7-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или бициклические или полициклические (например, с двумя или тремя конденсированными кольцами или кольцами с внутренним мостиком) кольцевые системы или спироциклы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой моноциклическую группу, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из азота, серы и кислорода. Образующие кольцо атомы углерода и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть необязательно окислены с образованием оксо- или сульфидогруппы или другой окисленной связи (например, C(O), S(O), C(S) или S(O)₂, N-оксид и т. п.) или атом азота может быть кватернизирован. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через кольцообразующий атом углерода или кольцообразующий гетероатом. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей. В определение гетероциклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или более ароматических колец, конденсированных (т. е. имеющих общую связь) с гетероциклоалкильным кольцом, например, бензо- или тиенильные производные пиперидина, морфолина, азепина и т. п. Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца. Примеры гетероциклоалкильных групп включают азетидинил, азепанил, дигидробензофуранил, дигидрофуранил, дигидропиранил, морфолино, 3-окса-9-азаспиро[5.5]ундеканил, 1-окса-8-азаспиро[4.5]деканил, пиперидинил, пиперазинил, оксопиперазинил, пиранил, пирролидинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, тропанил, 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридинил и тиоморфолино.

[0055] «Гетероциклоалкил» или «гетероцикло» могут быть незамещенными или необязательно замещенными. При необязательном замещении один или более атомов водорода группы (например, от 1 до 4, от 1 до 2, или 1) могут быть заменены фрагментом, независимо выбранным из фтора, гидроксид, алкокси, амина, алкиламина, ациламина, тиио и алкилтио. В некоторых аспектах замещенная гетероциклильная группа может включать экзо- или эндоциклический алкен (например, циклогекс-2-ен-1-ил). В некоторых аспектах гетероциклильная группа является незамещенной или необязательно замещенной.

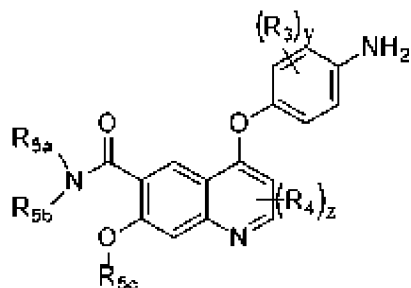
Варианты осуществления

[0056] В одном аспекте изобретение относится к способу получения соединения формулы I



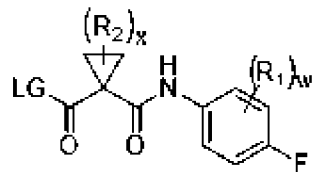
Формула I

или его фармацевтически приемлемой соли, включая приведение в контакт соединения формулы II



Формула II

с соединением формулы III



Формула III

в присутствии растворителя и основания, где

LG представляет собой уходящую группу, выбранную из Cl, Br, I, HOAt, HOBt и органотрифосфатного соединения;

R_1 выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{3-6} циклоалкила;

каждый из R_2 и R_3 независимо выбран из галогена и C_{1-6} алкила;

R_4 выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, фенила и C_{3-6} гетероарила;

R_{5a} выбран из H, OH, NH_2 , C_{1-8} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, фенила и C_{3-6} гетероарила, причем до трех метиленовых звеньев C_{1-8} алкила необязательно и независимо заменены -O-, NR' -, -C(O)-, -C(O)O- и -C(O) NR' -, где R_{5a} необязательно замещен тремя заместителями, выбранными из галогена, CN, OH, NO_2 , NH_2 , SH, OR' , C(O) OR' , C(O) R' , C(O) NR'_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила и C_{3-6} гетероарила;

R_{5b} представляет собой H или C_{1-6} алкил; или

R_{5a} и R_{5b} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} гетероциклоалкил, необязательно замещенный галогеном, CN, OH, NO_2 , NH_2 , SH, OR' ,

$C(O)OR'$, $C(O)R'$, $C(O)NR'_2$, C_{1-4} алкилом, C_{3-6} циклоалкилом, C_{3-6} гетероциклоалкилом или C_{3-6} гетероарилом;

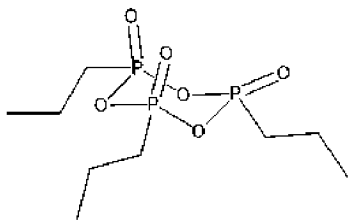
R_{5c} представляет собой H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, CN, OH, NH_2 или OR' ;

R' представляет собой H или C_{1-6} алкил, и

каждое из w, x, y и z независимо является целым числом от 0 до 4;

и при этом способ необязательно дополнительно включает в себя приведение соединения формулы I в контакт с кислотой с получением фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой фумаровую кислоту.

[0057] В одном варианте осуществления данного аспекта LG представляет собой органотрифосфатный связующий агент, такой как ТЗР® (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксид; ангидрид пропилфосфоновой кислоты), который



имеет структуру

[0058] В одном варианте осуществления данного аспекта основание представляет собой неорганическое основание. В одном варианте осуществления основание выбрано из NaOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , $NaHCO_3$ и $KHCO_3$. В дополнительном варианте осуществления основание представляет собой Na_2CO_3 . В дополнительном варианте осуществления основание представляет собой K_2CO_3 .

[0059] В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь воды и органического растворителя.

[0060] В одном варианте осуществления органический растворитель выбран из полярного протонного и полярного апротонного растворителя. В одном варианте осуществления полярный протонный или полярный апротонный растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, ацетонитрила, бутандиола, диметилформамида, диметоксиэтана, диметилсульфоксида, 1,4-диоксана, этанола, этиленгликоля, фурфуролового спирта, глицерина, метанола, метилизоцианида, N-метил-2-пирролидона, 1-пропанола, 1,3-пропандиола, 1,5-пентандиола, 2-пропанола, пропиленгликоля, тетрагидрофурана и триэтиленгликоля. В дополнительном варианте осуществления органический растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель, выбранный из группы, состоящей из ацетона, ацетонитрила, диметилформамида, 1,4-диоксана и тетрагидрофурана. В еще одном дополнительном варианте осуществления органический растворитель представляет собой смесь воды и тетрагидрофурана. В еще одном дополнительном варианте осуществления смесь представляет собой смесь тетрагидрофуран:вода в соотношении от приблизительно 2:1 до приблизительно 8:1, или

смесь тетрагидрофуран:вода в соотношении от приблизительно 2:1 до приблизительно 6:1, или смесь тетрагидрофуран:вода в соотношении от приблизительно 2:1 до приблизительно 4:1. В еще одном дополнительном варианте осуществления смесь представляет собой смесь тетрагидрофуран:вода в соотношении от приблизительно 2:1 до приблизительно 3:1.

[0061] В одном варианте осуществления соединения формулы II приводят в контакт с соединением формулы III путем добавления раствора соединения формулы III, растворенного в первом растворителе, к раствору соединения формулы II, растворенного во втором растворителе, для создания реакционной смеси.

[0062] В одном варианте осуществления первый растворитель представляет собой органический растворитель. В дополнительном варианте осуществления первый растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. В дополнительном варианте осуществления первый растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

[0063] В одном варианте осуществления второй растворитель представляет собой смесь воды и тетрагидрофурана. В одном варианте осуществления второй растворитель представляет собой смесь тетрагидрофуран:вода в соотношении от приблизительно 2:1 до приблизительно 8:1, или смесь тетрагидрофуран:вода в соотношении от приблизительно 2:1 до приблизительно 6:1, или смесь тетрагидрофуран:вода в соотношении от приблизительно 2:1 до приблизительно 4:1. В дополнительном варианте осуществления второй растворитель представляет собой смесь тетрагидрофуран:вода в соотношении от приблизительно 3:1 до приблизительно 2:1. В дополнительном варианте осуществления второй растворитель представляет собой смесь тетрагидрофурана:вода в соотношении приблизительно 2:1.

[0064] В одном варианте осуществления соединения формулы III, растворенное в первом растворителе, добавляют к раствору соединения формулы II, растворенного во втором растворителе, в течение периода от приблизительно 30 минут до приблизительно 1 часа. В другом варианте осуществления соединения формулы III, растворенное в первом растворителе, добавляют к раствору соединения формулы II, растворенного во втором растворителе, в течение периода не менее 30 минут.

[0065] В одном варианте температуру реакционной смеси поддерживают ниже уровня около 27 °C. В другом варианте осуществления температуру реакции поддерживают приблизительно на уровне от 20 до 27 °C. В другом варианте осуществления температуру реакции поддерживают приблизительно на уровне от 25 до 27 °C. В другом варианте осуществления температуру реакции поддерживают приблизительно на уровне от 20 до 25 °C.

[0066] В одном варианте осуществления реакционную смесь нагревают до приблизительно 35-40°C и дают ей отстояться для разделения на органическую фазу и водную фазу.

[0067] В одном варианте осуществления способ дополнительно включает удаление водной фазы, нагревание органической фазы до 45-50 °C, а затем фильтрацию

органической фазы при 45-50 °С.

[0068] В другом варианте осуществления способ дополнительно включает удаление водной фазы, нагревание органической фазы до 55-60 °С, а затем фильтрацию органической фазы при 55-60 °С.

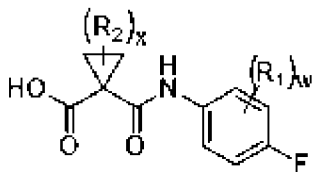
[0069] В другом варианте способ дополнительно включает охлаждение органической фазы до 20-25 °С и добавление воды к органической фазе для создания второй смеси, причем объем добавляемой воды примерно в 1,5-2,5 раза превышает объем органической фазы. В другом варианте осуществления способ дополнительно включает добавление воды к органической фазе для создания второй смеси при поддержании температуры на уровне 50-55 °С.

[0070] В одном варианте осуществления воду добавляют к органической фазе в течение по меньшей мере одного часа. В другом варианте осуществления воду добавляют к органической фазе в течение приблизительно от 4 до 4,5 часов.

[0071] В одном варианте осуществления вторую смесь перемешивают в течение по меньшей мере 12 часов, и продукт представляет собой твердое вещество. В другом варианте осуществления вторую смесь перемешивают в течение по меньшей мере 2 часов.

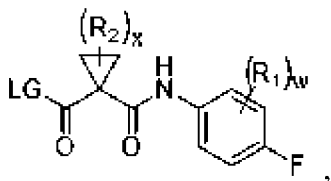
[0072] В одном варианте осуществления LG представляет собой Cl.

[0073] В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение в реакцию соединения формулы IV



Формула IV

с реагентом, выбранным из группы, состоящей из тионилхлорида и оксалилхлорида, с получением соединения формулы III



Формула III

где LG представляет собой хлорид.

[0074] В одном варианте осуществления реагент представляет собой оксалилхлорид.

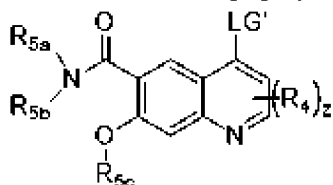
[0075] В другом варианте осуществления реакцию проводят в присутствии каталитического количества диметилформамида.

[0076] В другом варианте осуществления реакцию проводят в присутствии органического растворителя. В дополнительном варианте осуществления органический растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. В дополнительном варианте осуществления полярный апротонный растворитель представляет собой

тетрагидрофуран.

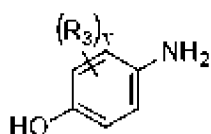
[0077] В одном варианте осуществления реакцию проводят при температуре приблизительно от -5°C до 25°C . В дополнительном варианте осуществления реакцию проводят при температуре приблизительно от 0°C до 20°C . В дополнительном варианте осуществления реакцию проводят при температуре приблизительно 15°C или ниже. В дополнительном варианте осуществления реакцию проводят при температуре приблизительно $5-15^{\circ}\text{C}$. В дополнительном варианте осуществления реакцию проводят при температуре приблизительно $10-15^{\circ}\text{C}$. В дополнительном варианте осуществления реакцию проводят при температуре приблизительно $10-15^{\circ}\text{C}$ в течение 2-3 часов.

[0078] В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение в реакцию соединения формулы V



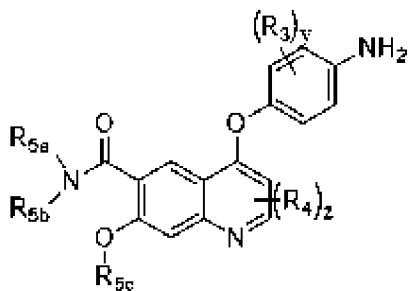
Формула V

с соединением формулы VI

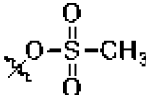
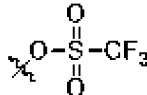
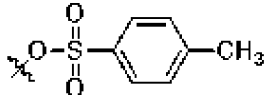


Формула VI

с получением соединения формулы II



Формула II

где LG' выбран из F, Cl, Br, I, , ,  и $-\text{N}_2^+$.

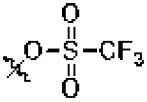
[0079] В одном варианте осуществления реакцию проводят в присутствии растворителя. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой органический растворитель. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой полярный растворитель. В другом варианте осуществления органический растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель, выбранный из ацетона, ацетонитрила, диметилсульфоксида, диметилформамида, диметилацетамида, гексаметилфосфортриамида (НМРТ), тетрагидрофурана, 1,4-диоксана и дихлорметана. В

дополнительном варианте осуществления органический растворитель представляет собой диметилацетамид.

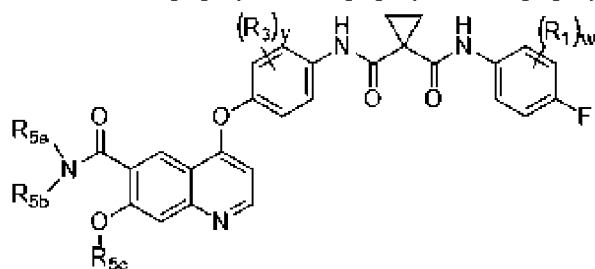
[0080] В одном варианте осуществления реакцию проводят в присутствии основания. В другом варианте осуществления основание представляет собой *n*-BuLi, диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гидроксид натрия, метоксид натрия, *трет*-бутоксид натрия, *трет*-пентоксид натрия, гидроксид лития, метоксид лития, *трет*-бутоксид лития, *трет*-пентоксид лития, гидроксид калия, метоксид калия, *трет*-бутоксид калия, *трет*-пентоксид калия, гидроксид цезия, метоксид цезия, *трет*-бутоксид цезия или *трет*-пентоксид цезия. В дополнительном варианте осуществления основание представляет собой *трет*-пентоксид натрия.

[0081] В одном варианте осуществления реакцию проводят при температуре от около 70 до 90 °С. В другом варианте осуществления реакцию проводят при температуре около 75-80°С.

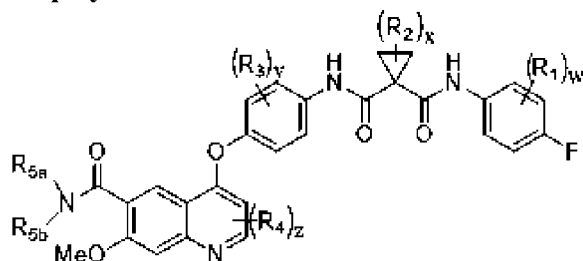
[0082] В одном варианте осуществления продукт выделяют путем добавления воды к реакционной смеси и выделения продукта в виде твердого вещества путем фильтрации или т. п.

[0083] В одном варианте осуществления LG' выбран из F, Cl, Br и . В дополнительном варианте осуществления LG' представляет собой Cl.

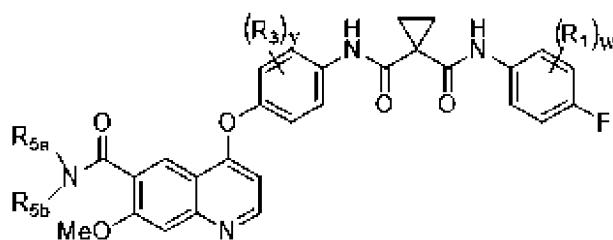
[0084] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia, формулы Ib, формулы Ic или формулы Id:



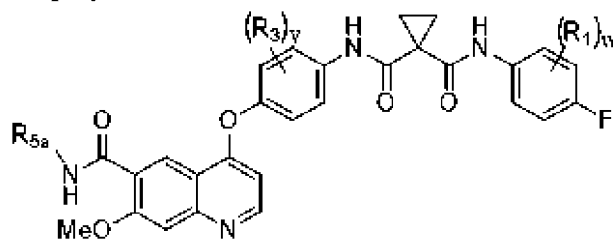
Формула Ia



Формула Ib



Формула Ic



Формула Id

где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{5a} , R_{5b} , R_{5c} , w , x , y и z соответствуют определениям, представленным в данном документе.

[0085] В одном варианте осуществления формулы Ia, Ib, Ic или Id R_1 выбран из галогена, метила, метокси, изопропокси и циклопропила. В одном варианте осуществления w равно 0, 1 или 2. В дополнительном варианте осуществления w равно 0.

[0086] В одном варианте осуществления формулы Ia, Ib, Ic или Id x равно 0.

[0087] В другом варианте осуществления формулы Ia, Ib, Ic или Id R_3 представляет собой F или Cl. В одном варианте осуществления y равно 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления y равно 0.

[0088] В одном варианте осуществления формулы Ia, Ib, Ic или Id R_4 представляет собой галоген или C_{1-6} алкил. В одном варианте осуществления q равно 0 или 1. В дополнительном варианте осуществления z равно 0.

[0089] В одном варианте осуществления формулы Ia, Ib, Ic или Id R_{5b} представляет собой H.

[0090] В одном варианте осуществления формулы Ia, Ib, Ic или Id R_{5a} выбран из H, $-NH_2$, $-OH$, C_{1-6} алкила и C_{3-6} гетероциклоалкила, где до трех метиленовых звеньев C_{1-6} алкила необязательно и независимо заменены на $-O-$ или NR' , где R_{5a} необязательно замещен тремя заместителями, выбранными из OH, C_{1-4} алкила и C_{3-6} гетероциклоалкила.

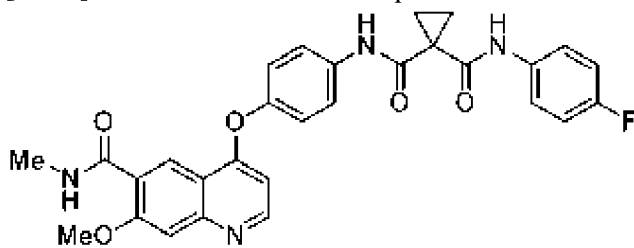
[0091] В дополнительном варианте осуществления формулы Ia, Ib, Ic или Id R_{5a} выбран из H, $-NH_2$, $-OH$, метокси, метила, этила, N-метилазетидин-2-ила, пирролидин-2-ил-метила, оксетана-2-ил-окси, 2-гидроксиэтилокси, 2,3-дигидроксипропилокси, оксетан-2-ила, 2-(N-пиперидил)этила, 2-(N-морфолино)этила и 2-диметиламиноэтила. В еще одном дополнительном варианте осуществления R_{5a} представляет собой метил.

[0092] В одном варианте осуществления формулы Ia, Ib, Ic или Id R_{5c} представляет собой H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный OH или OR' . В другом варианте осуществления R_{5c} представляет собой метил, 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил или 2-гидроксипропил. В еще одном варианте осуществления R_{5c} представляет собой метил.

[0093] В другом варианте осуществления формулы Ia, Ib, Ic или Id R_{5a} и R_{5b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} гетероциклоалкил, необязательно замещенный OH. В дополнительном варианте осуществления R_{5a} и R_{5b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидин или 2-гидроксиазетидин.

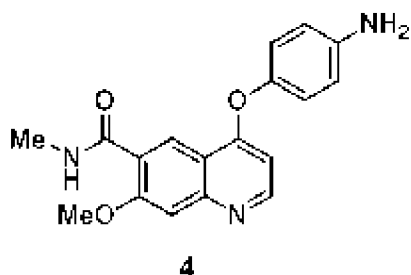
[0094] В одном варианте осуществления формулы Ia, Ib, Ic или Id R' представляет собой H. В другом варианте осуществления R' представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R' выбран из H, метила, этила, пропила, изопропила, бутила, трет-бутила и пентила. В одном варианте осуществления R' представляет собой H или метил. В одном варианте осуществления R' представляет собой метил.

[0095] В одном аспекте изобретение относится к способу получения соединения 1.

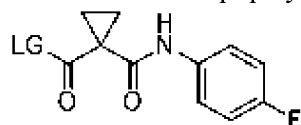


Соединение 1

или его фармацевтически приемлемой соли, включая приведение в контакт соединения 4



с соединением формулы III'



Формула III'

в присутствии растворителя и основания, где LG представляет собой уходящую группу, выбранную из Cl, Br, I, HOAt, HOBt и органотрифосфатного соединения, и причем способ необязательно дополнительно включает приведение соединения 1 в контакт с кислотой для получения фармацевтически приемлемой соли соединения 1.

[0096] В одном варианте осуществления основание представляет собой неорганическое основание. В дополнительном варианте осуществления основание выбрано из NaOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , $NaHCO_3$ и $KHCO_3$. В еще одном дополнительном варианте осуществления основание представляет собой Na_2CO_3 . В еще одном дополнительном варианте осуществления основание представляет собой K_2CO_3 .

[0097] В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь воды и органического растворителя. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой полярный протонный или полярный апротонный растворитель. В одном варианте осуществления полярный протонный или полярный апротонный растворитель выбран из ацетона, ацетонитрила, бутандиола, диметилформамида, диметоксиэтана, диметилсульфоксида, 1,4-диоксана, этанола, этиленгликоля, фурфуролового спирта, глицерина, метанола, метилизоцианида, N-метил-2-пирролидона, 1-пропанола, 1,3-пропандиола, 1,5-пентандиола, 2-пропанола, пропиленгликоля, тетрагидрофурана и триэтиленгликоля. В другом варианте осуществления органический растворитель выбран из ацетона, ацетонитрила, диметилформамида, 1,4-диоксана и тетрагидрофурана. В дополнительном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь воды и тетрагидрофурана. В еще одном дополнительном варианте осуществления смесь представляет собой смесь тетрагидрофуран:вода в соотношении от приблизительно 2:1 до приблизительно 3:1.

[0098] В одном варианте осуществления соединение 4 приводят в контакт с соединением формулы III' путем добавления раствора соединения формулы III', растворенного в первом растворителе, к раствору соединения 4, растворенного во втором растворителе, для создания реакционной смеси.

[0099] В одном варианте осуществления первый растворитель представляет собой органический растворитель. В дополнительном варианте осуществления первый растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. В дополнительном варианте осуществления первый растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

[00100] В одном варианте осуществления второй растворитель представляет собой смесь тетрагидрофурана:вода в соотношении приблизительно 2:1.

[00101] В одном варианте осуществления соединение формулы III', растворенное в первом растворителе, добавляют к раствору соединения 4, растворенного во втором растворителе, в течение периода от приблизительно 30 минут до приблизительно 1 часа. В другом варианте осуществления соединение формулы III', растворенное в первом растворителе, добавляют к раствору соединения 4, растворенного во втором растворителе, в течение периода не менее 30 минут.

[00102] В одном варианте осуществления температуру реакционной смеси поддерживают на уровне от приблизительно 20 до 27 °C. В одном варианте осуществления реакционную смесь поддерживают на уровне от приблизительно 25 до 27 °C. В одном варианте осуществления реакционную смесь поддерживают при температуре ниже приблизительно 27 °C. В другом варианте осуществления температуру реакции поддерживают приблизительно на уровне от 20 до 25 °C.

[00103] В другом варианте осуществления реакционную смесь нагревают до 35-40 °C и дают ей отстояться для разделения на органическую фазу и водную фазу.

[00104] В одном варианте осуществления способ дополнительно включает удаление водной фазы, нагревание органической фазы до 45-50 °C, а затем фильтрацию

органической фазы при 45-50 °С.

[00105] В одном варианте осуществления способ дополнительно включает удаление водной фазы, нагревание органической фазы до 55-60 °С, а затем фильтрацию органической фазы при 55-60 °С.

[00106] В другом варианте способ дополнительно включает охлаждение органической фазы до 20-25 °С и добавление воды к органической фазе для создания второй смеси, причем объем добавляемой воды примерно в 1,5-2,5 раза превышает объем органической фазы.

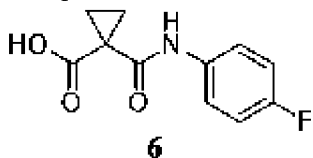
[00107] В другом варианте осуществления способ дополнительно включает добавление воды к органической фазе для создания второй смеси при поддержании температуры на уровне 50-55 °С.

[00108] В одном варианте осуществления воду добавляют к органической фазе в течение по меньшей мере одного часа. В другом варианте осуществления воду добавляют к органической фазе в течение приблизительно от 4 до 4,5 часов.

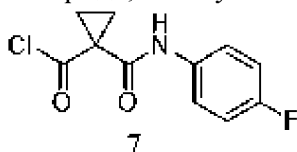
[00109] В одном варианте осуществления вторую смесь перемешивают в течение по меньшей мере 12 часов, и продукт представляет собой твердое вещество, которое собирают путем фильтрования или подобным образом. В другом варианте осуществления вторую смесь перемешивают в течение по меньшей мере 2 часов, и продукт собирают путем фильтрования или подобным вещество.

[00110] В одном варианте осуществления LG представляет собой Cl.

[00111] В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение в реакцию соединения 6



с реагентом, выбранным из группы, состоящей из тионилхлорида и оксалилхлорида, с получением соединения 7



[00112] В одном варианте осуществления реагент представляет собой оксалилхлорид.

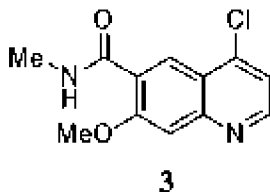
[00113] В другом варианте осуществления реакцию проводят в присутствии каталитического количества диметилформаида.

[00114] В одном варианте осуществления реакцию проводят в присутствии органического растворителя. В дополнительном варианте осуществления органический растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

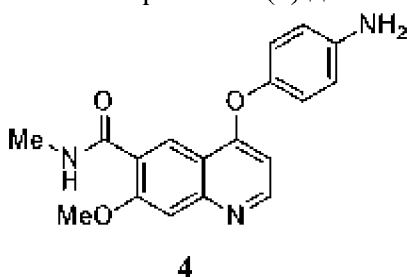
[00115] В одном варианте осуществления реакцию проводят при температуре 15 °С

или ниже. В дополнительном варианте осуществления реакцию проводят при температуре 5-15 °С. В дополнительном варианте осуществления реакцию проводят при температуре приблизительно 10-15 °С. В дополнительном варианте осуществления реакцию проводят при температуре приблизительно 10-15 °С в течение 2-3 часов.

[00116] В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение в реакцию соединения 3



с 4-аминофенолом (5) для получения соединения 4



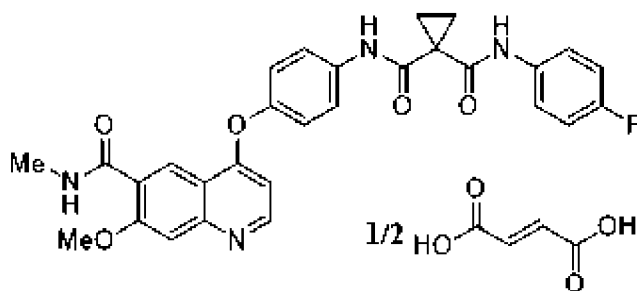
[00117] В одном варианте осуществления реакцию проводят в присутствии растворителя. В дополнительном варианте осуществления растворитель представляет собой органический растворитель. В дополнительном варианте органический растворитель выбран из ацетона, ацетонитрила, диметилсульфоксида, диметилформамида, диметилацетамида, гексаметилфосфортриамида (НМРТ), тетрагидрофурана, 1,4-диоксана и дихлорметана. В еще одном дополнительном варианте осуществления органический растворитель представляет собой диметилацетамид.

[00118] В одном варианте осуществления реакцию проводят в присутствии основания. В дополнительном варианте осуществления основание представляет собой *n*-BuLi, диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гидроксид натрия, метоксид натрия, *трет*-бутоксид натрия, *трет*-пентоксид натрия, гидроксид лития, метоксид лития, *трет*-бутоксид лития, *трет*-пентоксид лития, гидроксид калия, метоксид калия, *трет*-бутоксид калия, *трет*-пентоксид калия, гидроксид цезия, метоксид цезия, *трет*-бутоксид цезия или *трет*-пентоксид цезия.

[00119] В одном варианте осуществления реакцию проводят при температуре 75-80 °С.

[00120] В одном варианте осуществления продукт выделяют путем добавления воды к реакционной смеси и выделения продукта в виде твердого вещества.

[00121] В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение в реакцию соединения 1 с фумаровой кислотой с получением гемифумарата соединения 1.

**1-Hemifumarate**

[00122] В одном варианте осуществления реакцию проводят в присутствии растворителя. В дополнительном варианте осуществления растворитель выбран из воды, спиртового растворителя, ТГФ, ДМФ, МЕК, ацетонитрила, 1,4-диоксана и МТВЕ или любой их комбинации. В дополнительном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь воды в спиртовом растворителе.

[00123] В одном варианте осуществления спиртовой растворитель выбран из метанола, этанола, н-пропанола, изопропанола, н-бутанола, трет-бутанола, пентанола, гексанола, гептанола и октанола.

[00124] В дополнительном варианте осуществления растворитель представляет собой 20% раствор воды в этаноле.

[00125] В одном варианте осуществления объем 20% раствора воды в этаноле, используемого в реакции, приблизительно в 2-3 раза превышает массу соединения 1. В другом варианте осуществления объем (мл) 20% раствора воды в этаноле, используемого в реакции, приблизительно в 3 раза превышает массу (в граммах) соединения 1.

[00126] В одном варианте осуществления количество используемой фумаровой кислоты составляет около 0,5-1,0 эквивалента по отношению к соединению 1. В другом варианте осуществления количество используемой фумаровой кислоты составляет около 0,75-1,0 эквивалента по отношению к соединению 1. В другом варианте осуществления количество используемой фумаровой кислоты составляет около 0,8-0,82 эквивалента по отношению к соединению 1.

[00127] В одном варианте осуществления соединение 1 вводят в реакцию с фумаровой кислотой путем добавления смеси фумаровой кислоты, растворенной в 20% растворе воды в этаноле, при 45-50°C к соединению 1 для создания реакционной смеси.

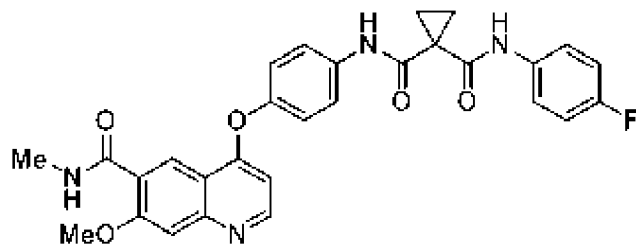
[00128] В одном варианте осуществления объем (в мл) 20% раствора воды в этаноле, используемого для растворения фумаровой кислоты, приблизительно в 2-3 раза превышает массу (в граммах) соединения 1. В другом варианте осуществления объем 20% раствора воды в этаноле, используемого для растворения фумаровой кислоты, приблизительно в 2,2-2,8 раза превышает массу соединения 1. В другом варианте осуществления объем 20% раствора воды в этаноле, используемого для растворения фумаровой кислоты, приблизительно в 2,4-2,6 раза превышает массу соединения 1.

[00129] В одном варианте способ дополнительно включает нагревание реакционной смеси до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивание. В другом варианте осуществления реакционную смесь, которая была

подвергнута кипячению с обратным холодильником, перемешивают в течение 4-6 часов.

[00130] В одном варианте способ дополнительно включает охлаждение реакционной смеси и отделение продукта в виде твердого вещества от растворителя.

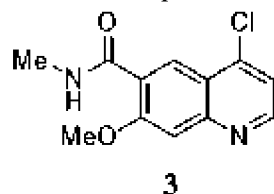
[00131] В другом аспекте изобретение относится к способу получения соединения 1



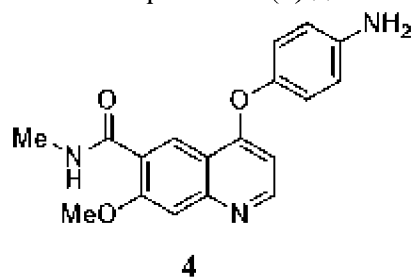
1

или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

введение в реакцию соединения 3

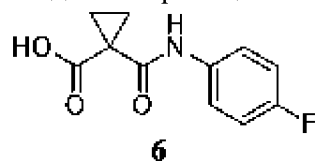


с 4-аминофенолом (5) для получения соединения 4

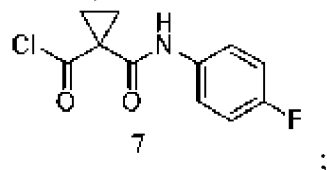


;

введение в реакцию соединения 6



с тионилхлоридом или оксалилхлоридом в присутствии растворителя с получением соединения 7,



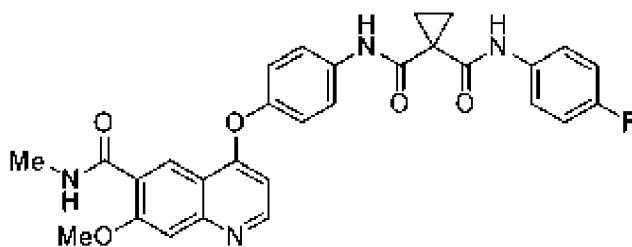
;

введение в реакцию соединения 4 и соединения 7 с получением соединения 1,

при этом способ необязательно дополнительно включает в себя приведение соединения 1 в контакт с кислотой с получением фармацевтически приемлемой соли

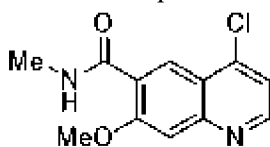
соединение 1.

[00132] В другом аспекте изобретение относится к способу получения соединения 1



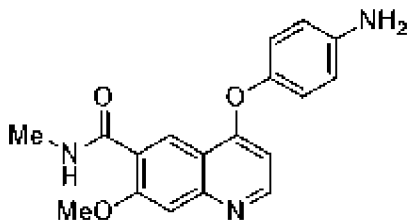
1

или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:
введение в реакцию соединения 3



3

с 4-аминофенолом (5) в присутствии растворителя, которым является диметилацетамид, и основания, которым является *трет*-пентоксид натрия, при температуре от 75 до 80 °C с получением первой реакционной смеси, содержащей соединение 4

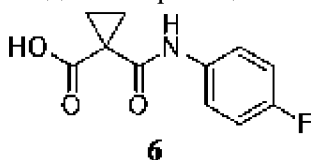


4

;

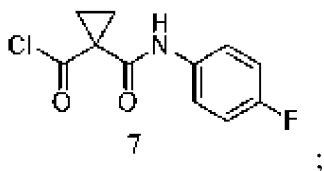
осаждение и выделение продукта в виде твердого вещества соединения 4 путем добавления воды к первой реакционной смеси;

введение в реакцию соединения 6



6

с оксалилхлоридом в присутствии растворителя, который представляет собой тетрагидрофуран, и катализатора, который представляет собой диметилформамид, при температуре от 5 до 15 °C с получением второй реакционной смеси, содержащей соединение 7,



добавление второй реакционной смеси к третьей реакционной смеси, содержащей растворитель тетрагидрофуран:вода в соотношении приблизительно 2:1, основание, которое представляет собой Na_2CO_3 или K_2CO_3 (предпочтительно K_2CO_3) и соединение 4, в течение по меньшей мере 30 минут для создания четвертой реакционной смеси, причем температуру четвертой реакционной смеси поддерживают при температуре ниже приблизительно 27°C во время добавления;

нагревание четвертой реакционной смеси до $35\text{--}40^\circ\text{C}$ и отстаивание для разделения на органическую фазу и водную фазу;

удаление водной фазы, нагревание органической фазы до $55\text{--}60^\circ\text{C}$ и последующее фильтрование органической фазы при $55\text{--}60^\circ\text{C}$;

добавление воды к органической фазе в течение приблизительно от 4 до 4,5 часов для создания пятой реакционной смеси при поддержании температуры $50\text{--}55^\circ\text{C}$;

перемешивание пятой реакционной смеси в течение по меньшей мере 2 часов; и

выделение продукта в виде твердого вещества, которое представляет собой соединение 1, при этом способ необязательно дополнительно включает в себя приведение соединения 1 в контакт с кислотой с получением фармацевтически приемлемой соли соединения 1.

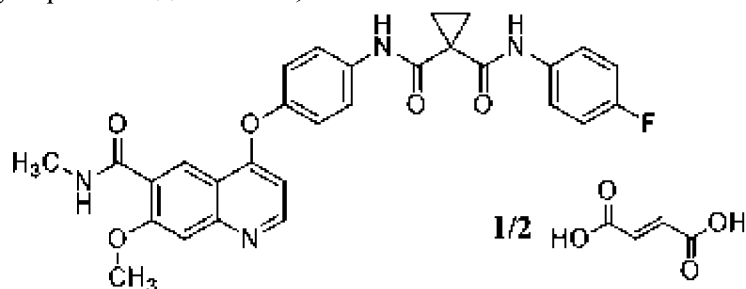
[00133] В одном варианте осуществления данного аспекта диметилформамид присутствует в каталитическом количестве.

[00134] В некоторых вариантах осуществления данного аспекта молярное соотношение диметилформамида и оксалилхлорида составляет около 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04 или 0,05. В некоторых вариантах осуществления объемное соотношение диметилформамида и оксалилхлорида составляет около 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04 или 0,05. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение диметилформамид/оксалилхлорид составляет от около 0,001 до около 0,005. В некоторых вариантах осуществления объемное соотношение диметилформамид/оксалилхлорид составляет от около 0,001 до около 0,005.

[00135] В других вариантах осуществления данного аспекта молярное соотношение диметилформамида и соединения 6 составляет около 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04 или 0,05. В некоторых вариантах осуществления объемное соотношение диметилформамида и соединения 6 составляет около 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04 или 0,05. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение диметилформамид/соединение 6 составляет от около 0,001 до около 0,005. В некоторых вариантах осуществления объемное соотношение диметилформамид/соединение 6

составляет от около 0,001 до около 0,005.

[00136] В другом аспекте изобретение относится к способу получения гемифумарата соединения 1,



Гемифумарат соединения 1

включающий в себя:

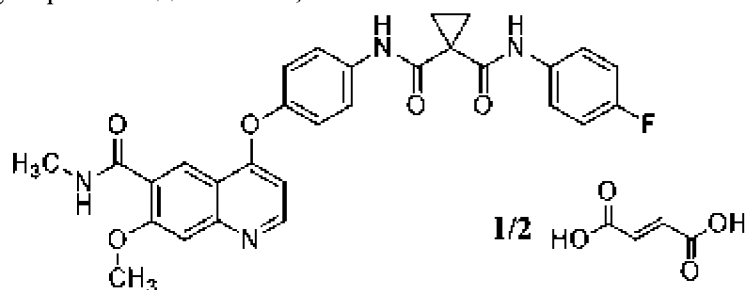
добавление смеси фумаровой кислоты, растворенной в 20% растворе воды в этаноле, при 45-50°C к соединению 1 для создания реакционной смеси;

нагревание реакционной смеси до температуры кипения с обратным холодильником;

перемешивание реакционной смеси до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4-6 часов; и

охлаждение реакционной смеси и отделение продукта в виде твердого вещества, которое представляет собой гемифумарат соединения 1, от растворителя.

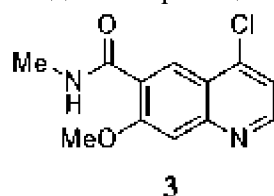
[00137] В другом аспекте изобретение относится к способу получения гемифумарата соединения 1,



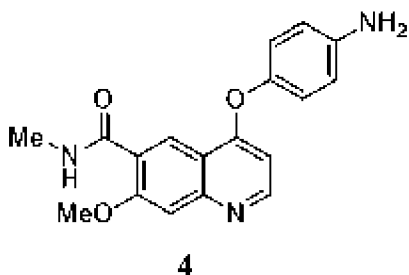
Гемифумарат соединения 1

включающий в себя:

введение в реакцию соединения 3

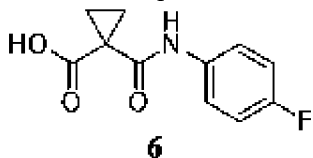


с 4-аминофенолом (5) для получения соединения 4

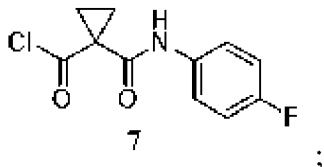


;

введение в реакцию соединения 6



с тионилхлоридом или оксалилхлоридом в присутствии растворителя с получением соединения 7,



;

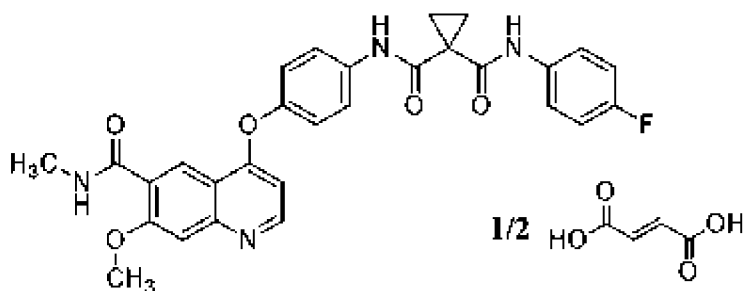
введение в реакцию соединения 4 и соединения 7 с получением соединения 1; и объединение фумаровой кислоты, растворенной в 20% растворе воды в этаноле, с соединением 1 для получения гемифумарата соединения 1.

[00138] В одном варианте осуществления соединение 1 вводят в реакцию с фумаровой кислотой путем добавления смеси фумаровой кислоты, растворенной в 20% растворе воды в этаноле, при 45-50°C к соединению 1 для создания суспензии.

[00139] В одном варианте осуществления количество используемой фумаровой кислоты составляет около 0,5-1,0 эквивалента по отношению к соединению 1. В другом варианте осуществления количество используемой фумаровой кислоты составляет около 0,75-1,0 эквивалента по отношению к соединению 1. В другом варианте осуществления количество используемой фумаровой кислоты составляет около 0,8-0,82 эквивалента по отношению к соединению 1.

[00140] В одном варианте осуществления объем (в мл) 20% раствора воды в этаноле, используемого для растворения фумаровой кислоты, приблизительно в 2-3 раза превышает массу (в граммах) соединения 1. В другом варианте осуществления объем 20% раствора воды в этаноле, используемого для растворения фумаровой кислоты, приблизительно в 2,2-2,8 раза превышает массу соединения 1. В другом варианте осуществления объем 20% раствора воды в этаноле, используемого для растворения фумаровой кислоты, приблизительно в 2,4-2,6 раза превышает массу соединения 1.

[00141] В другом аспекте изобретение относится к способу получения гемифумарата соединения 1,



Гемифумарат соединения 1

включающий в себя:

объединение раствора фумаровой кислоты с соединением 1 для получения реакционной смеси, содержащей суспензию;

нагревание реакционной смеси до температуры кипения с обратным холодильником в течение заданного периода времени; и

выделение гемифумарата соединения 1 в виде твердого вещества.

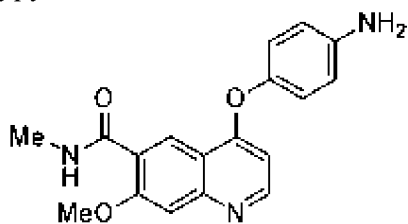
[00142] В одном варианте осуществления данного аспекта объединение включает в себя добавление раствора фумаровой кислоты к соединению 1.

[00143] В другом варианте осуществления фумаровую кислоту растворяют в смешанном растворителе, состоящем из EtOH и ацетона, при температуре около 45-50 °C с образованием раствора.

[00144] В другом варианте осуществления заданный период времени составляет от около 1 до 6 часов.

[00145] В другом варианте осуществления выделение включает в себя охлаждение реакционной смеси, содержащей суспензию; фильтрование реакционной смеси с получением твердого вещества; и промывку твердого вещества.

[00146] В одном аспекте изобретение относится к соединению, имеющему структуру:



Обсуждение

[00147] Преобразование путем синтеза с получением соединения 1 включает в себя две параллельные реакции: образование хлорангирида соединения 7 и реакцию амидирования с получением соединения 1. Было обнаружено, что образование хлорангирида 7 происходит быстро и завершается приблизительно через 15 минут при проведении реакции при температуре окружающей среды. Однако при температуре окружающей среды наблюдалось несоответствие между партиями, и некоторые партии содержали более высокие уровни примесей, чем другие. Кроме того, было обнаружено, что образования нежелательных побочных продуктов можно избежать, если проводить

реакцию при температуре 10-15 °С. При этой температуре процесс реакции происходил медленнее и обычно занимал 2-3 часа, но уровни примесей можно было контролировать и свести к минимуму.

[00148] Было обнаружено, что во время реакции амидирования с получением соединения 1 основными примесями являются непрореагировавшее соединение 4 и различные продукты реакции вследствие побочных реакций с хлорангидридом. Было обнаружено, что использование в реакции количества хлорангидрида, немного меньшего, чем стехиометрическое, значительно снижает количество примесей из побочных реакций хлорангидрида.

[00149] Как указано в настоящем документе, соединение 1 вводят в реакцию с фумаровой кислотой с получением гемифумарата соединения 1. В связи с низкой растворимостью соли гемифумарата, полирующая фильтрация, которая обычно проводится на стадии получения АФИ для удаления любых посторонних веществ, проводилась на стадии получения свободного основания. Таким образом, использовали большой объем растворителя (50 об./масс. по отношению к соединению 4). Даже при таком большом объеме наблюдалось осаждение продукта во время удаления водной фазы при увеличении масштаба. Для решения этой проблемы органическую фазу нагревали до 55-60 °С, а затем проводили полирующую фильтрацию.

[00150] Образование соли гемифумарата соединения 1 предварительно проводили в смеси ТГФ и воды. После полирующей фильтрации ТГФ был заменен на IPA. Однако было обнаружено, что кристаллический продукт по-прежнему содержит высокий уровень ТГФ. Попытки удалить ТГФ путем горячего растирания в растворителях и вакуумной сушки при высокой температуре не увенчались успехом. При попытке решить эту проблему в качестве растворителя для образования соли использовали МЕК и IPA. Эти попытки не увенчались успехом, поскольку МЕК и IPA замещали ТГФ в кристаллической решетке, образуя соответствующие сольваты.

[00151] Было установлено, что при образовании соли в растворе образуется сольват, в котором ТГФ внедряется в кристаллический продукт и не может быть удален посредством вакуумной сушки даже при 60-80 °С. Попытка удалить остаточный ТГФ путем суспендирования соли в IPA, подвергнутом кипячению с обратным холодильником, также не увенчалась успехом.

[00152] Наши исследования показали, что соль может быть образована из суспензии свободного основания соединения 1. Кроме того, было обнаружено, что образование соли суспензии можно проводить с использованием ACN, IPA или EtOH, если температура реакции была выше 70 °С. Преобразование в этих условиях суспензии было медленным (>10 часов), вероятно, из-за низкой растворимости свободного основания в среде. Преимущество реакции суспендирования заключалось в том, что кристаллический продукт содержал минимальное количество растворителя (образования сольватов не наблюдалось). Превращение свободного основания в гемифумарат контролировали с помощью ¹H ЯМР (d₆ ДМСО), наблюдая за коэффициентом интеграции

пика фумаровой кислоты при δ 6,64 м. д. (соответствует 2 протонам) по сравнению с пиком ароматического соединения 1 при δ 6,47 м. д. (соответствует 1 протону). Полное преобразование показало бы соотношение этих двух сигналов 1:1.

[00153] Было обнаружено, что в присутствии воды в EtOH преобразование происходило быстрее. Так, в альтернативном примере реакция в 10% растворе воды в EtOH завершалась через 5 часов при температуре 62-65 °С. Полученные выходы были умеренными, но обычно более высокий выход получали в случае уменьшения объемов растворителя. Однако для растворения фумаровой кислоты требовался большой объем растворителя, чтобы обеспечить возможность проведения полирующей фильтрации при температуре окружающей среды. Для уменьшения объема реакционной смеси количество используемой фумаровой кислоты было уменьшено до 0,8-0,82 эквивалента по отношению к соединению 1. Для растворения фумаровой кислоты также использовали более высокую температуру (40-45 °С), что позволило кислоте раствориться с 2,48 об. 20% раствора воды в EtOH по отношению к соединению 1. Таким образом, неожиданно было обнаружено, что при использовании 20% раствора воды в EtOH в объеме, в 2-3 раза (или в 2,2-2,8 раза, или в 2,4-2,6 раза) большем массы соединения 1 для растворения соединения 1, выход гемифумарата соединения 1 значительно улучшился с около 58% (при использовании чистого этанола) до >95% (97%) с чистотой продукта выше 99% по данным УЭЖХ. Образования сольватов не наблюдалось. В таблице ниже приведены растворители, используемые для растворения фумаровой кислоты, и соответствующие выходы.

Растворитель	Выход
Растворитель: 100% этанол Объем растворителя (мл): масса соединения 1 (г)=10	58%
Растворитель: 10% вода в этаноле Объем растворителя (мл): масса соединения 1 (г)=5	60%
Растворитель: 10% вода в этаноле Объем растворителя (мл): масса соединения 1 (г)=7	71%
Растворитель: 20% вода в этаноле Объем растворителя (мл): масса соединения 1 (г)=5	80%
<i>Растворитель: 20% вода в этаноле</i> <i>Объем растворителя (мл): масса соединения 1 (г)=2,4-2,6</i>	<i>97%</i> <i>>99% (Чистота)</i>

[00154] Далее изобретение будет продемонстрировано на следующих неограничивающих примерах.

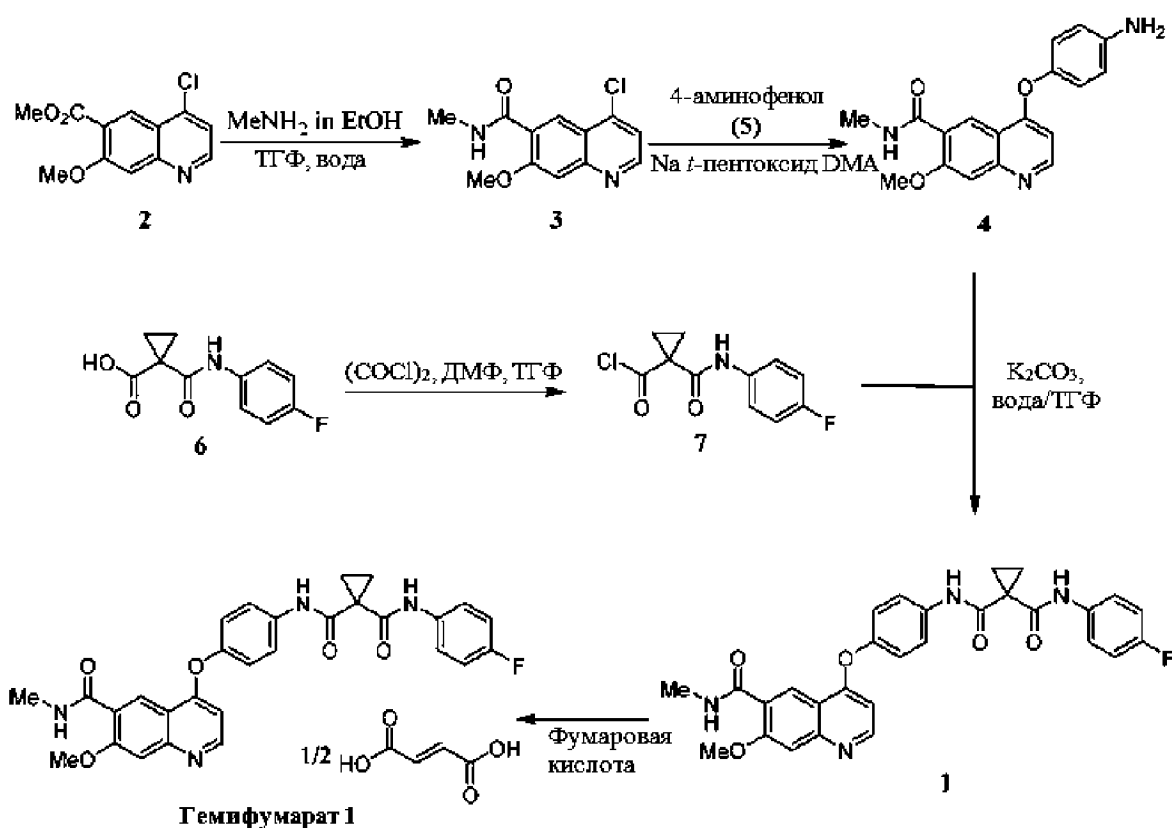
Примеры

[00155] Материалы и источники

Материал	Соединение №
4-хлор-7-метокси-N-метилхинолин-6-карбоксамид	3

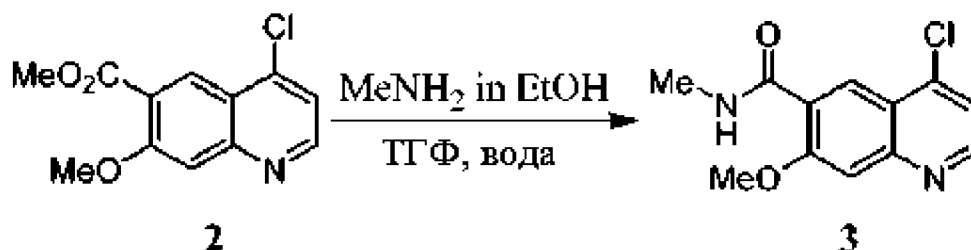
4-аминофенол	5
<i>Трет</i> -пентоксид натрия	Н/П
N,N-диметилацетамид	Н/П
Тетрагидрофуран	Н/П
1-(4-фторфенилкарбамоил)-циклопропанкарбоновая кислота	6
Оксалилхлорид	Н/П
DMA	Н/П
ДМФ	Н/П
ТГФ	Н/П
Карбонат калия	Н/П
Фумаровая кислота	Н/П
Этанол	Н/П

[00156] Схема 1: Способ получения соединения 1 и гемифумарата соединения 1



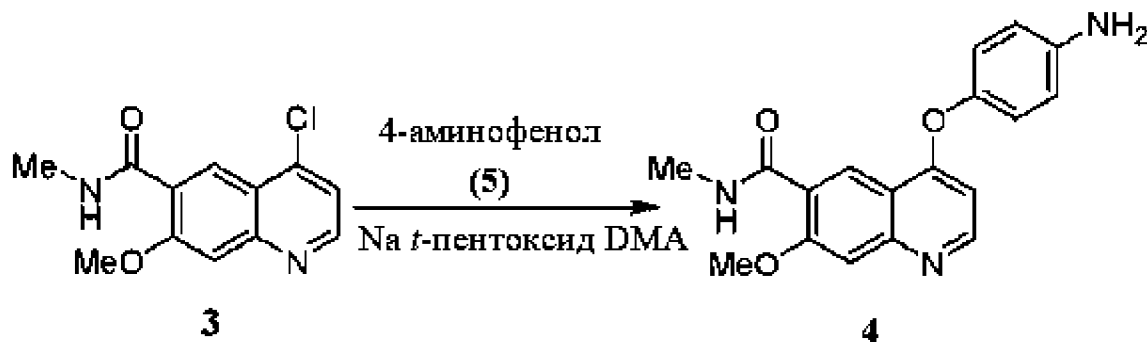
[00157] Пример 1: Синтез 4-хлор-7-метокси-N-метилхинолин-6-карбоксиамида

(3)



[00158] К суспензии метил 4-хлор-7-метоксихинолин-6-карбоксилата **2** (2 г, 8 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли метиламин в EtOH (33% масс./масс., 8 М, 20 мл, 160 ммоль) и H₂O (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Смесь превратилась в прозрачный раствор через около 10 мин и оставалась в виде прозрачного раствора во время реакции. Перемешивание продолжали до тех пор, пока исходный материал не был полностью израсходован, о чем свидетельствовали данные ЖХМС и ВЭЖХ. Это заняло около 3 часов. Затем смесь концентрировали, а остаток суспендировали в 20 мл воды и фильтровали. Некоторое количество EtOAc использовали для переноса материала из колбы в фильтровальную воронку. Продукт сушили с получением 4-хлор-7-метокси-N-метилхинолин-6-карбоксамида в виде твердого вещества белого цвета (выход 1,8 г, 90%, чистота по данным ВЭЖХ >97%).

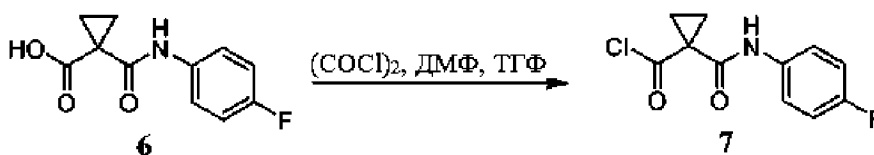
[00159] **Пример 2: Синтез 4-(4-аминофенокси)-7-метокси-N-метилхинолин-6-карбоксамида (4)**



[00160] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, снабженную термометром, впускным отверстием для азота и магнитной мешалкой, наполняли 4-хлор-7-метокси-N-метилхинолин-6-карбоксамидом (**3**; 300 г; 1 экв.), 4-аминофенол (**5**; 195,9 г; 1,5 экв.) и DMA (1500 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре и при перемешивании в течение 5 минут добавляли раствор *трет*-пентоксида натрия (184,52 г; 1,4 экв.), растворенного в безводном ТГФ (313 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 75-80 °С и перемешивали в течение дополнительных 2-6 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (3 л) и перемешивали в течение по меньшей мере дополнительного 1 часа. Продукт фильтровали и дважды промывали с помощью 600 мл 1:1 DMA/вода, затем один раз 1200 мл воды. Продукт переносили в чашку для кристаллизации и сушили в вакуумной печи при 40-45°С в

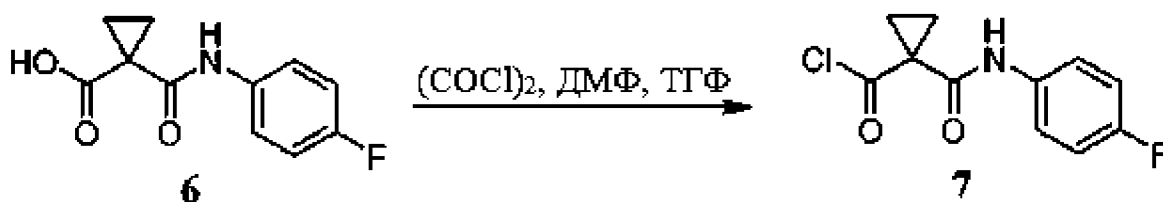
течение по меньшей мере 18 часов с получением блестящего твердого вещества светло-коричневого цвета (370-377 г; 96-97%).

[00161] **Пример 3А: Синтез 1-((4-фторфенил)карбамоил)циклопропан-1-карбонилхлорида (7)**



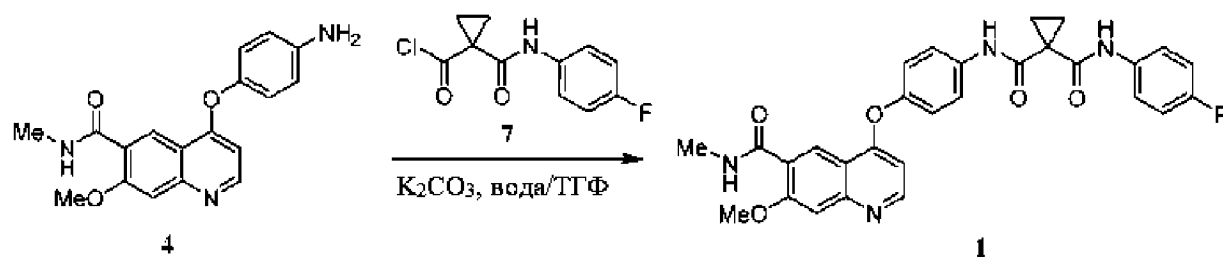
[00162] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную термометром, впускным отверстием для азота и магнитной мешалкой, наполняли 1-((4-фторфенил)карбамоил)циклопропан-1-карбоновой кислотой (6, 19,11 г; 1,3 экв.), 75 мл безводного ТГФ и 0,25 мл ДМФ (катализатор). Смесь перемешивали до растворения всех твердых веществ, охлаждали до 5-10 °С, а затем добавляли оксалилхлорид (7,13 мл; 1,28 экв.). Полученную смесь выдерживали при 10-15 °С в течение 2-3 часов, и завершение реакции подтверждали посредством ИРС (технологического контроля). По завершении реакции полученную смесь продуктов использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00163] **Пример 3В: Синтез 1-((4-фторфенил)карбамоил)циклопропан-1-карбонилхлорида (7) [альтернативный способ]**



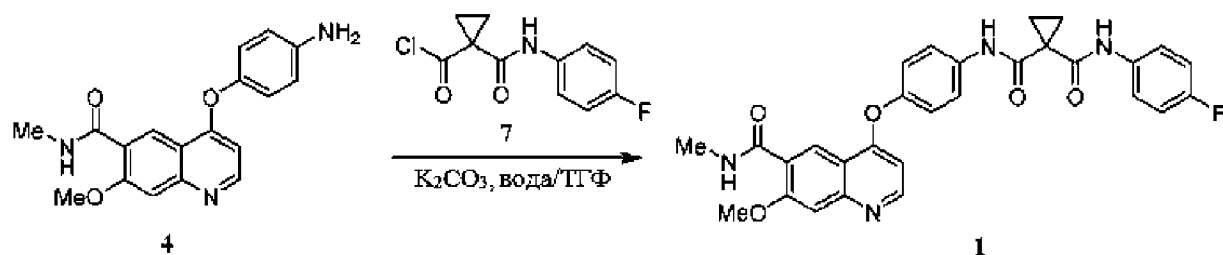
[00164] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную термометром, впускным отверстием для азота и магнитной мешалкой, наполняли 1-((4-фторфенил)карбамоил)циклопропан-1-карбоновой кислотой (6, 19,11 г; 1,3 экв.), 75 мл безводного ТГФ и 0,25 мл ДМФ (катализатор). Смесь перемешивали до растворения всех твердых веществ, охлаждали до 5-15 °С, а затем добавляли оксалилхлорид (7,13 мл; 1,28 экв.). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры, затем перемешивали в течение 2-4 часов. Полученную смесь продуктов использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00165] **Пример 4А: Синтез N-(4-фторфенил)-N-(4-((7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил)окси)фенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида (1)**



[00166] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, снабженную термометром, впускным отверстием для азота и магнитной мешалкой, наполняли 4-(4-аминофенокси)-7-метокси-N-метилхинолин-6-карбоксамидом (**4**, 21,3 г; 1,0 экв.), 210 мл безводного ТГФ и раствором, состоящим из карбоната калия (27,32 г; 3 экв.) и 100 мл воды. Добавленный водный раствор K_2CO_3 промывали дополнительными 6,4 мл воды. При энергичном перемешивании реакционную смесь, содержащую соединение **7** из предыдущего примера, переносили в настоящую реакционную смесь в течение не менее 30 минут, поддерживая внутреннюю температуру от 20 до 25°C. Оборудование для переноса промывали 32 мл безводного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5-1 часа. Полученную смесь нагревали до 35-40 °C, а фазам позволяли разделиться. Нижний водный слой удаляли, а верхнюю органическую фазу нагревали до 55-60 °C, затем проводили полирующую фильтрацию и промывали с применением 21 мл ТГФ. Отфильтрованную органическую фазу переносили в трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, снабженную термометром, впускным отверстием для азота и механическим перемешиванием, и наполняли водой при температуре 55-60 °C. В полученный раствор вносили затравку соединения **1** и к полученному затравочному слою добавляли воду в качестве антирастворителя на период в 4-4,5 часов при поддержании температуры 50-55°C. Полученную суспензию охлаждали до 20-25°C и выдерживали в течение не менее 2 часов. Затем продукт фильтровали, промывали водой/ТГФ и сушили.

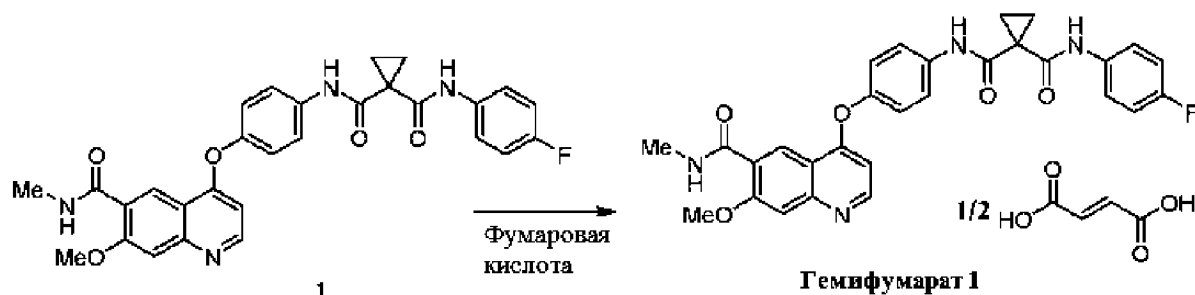
[00167] **Пример 4В: Синтез N-(4-фторфенил)-N-(4-((7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил)окси)фенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида (1)[альтернативный способ]**



[00168] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, снабженную термометром, впускным отверстием для азота и магнитной мешалкой, наполняли 4-(4-аминофенокси)-7-метокси-N-метилхинолин-6-карбоксамидом (**4**, 21,3 г; 1,0 экв.), 210 мл безводного ТГФ и раствором, состоящим из карбоната калия (27,32 г; 3 экв.) и 100 мл воды. Добавленный водный раствор K_2CO_3 промывали дополнительными 6,4 мл воды.

При энергичном перемешивании реакционную смесь, содержащую соединение **7** из предыдущего примера, переносили в настоящую реакционную смесь в течение периода 0,5-1 часа, поддерживая внутреннюю температуру на уровне менее 27°C. Оборудование для переноса промывали 32 мл безводного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5-1 часа. Полученную смесь нагревали до 35-40 °С, а фазам позволяли разделиться. Нижний водный слой удаляли, а верхнюю органическую фазу нагревали до 45-50 °С, затем фильтровали через фильтровальную бумагу и промывали с применением 21 мл ТГФ. Отфильтрованную органическую фазу переносили в трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, снабженную термометром, впускным отверстием для азота и механическим перемешиванием, и наполняли 694 мл отфильтрованной воды в течение минимум 1 часа. Полученную смесь перемешивали при 20-25 °С в течение как минимум 12 часов, затем продукт фильтровали и дважды промывали 42 мл смеси вода:ТГФ в соотношении 2:1. Затем продукт сушили на фильтровальной бумаге при комнатной температуре или в вакуумной печи при 40-45 °С с получением твердого вещества от белого до бежевого цвета (31,36 г; 90%).

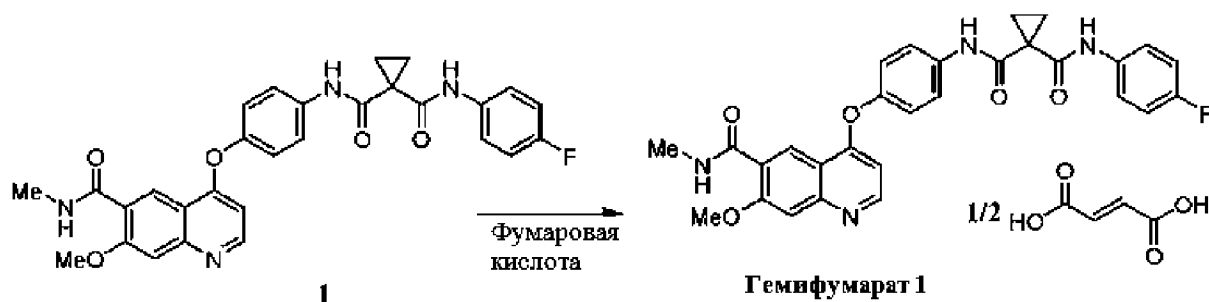
[00169] **Пример 5: Синтез N-(4-фторфенил)-N-(4-((7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил)окси)фенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида·1/2 фумаровой кислоты (1·гемифумарат) - Способ 1**



[00170] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 2000 мл, оснащенную термометром, впускным отверстием для азота и магнитной мешалкой, наполняли фумаровой кислотой (80 г; 0,82 экв.) и 1,2 л 20% раствора воды в этаноле. Реакционную смесь нагревали до 45- 50°C и перемешивали до растворения всех твердых веществ. Отдельную трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, снабженную термометром, впускным отверстием для азота и механической мешалкой наполняли N-(4-фторфенил)-N-(4-((7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил)окси)фенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамидом (**1**, 500 г; 1,0 экв.). Раствор фумаровой кислоты очищали через фильтровальную бумагу при 40-45 °С и переносили при 40-45 °С в колбу с соединением **1**. Круглодонную колбу объемом 2000 мл ополаскивали 300 мл 20% раствора воды в этаноле при 45-50 °С. Полученную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником (75-80 °С) и перемешивали в течение 4-6 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, продукт фильтровали, а и осадок на фильтре дважды промывали 300 мл 20% раствора воды в этаноле. Затем продукт сушили на фильтровальной бумаге при комнатной температуре или в вакуумной печи при 40-45°C с

получением твердого вещества от белого до бежевого (472-474 г; 97%).

[00171] **Пример 6: Синтез N-(4-фторфенил)-N-(4-((7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил)окси)фенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида·1/2 фумаровой кислоты (1·гемифумарат) - Способ 2**



[00172] Фумаровую кислоту (2,68 г, 1 экв.) и EtOH/ацетон, 1:1 (48 мл) добавляли в состоящий из двух частей реакционный сосуд EasyMax (ЕМ) и нагревали до температуры реакции 50°C для растворения всего материала. В соседнем сосуде ЕМ, состоящем из одного сосуда ЕМ, содержащем соединение 1 (12,0 г, 1 экв.), температура рубашки была установлена на 50 °С. Раствор фумаровой кислоты переносили в сосуд, содержащий соединение 1. Загружали заправку (2% заправки, 0,244 г) и сосуд нагревали до температуры кипения с обратным холодильником (-65 °С). Через 1 час 0,5 мл суспензии отфильтровывали, промывали EtOH (6×1,5 мл) и анализировали с помощью ВЭЖХ для определения содержания фумаровой кислоты (результат должен быть около 10%). Затем суспензию охлаждали до 25 °С в течение 1 часа и перемешивали в течение дополнительного 1 часа. Затем твердые вещества фильтровали, промывали смесью EtOH/ацетон в соотношении 1:1 (2×3 об.) и сушили в течение выходных при 25°C в вакууме. ¹H ЯМР 700 МГц (ДМСО-d₆) δ 1,473 (с, 4Н), δ 4,009 (с, 3Н), δ 2,839 (д, 3Н, ³J_{1H-1H}=4,7 Гц), δ 2,840 (д, 3Н, ³J_{1H-1H}=4,7 Гц), δ 6,450 (д, 1Н, ³J_{1H-1H}=5,2 Гц), δ 6,632 (с, 2Н), δ 6,635 (с, 2Н), δ 7,137 (м, 2Н), δ 7,244 (д, 2Н, ³J_{1H-1H}=8,6 Гц), δ 7,494 (с, 1Н), δ 7,642 (м, 2Н), δ 7,776 (д, 2Н, ³J_{1H-1H}=8,6 Гц), δ 8,361 (кв, 1Н, ³J_{1H-1H}=4,7 Гц), δ 8,618 (с, 1Н), 8,615 (с, 1Н), δ 8,638 (д, 1Н, ³J_{1H-1H}=5,2 Гц), δ 10,070 (с, 1Н), δ 10,216 (с, 1Н), δ 13,164 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР 700 МГц (ДМСО-d₆; эталонный трифтортолуол при -63,72 м. д.) δ -121,460. ¹³C ЯМР 700 МГц (ДМСО-d₆) δ 15,46, δ 26,47, δ 31,60, δ 56,15, δ 102,91, δ 107,83, δ 114,55, δ 115,05 (д, ²J_{19F-13C}=22,2 Гц), δ 121,15, δ 122,23, δ 122,43 (д, ³J_{19F-13C}=7,6 Гц), δ 124,35, δ 125,24, δ 134,03, δ 135,22 (д, ⁴J_{19F-13C}=2,4 Гц), δ 136,73, δ 149,08, δ 151,46, δ 153,18, δ 157,94, δ 158,30 (д, ¹J_{19F-13C}=240,2 Гц), δ 161,76, δ 164,89, δ 168,16 и δ 168,16. ¹⁵N ЯМР 700 МГц (ДМСО-d₆) δ 106,25 (¹⁵N), δ 127,79 (¹⁵N), δ 128,86 (¹⁵N), δ 166,04, δ 289,56 (¹⁵N).

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

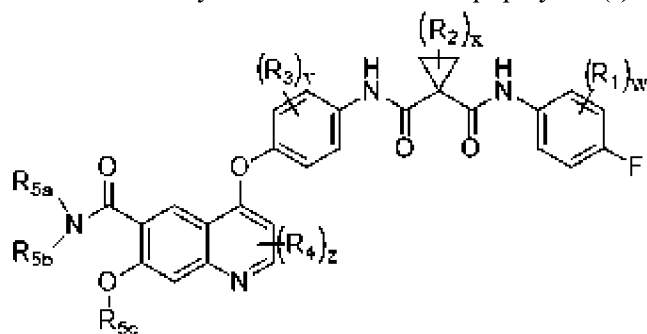
[00173] Вышеизложенное описание было раскрыто более подробно с помощью иллюстрации и примера в целях ясности и понимания. Изобретение было описано со ссылкой на различные конкретные и предпочтительные варианты осуществления и технологии. Однако следует понимать, что могут быть сделаны многие изменения и

модификации, оставаясь в пределах сущности и объема изобретения. Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что изменения и модификации могут быть осуществлены в рамках объема прилагаемой формулы изобретения. Следовательно, следует понимать, что приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения.

Следовательно, объем изобретения должен быть определен не со ссылкой на вышеприведенное описание, а вместо этого должен быть определен со ссылкой на следующую прилагаемую формулу изобретения вместе с полным объемом эквивалентов, на которые имеет право такая формула изобретения.

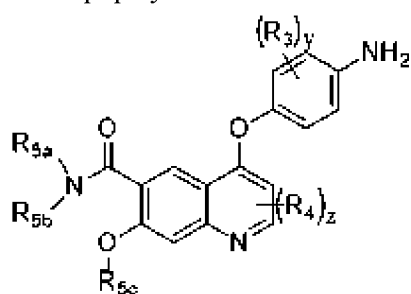
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (I)



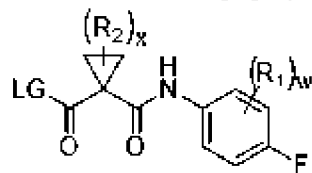
Формула I

или его фармацевтически приемлемой соли, включая приведение в контакт соединения формулы II



Формула II

с соединением формулы III



Формула III

в присутствии растворителя и основания, где

LG представляет собой уходящую группу, выбранную из Cl, Br, I, HOAt, HOBt и органотрифосфатного соединения;

R₁ выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси и C₃₋₆ циклоалкила;

каждый из R₂ и R₃ независимо выбран из галогена и C₁₋₆ алкила;

R₄ выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила, фенила и C₃₋₆ гетероарила;

R_{5a} выбран из H, OH, NH₂, C₁₋₈ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила, фенила и C₃₋₆ гетероарила, причем до трех метиленовых звеньев C₁₋₈ алкила необязательно и независимо заменены -O-, NR', -C(O)-, -C(O)O- и -C(O)NR', где R_{5a} необязательно замещен тремя заместителями, выбранными из галогена, CN, NO₂, NH₂, SH, OR', C(O)OR', C(O)R', C(O)NR'₂, C₁₋₄ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила и C₃₋₆ гетероарила;

R_{5b} представляет собой H или C₁₋₆ алкил; или

R_{5a} и R_{5b} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} гетероциклоалкил, необязательно замещенный галогеном, CN, OH, NO_2 , NH_2 , SH, OR', $C(O)OR'$, $C(O)R'$, $C(O)NR'_2$, C_{1-4} алкилом, C_{3-6} циклоалкилом, C_{3-6} гетероциклоалкилом или C_{3-6} гетероарилом;

R_{5c} представляет собой H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, CN, OH, NH_2 или OR';

R' представляет собой H или C_{1-6} алкил, и

каждое из w, x, y и z независимо является целым числом от 0 до 4;

и при этом способ необязательно дополнительно включает в себя приведение соединения формулы I в контакт с кислотой с получением фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I.

2. Способ по п. 1, в котором основание представляет собой неорганическое основание.

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором основание выбрано из NaOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , $NaHCO_3$ и $KHCO_3$.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором основание представляет собой K_2CO_3 .

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором растворитель представляет собой смесь воды и органического растворителя.

6. Способ по п. 5, в котором органический растворитель выбран из ацетона, ацетонитрила, бутандиола, диметилформамида, диметоксиэтана, диметилсульфоксида, 1,4-диоксана, этанола, этиленгликоля, фурфуролового спирта, глицерина, метанола, метилизоцианида, N-метил-2-пирролидона, 1-пропанола, 1,3-пропандиола, 1,5-пентандиола, 2-пропанола, пропиленгликоля, тетрагидрофурана и триэтиленгликоля.

7. Способ по п. 6, в котором органический растворитель выбран из ацетона, ацетонитрила, диметилформамида, 1,4-диоксана и тетрагидрофурана.

8. Способ по любому из пп. 5-7, в котором растворитель представляет собой смесь воды и тетрагидрофурана.

9. Способ по любому из п. 8, в котором смесь представляет собой смесь тетрагидрофуран:вода в соотношении от приблизительно 2:1 до приблизительно 3:1.

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором приведение соединения формулы II в контакт с соединением формулы III включает в себя добавление раствора соединения формулы III, растворенного в первом растворителе, к раствору соединения формулы II, растворенного во втором растворителе, для создания реакционной смеси.

11. Способ по п. 10, в котором первый растворитель представляет собой органический растворитель.

12. Способ по п. 11, в котором первый растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

13. Способ по п. 10, в котором второй растворитель представляет собой смесь тетрагидрофуран:вода в соотношении 2:1.

14. Способ по п. 10, в котором соединение формулы III, растворенное в первом

растворителе, добавляют к раствору соединения формулы II, растворенного во втором растворителе, в течение периода по меньшей мере 30 минут.

15. Способ по п. 10, в котором температуру реакционной смеси поддерживают на уровне приблизительно от 20 до 25 °С.

16. Способ по п. 10, в котором в реакционную смесь нагревают до 35-40 °С и дают ей отстояться для разделения на органическую фазу и водную фазу.

17. Способ по п. 16, дополнительно включающий удаление водной фазы, нагревание органической фазы до 55-60 °С, а затем фильтрацию органической фазы при 55-60 °С.

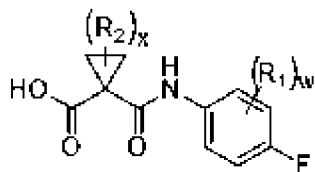
18. Способ по п. 17, дополнительно включающий добавление воды к органической фазе для создания второй смеси при поддержании температуры на уровне 50-55 °С.

19. Способ по п. 18, в котором воду добавляют к органической фазе в течение по меньшей мере одного часа.

20. Способ по п. 19, в котором вторую смесь перемешивают в течение по меньшей мере 12 часов, и получают продукт в виде твердого вещества.

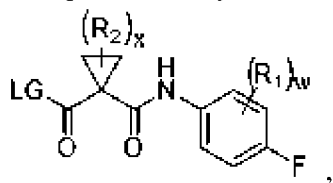
21. Способ по любому из пп. 1-20, в котором LG представляет собой Cl.

22. Способ по п. 21, дополнительно включающий введение в реакцию соединения формулы IV



Формула IV

с реагентом, выбранным из группы, состоящей из тионилхлорида и оксалилхлорида, с получением соединения формулы III



Формула III

где LG представляет собой Cl.

23. Способ по п. 22, в котором реагент представляет собой оксалилхлорид.

24. Способ по п. 23, в котором введение в реакцию соединения формулы IV с реагентом, выбранным из группы, состоящей из тионилхлорида и оксалилхлорида, проводят в присутствии каталитического количества диметилформамида.

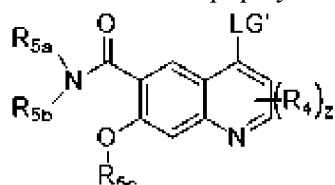
25. Способ по любому из пп. 22-24, в котором введение в реакцию соединения формулы IV с реагентом, выбранным из группы, состоящей из тионилхлорида и оксалилхлорида, проводят в присутствии органического растворителя.

26. Способ по п. 25, в котором органический растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

27. Способ по любому из пп. 22-26, в котором введение в реакцию соединения формулы IV с реагентом, выбранным из группы, состоящей из тионилхлорида и оксалилхлорида, проводят при температуре 15 °С или менее.

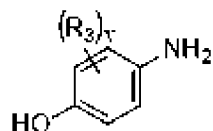
28. Способ по любому из пп. 22-27, в котором введение в реакцию соединения формулы IV с реагентом, выбранным из группы, состоящей из тионилхлорида и оксалилхлорида, проводят при температуре от 5 до 15 °С.

29. Способ по любому из пп. 1-28, дополнительно включающий введение в реакцию соединения формулы V



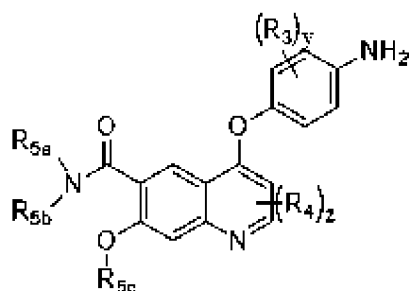
Формула V

с соединением формулы VI



Формула VI

с получением соединения формулы II



Формула II

где LG' выбран из F, Cl, Br, I, $\text{X}_t\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$, $\text{X}_t\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CF}_3$, $\text{X}_t\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ и $-\text{N}_2^+$.

30. Способ по п. 29, в котором введение в реакцию соединения формулы V с соединением формулы VI проводят в присутствии растворителя.

31. Способ по п. 30, в котором растворитель представляет собой органический растворитель.

32. Способ по п. 31, в котором органический растворитель выбран из ацетона, ацетонитрила, диметилсульфоксида, диметилформаида, диметилацетаида, гексаметилфосфортриамида (НМРТ), тетрагидрофурана, 1,4-диоксана и дихлорметана.

33. Способ по п. 32, в котором органический растворитель представляет собой диметилацетамид.

34. Способ по любому из пп. 29-33, в котором реакцию проводят в присутствии

основания.

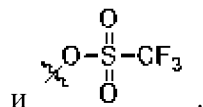
35. Способ по п. 34, в котором основание представляет собой n-BuLi, диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гидроксид натрия, метоксид натрия, *трет*-бутоксид натрия, *трет*-пентоксид натрия, гидроксид лития, метоксид лития, *трет*-бутоксид лития, *трет*-пентоксид лития, гидроксид калия, метоксид калия, *трет*-бутоксид калия, *трет*-пентоксид калия, гидроксид цезия, метоксид цезия, *трет*-бутоксид цезия или *трет*-пентоксид цезия.

36. Способ по п. 35, в котором основание представляет собой *трет*-пентоксид натрия.

37. Способ по пп. 29-36, в котором введение в реакцию соединения формулы V с соединением формулы VI проводят при температуре от 75 до 80 °C.

38. Способ по любому из пп. 29-37, в котором соединение формулы II выделяют путем добавления воды к реакционной смеси и выделения соединения формулы II в виде твердого вещества.

39. Способ по любому из пп. 29-38, в котором LG' представляет выбран из F, Cl, Br



40. Способ по п. 39, в котором LG' представляет собой Cl.

41. Способ по любому из пп. 1-40, в котором R₁ выбран из галогена, метила, метокси, изопропокси и циклопропила.

42. Способ по любому из пп. 1-41, в котором w равно 0, 1 или 2.

43. Способ по п. 42, в котором w равно 0.

44. Способ по любому из пп. 1-43, в котором x равно 0.

45. Способ по любому из пп. 1-44, в котором R₃ представляет собой F или Cl.

46. Способ по любому из пп. 1-45, в котором y равно 0, 1 или 2.

47. Способ по п. 46, в котором y равно 0.

48. Способ по любому из пп. 1-47, в котором R₄ представляет собой галоген или C₁₋

₆ алкил.

49. Способ по любому из пп. 1-48, в котором z равно 0 или 1.

50. Способ по п. 49, в котором z равно 0.

51. Способ по любому из пп. 1-50, в котором R_{5b} представляет собой H.

52. Способ по любому из пп. 1-51, в котором R_{5a} выбран из H, -NH₂, -OH, C₁₋₆ алкила и C₃₋₆ гетероциклоалкила, где до трех метиленовых звеньев C₁₋₆ алкила необязательно и независимо заменены на -O- или NR', где R_{5a} необязательно замещен тремя заместителями, выбранными из OH, C₁₋₄ алкила и C₃₋₆ гетероциклоалкила.

53. Способ по п. 52, в котором R_{5a} выбран из H, -NH₂, -OH, метокси, метила, этила, N-метилазетидин-2-ила, пирролидин-2-ил-метила, оксетана-2-ил-окси, 2-гидроксиэтилокси, 2,3-дигидроксипропилокси, оксетан-2-ила, 2-(N-пиперидил)этила, 2-(N-морфолино)этила и 2-диметиламиноэтила.

54. Способ по п. 53, в котором R_{5a} представляет собой метил.

55. Способ по любому из пп. 1-54, в котором R_{5c} представляет собой H или C_{1-6} алкил необязательно замещенный OR'.

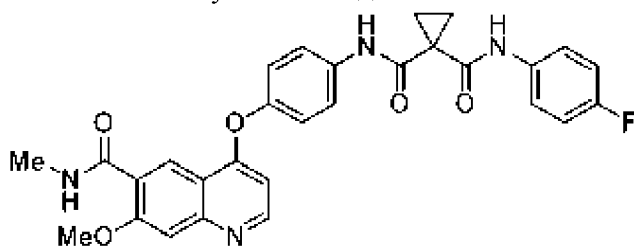
56. Способ по п. 55, в котором R_{5c} представляет собой метил, 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил или 2-гидроксипропил.

57. Способ по п. 56, в котором R_{5c} представляет собой метил.

58. Способ по любому из пп. 1-50, в котором или R_{5a} и R_{5b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} гетероциклоалкил, необязательно замещенный OH.

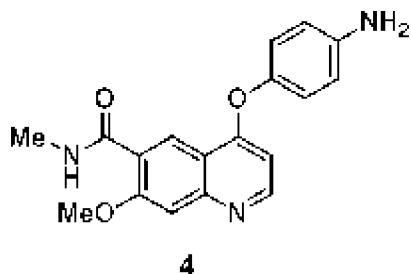
59. Способ по п. 58, в котором R_{5a} и R_{5b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидин или 2-гидроксиазетидин.

60. Способ получения соединения 1

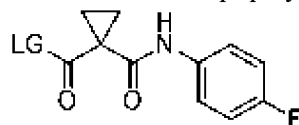


Соединение 1

или его фармацевтически приемлемой соли, включая приведение в контакт соединения 4



с соединением формулы III'



Формула III'

в присутствии растворителя и основания, где LG представляет собой уходящую группу, выбранную из Cl, Br, I, HOAt, HOBt и органотрифосфатного соединения, и причем способ необязательно дополнительно включает приведение соединения 1 в контакт с кислотой для получения фармацевтически приемлемой соли соединения 1.

61. Способ по п. 60, в котором основание представляет собой неорганическое основание.

62. Способ по п. 60 или п. 61, в котором основание выбрано из NaOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , $NaHCO_3$ и $KHCO_3$.

63. Способ по любому из пп. 60-62, в котором основание представляет собой K_2CO_3 .

64. Способ по любому из пп. 60-63, в котором растворитель представляет собой смесь воды и органического растворителя.

65. Способ по п. 64, в котором органический растворитель выбран из ацетона, ацетонитрила, бутандиола, диметилформамида, диметоксиэтана, диметилсульфоксида, 1,4-диоксана, этанола, этиленгликоля, фурфуролового спирта, глицерина, метанола, метилизоцианида, N-метил-2-пирролидона, 1-пропанола, 1,3-пропандиола, 1,5-пентандиола, 2-пропанола, пропиленгликоля, тетрагидрофурана и триэтиленгликоля.

66. Способ по п. 65, в котором органический растворитель выбран из ацетона, ацетонитрила, диметилформамида, 1,4-диоксана и тетрагидрофурана.

67. Способ по любому из пп. 64-66, в котором растворитель представляет собой смесь воды и тетрагидрофурана.

68. Способ по любому из пп. 64-67, в котором смесь представляет собой смесь тетрагидрофуран:вода в соотношении от приблизительно 2:1 до приблизительно 3:1.

69. Способ по любому из пп. 60-68, в котором приведение соединения 4 в контакт с соединением формулы III' включает в себя добавление раствора соединения формулы III', растворенного в первом растворителе, к раствору соединения 4, растворенного во втором растворителе, для создания реакционной смеси.

70. Способ по п. 69, в котором первый растворитель представляет собой органический растворитель.

71. Способ по п. 70, в котором первый растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

72. Способ по п. 69, в котором второй растворитель представляет собой смесь тетрагидрофуран:вода в соотношении 2:1.

73. Способ по п. 69, в котором соединение формулы III', растворенное в первом растворителе, добавляют к раствору соединения 4, растворенного во втором растворителе, в течение периода по меньшей мере 30 минут.

74. Способ по п. 69, в котором температуру реакционной смеси поддерживают на уровне приблизительно от 20 до 25 °C.

75. Способ по п. 69, в котором в реакционную смесь нагревают до 35-40 °C и дают ей отстояться для разделения на органическую фазу и водную фазу.

76. Способ по п. 75, дополнительно включающий удаление водной фазы, нагревание органической фазы до 55-60 °C, а затем фильтрацию органической фазы при 55-60 °C.

77. Способ по п. 76, дополнительно включающий добавление воды к органической фазе для создания второй смеси при поддержании температуры на уровне 50-55 °C.

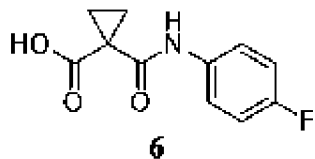
78. Способ по п. 77, в котором воду добавляют к органической фазе в течение по меньшей мере одного часа.

79. Способ по п. 78, в котором вторую смесь перемешивают в течение по меньшей

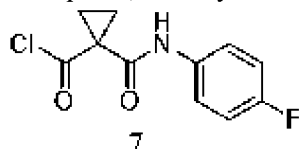
мере 2 часов, и получают продукт в виде твердого вещества.

80. Способ по любому из пп. 60-79, в котором LG представляет собой Cl.

81. Способ по п. 80, дополнительно включающий введение в реакцию соединения 6



с реагентом, выбранным из группы, состоящей из тионилхлорида и оксалилхлорида, с получением соединения 7



82. Способ по п. 81, в котором реагент представляет собой оксалилхлорид.

83. Способ по п. 82, в котором реакцию проводят в присутствии каталитического количества диметилформамида.

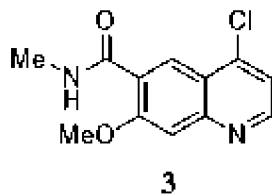
84. Способ по любому из пп. 81-83, в котором введение в реакцию соединения 6 с реагентом, выбранным из группы, состоящей из тионилхлорида и оксалилхлорида, проводят в присутствии органического растворителя.

85. Способ по п. 84, в котором органический растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

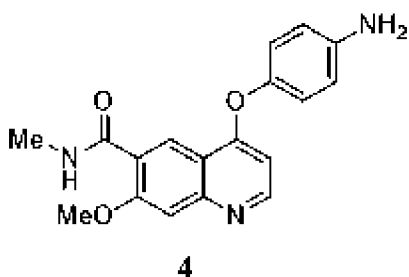
86. Способ по любому из пп. 81-85, в котором введение в реакцию соединения 6 с реагентом, выбранным из группы, состоящей из тионилхлорида и оксалилхлорида, проводят при температуре 15 °C или менее.

87. Способ по любому из пп. 81-86, в котором введение в реакцию соединения 6 с реагентом, выбранным из группы, состоящей из тионилхлорида и оксалилхлорида, проводят при температуре 5-15 °C.

88. Способ по любому из пп. 60-87, дополнительно включающий введение в реакцию соединения 3



с 4-аминофенолом (5) для получения соединения 4



89. Способ по п. 88, в котором введение в реакцию соединения 3 с 4-аминофенолом (5) проводят в присутствии растворителя.

90. Способ по п. 89, в котором растворитель представляет собой органический растворитель.

91. Способ по п. 90, в котором органический растворитель выбран из ацетона, ацетонитрила, диметилсульфоксида, диметилформамида, диметилацетамида, гексаметилфосфортриамида (НМРТ), тетрагидрофурана, 1,4-диоксана и дихлорметана.

92. Способ по п. 91, в котором органический растворитель представляет собой диметилацетамид.

93. Способ по любому из пп. 88-92, в котором введение в реакцию соединения 3 с 4-аминофенолом (5) проводят в присутствии основания.

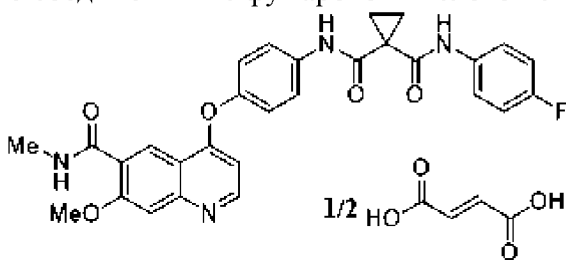
94. Способ по п. 93, в котором основание представляет собой *n*-BuLi, диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гидроксид натрия, метоксид натрия, *трет*-бутоксид натрия, *трет*-пентоксид натрия, гидроксид лития, метоксид лития, *трет*-бутоксид лития, *трет*-пентоксид лития, гидроксид калия, метоксид калия, *трет*-бутоксид калия, *трет*-пентоксид калия, гидроксид цезия, метоксид цезия, *трет*-бутоксид цезия или *трет*-пентоксид цезия.

95. Способ по п. 94, в котором основание представляет собой *трет*-пентоксид натрия.

96. Способ по любому из пп. 88-95, в котором введение в реакцию соединения 3 с 4-аминофенолом (5) проводят при температуре 75-80 °С.

97. Способ по любому из пп. 88-96, дополнительно включающий добавление воды к реакционной смеси и выделение соединения 4 в виде твердого вещества.

98. Способ по любому из пп. 60-97, дополнительно включающий введение в реакцию соединения 1 с фумаровой кислотой с получением гемифумарата соединения 1



Гемифумарат соединения 1

99. Способ по п. 98, в котором введение в реакцию соединения 1 с фумаровой кислотой проводят в присутствии растворителя.

100. Способ по п. 99, в котором растворитель выбран из воды, спиртового растворителя, ТГФ, ДМФ, МЕК, ацетонитрила, 1,4-диоксана и МТВЕ или любой их комбинации.

101. Способ по п. 100, в котором растворитель представляет собой смесь воды в спиртовом растворителе.

102. Способ по п. 101, в котором спиртовой растворитель выбран из метанола, этанола, н-пропанола, изопропанола, н-бутанола, трет-бутанола, пентанола, гексанола, гептанола и октанола.

103. Способ по п. 101, в котором растворитель представляет собой 20% раствор воды в этаноле.

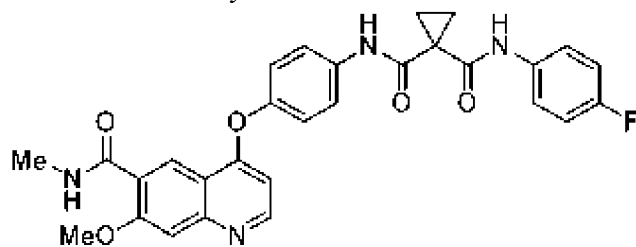
104. Способ по любому из пп. 98-103, в котором введение в реакцию соединения 1 с фумаровой кислотой включает добавление смеси фумаровой кислоты, растворенной в 20% растворе воды в этаноле при 45-50°C к соединению 1 для создания реакционной смеси.

105. Способ по п. 104, дополнительно включающий нагревание реакционной смеси до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивание реакционной смеси.

106. Способ по п. 105, в котором реакционную смесь перемешивают в течение 4-6 часов при температуре кипения с обратным холодильником.

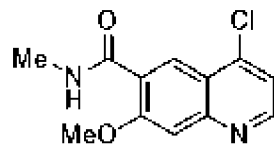
107. Способ по п. 106, дополнительно включающий охлаждение реакционной смеси и отделение гемифумарата соединения 1 от растворителя.

108. Способ получения соединения 1



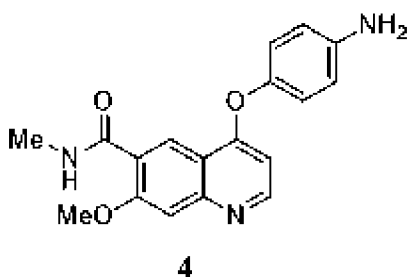
1

или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:
введение в реакцию соединения 3



3

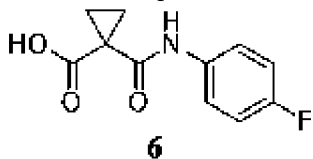
с 4-аминофенолом (5) в присутствии диметилацетамида и *трет*-пентоксида натрия при температуре от 75 до 80 °C с получением первой реакционной смеси, содержащей соединение 4



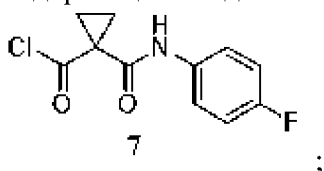
;

осаждение и выделение соединения 4 в виде твердого вещества путем добавления воды к первой реакционной смеси;

введение в реакцию соединения 6



с оксалилхлоридом в присутствии тетрагидрофурана и каталитического количества диметилформамида при температуре от 5 до 15 °С с получением второй реакционной смеси, содержащей соединение 7



;

добавление второй реакционной смеси к третьей реакционной смеси, содержащей растворитель тетрагидрофуран:вода в соотношении приблизительно 2:1, основание, которое представляет собой K_2CO_3 и соединение 4, в течение по меньшей мере 30 минут для создания четвертой реакционной смеси, причем температуру четвертой реакционной смеси поддерживают при температуре ниже приблизительно 27 °С во время добавления;

нагревание четвертой реакционной смеси до 35-40 °С и отстаивание для разделения на органическую фазу и водную фазу;

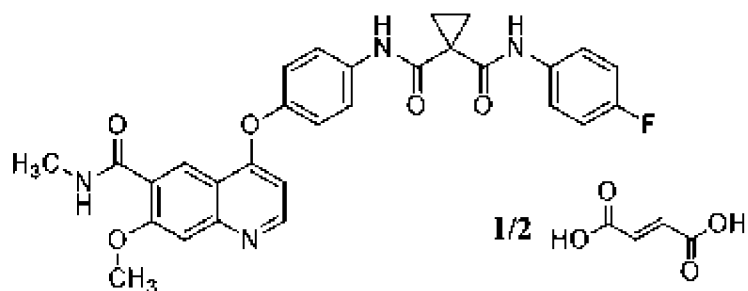
удаление водной фазы, нагревание органической фазы до 55-60 °С и последующее фильтрование органической фазы при 55-60 °С;

добавление воды к органической фазе в течение по меньшей мере одного часа для создания пятой реакционной смеси;

перемешивание пятой реакционной смеси в течение по меньшей мере 2 часов; и

выделение соединения 1 в виде твердого продукта, и при этом способ необязательно дополнительно включает в себя приведение соединения 1 в контакт с кислотой с получением фармацевтически приемлемой соли соединения 1.

109. Способ получения гемифумарата соединения 1,



Гемифумарат соединения 1

включающий в себя:

добавление смеси фумаровой кислоты, растворенной в растворителе, 20% растворе воды в этаноле, при 45-50°C к соединению 1 для создания реакционной смеси;

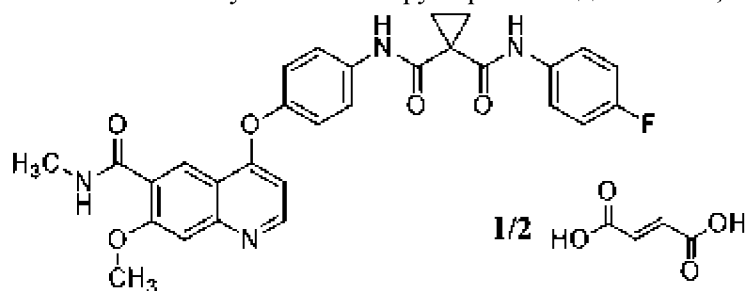
нагревание реакционной смеси до температуры кипения с обратным холодильником;

перемешивание реакционной смеси до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4-6 часов;

охлаждение реакционной смеси; и

фильтрацию реакционной смеси с получением гемифумарата соединения 1 в виде твердого вещества.

110. Способ получения гемифумарата соединения 1,



Гемифумарат соединения 1

включающий в себя:

объединение раствора фумаровой кислоты с соединением 1 для получения реакционной смеси, содержащей суспензию;

нагревание реакционной смеси до температуры кипения с обратным холодильником в течение заданного периода времени; и

выделение гемифумарата соединения 1 в виде твердого вещества.

111. Способ по п. 110, в котором объединение включает в себя добавление раствора фумаровой кислоты к соединению 1.

112. Способ по п. 110, в котором фумаровую кислоту растворяют в смешанном растворителе, состоящем из EtOH и ацетона, при температуре около 45-50 °C с образованием раствора фумаровой кислоты.

113. Способ по п. 110, в котором заданный период времени составляет от около 1 до 6 часов.

114. Способ по п. 110, в котором выделение включает в себя охлаждение

реакционной смеси, содержащей суспензию; фильтрование реакционной смеси с получением твердого вещества; и промывку твердого вещества.

По доверенности