

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390413 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.01

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.07.26

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ МОДУЛЯТОРОВ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА

(31) 63/056,958; 63/079,735; 63/080,877;
63/114,739

(32) 2020.07.27; 2020.09.17; 2020.09.21;
2020.11.17

(33) US

(86) PCT/US2021/043154

(87) WO 2022/026372 2022.02.03

(88) 2022.03.10

(71) Заявитель:
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(72) Изобретатель:
Блай Кейван МакКеон, Джакометти
Роберт Даниель, Харрисон Кристиан,
Лоус Стивен У., Лукер Адам, Репер
Штефани (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении представлены крупномасштабные способы получения модулятора активности альфа-1-антитрипсина (ААТ), который может быть применим для лечения дефицита альфа-1-антитрипсина (ААТД), такого как 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойная кислота (соединение 1), 3-[5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1Н-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]пропановая кислота (соединение 2) или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных.

A1

202390413

202390413

A1

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ МОДУЛЯТОРОВ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА

[1] Данная заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 63/056958, поданной 27 июля 2020 г., предварительной заявки на патент США № 63/079735, поданной 17 сентября 2020 г., предварительной заявки на патент США № 63/080877, поданной 21 сентября 2020 г., и предварительной заявки на патент США № 63/114739, поданной 17 ноября 2020 г., содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[2] В данном изобретении представлены способы получения модуляторов активности альфа-1-антитрипсина (ААТ), которые могут быть применимы в лечении дефицита альфа-1-антитрипсина (ААТД), в том числе 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединения 1), как, например, твердые формы соединения 1, 3-[5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1Н-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]пропановой кислоты (соединение 2), как, например, твердые формы соединения 2, и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных.

[3] ААТД представляет собой генетическое нарушение, характеризующееся низкими уровнями циркулирующего ААТ. Хотя средства для лечения ААТД существуют, в настоящее время невозможно его излечение. ААТ продуцируется в основном в клетках печени и секретируется в кровь, но он также может производиться другими типами клеток, в том числе эпителиальными клетками легких и определенными типами лейкоцитов. ААТ ингибирует несколько серин-протеаз, секретируемых воспалительными клетками (прежде всего, эластазу нейтрофилов [NE], протеиназу 3 и катепсин G), и, таким образом, защищает органы, такие как легкие, от индуцированного протеазой повреждения, особенно во время периодов воспаления.

[4] Мутация, чаще всего ассоциированная с ААТД, предусматривает замену лизина на глутаминовую кислоту (E342K) в гене SERPINA1, который кодирует белок ААТ. Данная мутация, известная как Z-мутация или Z-аллель, приводит к неправильному сворачиванию транслированного белка, который, следовательно, не секретируется в кровоток и может полимеризоваться в продуцирующих его клетках. Следовательно, уровни циркулирующего ААТ у индивидуумов, гомозиготных по Z-аллелю (*PiZZ*), значительно снижены; только примерно 15% мутантных белков Z-ААТ сворачиваются правильно и секретируются клеткой. Дополнительным следствием Z-мутации является то, что секретированный Z-ААТ характеризуется сниженной активностью по сравнению с белком дикого типа, проявляя от 40% до 80% от нормальной активности антипротеазы (American thoracic society/European respiratory society, Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(7):818-900; и Ogushi et al. J Clin Invest. 1987;80(5):1366-74).

[5] Накопление полимеризованного белка Z-ААТ в гепатоцитах приводит к мутации с приобретением функции, приводящей к цитотоксичности, которая может приводить к циррозу или раку печени позднее с течением жизни и к неонатальным заболеваниям печени

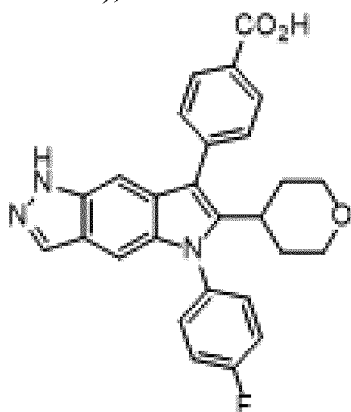
у 12% пациентов. Данное накопление может спонтанно перейти в ремиссию, но может привести к смертельному исходу у небольшого числа детей. Дефицит циркулирующего ААТ приводит к нерегулируемой активности протеазы, которая разрушает ткань легких с течением времени и приводит к эмфиземе, форме хронической обструктивной болезни легких (COPD). Данное последствие является тяжелым у индивидуумов с *PiZZ* и, как правило, проявляется в зрелом возрасте, что приводит к понижению качества жизни и сокращению продолжительности жизни (средняя продолжительность жизни 68 лет) (Tanash et al. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis.* 2016;11:1663-9). Последствие наиболее выражено у индивидуумов с *PiZZ*, которые курят, что приводит к еще большему сокращению продолжительности жизни (58 лет) (Piitulainen and Tanash, *COPD* 2015;12(1):36-41). Индивидуумы с *PiZZ* составляют большинство людей с клинически значимым заболеванием легких, ассоциированным с ААТД. Соответственно, существует необходимость в дополнительных и эффективных средствах лечения ААТД.

[6] Более умеренная форма ААТД связана с генотипом SZ, при котором Z-аллель присутствует вместе с S-аллелем. S-аллель связан с немного сниженными уровнями циркулирующего ААТ, но он не приводит к цитотоксичности в клетках печени. Результатом является клинически значимое заболевание легких, но не заболевание печени. (Fregonese and Stolk, *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 33:16). Как и в случае наличия генотипа ZZ, дефицит циркулирующего ААТ у субъектов с наличием генотипа SZ приводит к нерегулируемой активности протеазы, которая течением времени разрушает ткань легких и может привести к эмфиземе, в частности, у курильщиков.

[7] Существующий в настоящее время стандарт лечения для индивидуумов с дефицитом ААТ, у которых имеется серьезное заболевание легких или печени или у которых проявляются признаки его развития, представляет собой терапию с повышением уровня фермента или заместительную белковую терапию. Аугментационная терапия предусматривает введение концентрата человеческого белка ААТ, очищенного из объединенной плазмы крови донора, с целью повышения недостающего уровня ААТ. Хотя, как было показано, инфузии белка из плазмы крови улучшают выживаемость или замедляют скорость прогрессирования эмфиземы, терапия с повышением уровня фермента часто является недостаточной при сложных условиях (таких как, например, при инфекции легкого в активной форме). Подобным образом, хотя заместительная белковая терапия является перспективной для замедления прогрессирования заболевания, повышение уровня фермента не восстанавливает нормальную физиологическую регуляцию ААТ у пациентов, и для нее было сложно продемонстрировать эффективность. Кроме того, при терапии с повышением уровня фермента требуются еженедельные посещения для лечения, и она не может использоваться при заболевании печени, причиной которого является мутация с приобретением функции Z-аллеля, приводящая к токсичности. Таким образом, существует текущая потребность в новых и более эффективных средствах лечения ААТД.

[8] 4-(5-(4-Фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойная кислота или соединение 1 раскрыты в международной заявке на

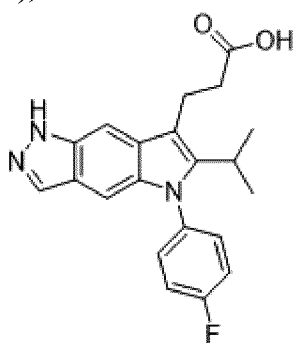
патент № PCT/US2020/032832, опубликованной как публикация международной заявки на патент № WO 2020/247160 (включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте), в качестве сильного модулятора активности ААТ для лечения ААТD,



(соединение 1).

[9] В WO 2020/247160 также описаны способы синтеза соединения 1 и его фармацевтически приемлемых солей.

[10] Кроме того, 3-[5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1H-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]пропановая кислота или соединение 2 раскрыто в международной заявке на патент № PCT/US2019/054681, опубликованной как публикация международной заявки на патент № WO 2020/081257 (включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте), в качестве сильного модулятора активности ААТ для лечения ААТD,



(соединение 2).

[11] В WO 2020/081257 также описаны способы синтеза соединения 2 и его фармацевтически приемлемых солей.

[12] Варианты применения в медицине соединения 1 и соединения 2 дополнительно изучаются, при этом существует потребность в альтернативных способах синтеза каждого соединения, с помощью которых возможно получать большие партии соединения или его фармацевтически приемлемой соли в целях обеспечения клинических исследований, проводимых в разных месторасположениях, каждое с участием больших популяций субъектов. Такие способы крупномасштабного синтеза также будут применимы, если соединение будет одобрено для лечения ААТD и станет доступным для широкого круга лиц, представляющего собой популяцию пациентов.

[13] В общем в фармацевтической промышленности известно, что увеличение масштабов изготовления лекарственных средств от уровней миллиграммов до массового изготовления на уровне килограммов представляет собой не простой, линейный процесс.

Частые проблемы, с которыми сталкиваются при увеличении масштабов изготовления лекарственных средств, включают образование новых примесей, различные профили примесей и изменения полиморфных форм. Вероятно, что, если увеличение масштаба изготовления лекарственного средства не может быть удачно произведено, то лекарственное средство никогда не сможет достичь рынка, даже если на это есть разрешение контролирующего органа.

[14] Данное изобретение направлено на решение неудовлетворенных потребностей путем представления способов синтеза, с помощью которых возможно получать большие партии соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, 100 кг и больше) и которые отвечают современными правилами GMP (надлежащих производственных практик). В данном изобретении также представлены альтернативные пути синтеза твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, а также альтернативные способы получения промежуточных соединений, используемых в синтезе соединения 1.

[15] Кроме того, данное изобретение направлено на решение неудовлетворенных потребностей путем представления способов синтеза, с помощью которых возможно получать большие партии соединения 2 или его фармацевтически приемлемой соли (например, 100 кг и больше) и которые совместимы с современными правилами GMP (надлежащих производственных практик). В данном изобретении также представлен альтернативный синтез твердой формы соединения 2 или его фармацевтически приемлемой соли.

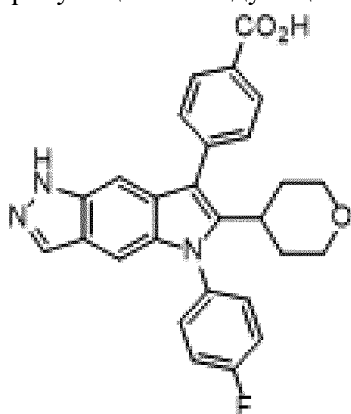
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

[16] Применяемый в данном документе термин «твердая форма» включает любую твердую форму соединения, такого как соединение 1 или соединение 2, в том числе по сути кристаллическую форму, кристаллическую форму, аморфную форму, твердую дисперсию, сольват, сокристалл или соль соединения, которое находится в твердой форме. Кристаллическая форма представляет собой кристаллическую структуру (или полиморф), характеризующуюся конкретной группировкой молекулярной упаковки в кристаллической решетке. Кристаллические формы могут быть идентифицированы и разграничены друг от друга с помощью одной или более методик определения характеристик, в том числе, например, порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), монокристалльной рентгеновской дифрактометрии, твердотельного ядерного магнитного резонанса (SSNMR), дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), динамической сорбции паров (DVS) и/или термогравиметрического анализа (TGA). В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы характеризуются порошковой рентгеновской дифрактограммой с сигналами при одном или более указанных значениях угла два тета ($^{\circ}2\theta$). С другой стороны аморфная форма представляет собой твердый материал, характеризующийся отсутствием дальнего порядка в положении своих молекул. Аморфные твердые вещества, в целом, представляют собой переохлажденные жидкости, в которых

молекулы расположены случайным образом так, что отсутствует четко определенная группировка, например, молекулярная упаковка, и отсутствует дальний порядок. Например, аморфный материал представляет собой твердый материал, характеризующийся отсутствием четкого(четких) характерного(характерных) сигнала(сигналов) на своей порошковой рентгеновской дифрактограмме (т. е. не является кристаллическим, как определено с помощью XRPD).

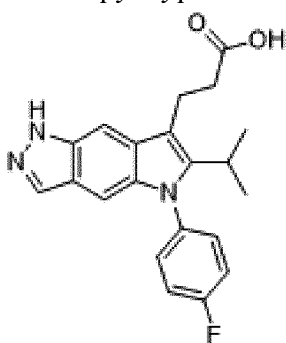
[17] «Соединение 1», применяемое по всему тексту настоящего изобретения, относится к 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоте, которая может быть изображена как характеризующаяся следующей структурой:



(соединение 1).

[18] Соединение 1 может находиться в форме изомерной смеси или энантиобогащенных (например, >90% ее, >95% ее, >98% ее) изомеров. Соединение 1 может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли.

[19] «Соединение 2», применяемое по всему тексту настоящего изобретения, относится к 3-(5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)пропановой кислоте, которая может быть изображена как характеризующаяся следующей структурой:



(соединение 2).

[20] Соединение 2 может находиться в форме изомерной смеси или энантиобогащенных (например, >90% ее, >95% ее, >98% ее) изомеров. Соединение 2 может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли.

[21] «Фармацевтически приемлемая соль» означает любую нетоксичную соль, которая, при введении реципиенту, способна обеспечивать, либо непосредственно, либо опосредованно, соединение по настоящему изобретению. Подходящими фармацевтически

приемлемыми солями являются раскрытые, например, в S. M. Berge, *et al. J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19.

[22] Кислоты, обычно используемые для образования фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические кислоты, такие как бисульфид водорода, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, а также органические кислоты, такие как *пара*-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, винная кислота, дивинная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, безиловая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, муравьиная кислота, глутаминовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, *пара*-бромфенилсульфоновая кислота, угольная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота и уксусная кислота, а также родственные неорганические и органические кислоты. Такие фармацевтически приемлемые соли включают без ограничения сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капрат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себаат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenzoат, метоксибензоат, фталат, терефталат, сульфонат, ксилосульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, β -гидроксibuтират, гликолят, малеат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат и другие соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают таковые, образованные с минеральными кислотами, такими как, например, хлористоводородная кислота и бромистоводородная кислота, и таковые, образованные с органическими кислотами, такими как, например, малеиновая кислота.

[23] Фармацевтически приемлемые соли, полученные из соответствующих оснований, включают без ограничения соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. В настоящем изобретении также рассматривается кватернизация любых групп, содержащих основной азот, в соединениях, раскрытых в данном документе. Подходящие неограничивающие примеры солей щелочных и щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния. Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли с катионами аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с применением противоионов, таких как, например, галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Другие подходящие неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают безилатные и глюкозаминовые соли.

[24] Примеры подходящих растворителей, которые можно применять в настоящем изобретении, включают без ограничения воду, метанол (MeOH), этанол (EtOH), 1-

пропанол, 2-пропанол, дихлорметан (DCM) или «метиленхлорид» (CH_2Cl_2), диметилацетамид (DMAc), толуол, ксилол, метилциклогексан, ацетонитрил (MeCN ; ACN), диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), метилацетат (MeOAc), этилацетат (EtOAc), гептаны, изопропилацетат (IPAc), *трет*-бутилацетат (*t*-BuOAc), изопропиловый спирт (IPA), тетрагидрофуран (THF), 2-метилтетрагидрофуран (2-Me THF), метилэтилкетон (МЕК), *трет*-бутанол, диэтиловый эфир (Et_2O), метил-*трет*-бутиловый эфир (MTBE), 1,4-диоксан, трифторметилбензол, циклопентилметилловый эфир (CPME), смесь пропан-2-он/циклопентан, смесь этилацетат/этанол, *N*-метилпирролидон (NMP), пиперидин, *N*-формилпиперидин, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин, пиридин и т. п. Подходящие растворители для конкретных стадий реакции в способах, представленных в данном документе, описаны более подробно в неограничивающих иллюстративных вариантах осуществления и прилагаемых примерах.

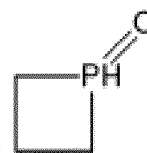
[25] Примеры подходящих оснований, которые можно применять в настоящем изобретении, включают без ограничения 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), трет-бутоксид калия (KOtBu), трет-бутоксид натрия (NaOtBu), *трет*-амилат натрия (NaOt-Am), карбонат натрия (Na_2CO_3), карбонат калия (K_2CO_3), карбонат цезия (Cs_2CO_3), *N*-метилморфолин (NMM), триэтиламин (Et_3N ; TEA), диизопропилэтиламин (*i*-Pr₂EtN; DIPEA), пиридин, гидроксид калия (KOH), гидроксид натрия (NaOH), гидроксид лития (LiOH) и метоксид натрия (NaOMe ; NaOCH_3). Подходящие основания для конкретных стадий реакции в способах, представленных в данном документе, описаны более подробно в неограничивающих иллюстративных вариантах осуществления и прилагаемых примерах.

[26] Применяемый в данном документе термин «катализатор на основе комплекса палладий-фосфин» относится к катализатору с одним или более ионами палладия, связанными координационными связями с несколькими фосфиновыми (PR^{A}_3) лигандами, где R^{A} представляет собой водород, органическую алифатическую группу или арильную группу. Положительный заряд комплексов палладий-фосфин, как правило, нейтрализуется путем объединения комплексов с анионами, такими как, например, хлорид, фторид и т. д. Неограничивающие примеры катализаторов на основе комплексов палладий-фосфин включают 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилпалладий или XPhos Pd (G1-G4), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилпалладий или tBuXPhos Pd (G1-G4), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин или BrettPhos Pd (G1-G4), 2-(ди-трет-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенил, tBuBrettPhos Pd (G1-G4), *бис*(три-*трет*-бутилфосфин)Pd, дихлорид *бис*(трифенилфосфин)Pd или $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), который необязательно связан в комплекс с дихлорметаном, или $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ или $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$. Подходящие катализаторы из перечня выше для конкретных стадий реакции в способах, представленных в данном документе, описаны более подробно в неограничивающих иллюстративных вариантах осуществления и прилагаемых примерах.

[27] Применяемый в данном документе термин «восстанавливающее средство на основе кремния» относится к веществу, которое содержит по меньшей мере одну связь группы Si-X (например, X=Cl или OR^B, при этом R^B представляет собой органическую алифатическую или арильную группу), которая может быть восстановлена до Si-H и, в свою очередь, способна выступать донором электрона для реципиента электрона (окисляющее средство) в окислительно-восстановительной химической реакции, такому как, например, силаны (где центральный атом кремния связан с четырьмя атомами (не все четыре представляют собой водород) или функциональными группами) или силоксаны (которые характеризуются наличием связи -Si-O-Si-). Неограничивающие примеры восстанавливающих средств на основе кремния или силановых восстанавливающих средств включают триэтилсилан, трихлорсилан, метилдихлорсилан, диметилхлорсилан, трифенилсилан, трис(триметилсилил)силан и диметилсилилокси(диметил)силан. Подходящие восстанавливающие средства на основе кремния для конкретных стадий реакции в способах, представленных в данном документе, описаны более подробно в неограничивающих иллюстративных вариантах осуществления и прилагаемых примерах.

[28] Применяемый в данном документе термин «катализатор на основе оксида

фосфетана» относится к катализатору, характеризующемуся общей формулой



, где каждая свободная валентность атома углерода или атома фосфора в четырехчленном кольце может быть замещена, например, органической алифатической или арильной группой или атомом галогена.

[29] Термины «приблизительно» и «примерно» при применении в отношении доз, количеств или процентов по весу ингредиентов композиции или лекарственной формы, включают значение указанных дозы, количества или процентов по весу или диапазон дозы, количества или процентов по весу, которые понимаются специалистом средней квалификации в данной области техники для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного таковому, полученному при указанных дозе, количестве или процентах по весу. Как правило, термин «приблизительно» относится к отклонению не более 10%, не более 5% или не более 2% от установленного значения.

Ранее раскрытые способы синтеза соединения 1

[30] Как указано выше, способы синтеза соединения 1 и его фармацевтически приемлемых солей представлены в международной заявке на патент № PCT/US2020/032832, опубликованной как публикация международной заявки на патент № WO 2020/247160. Такие способы, описанные в WO 2020/247160, изображены на схемах 1A - 1C ниже. Альтернативные стадии реакции обозначены пунктирными стрелками.

Схема 1А – часть А. Синтез промежуточного соединения C13

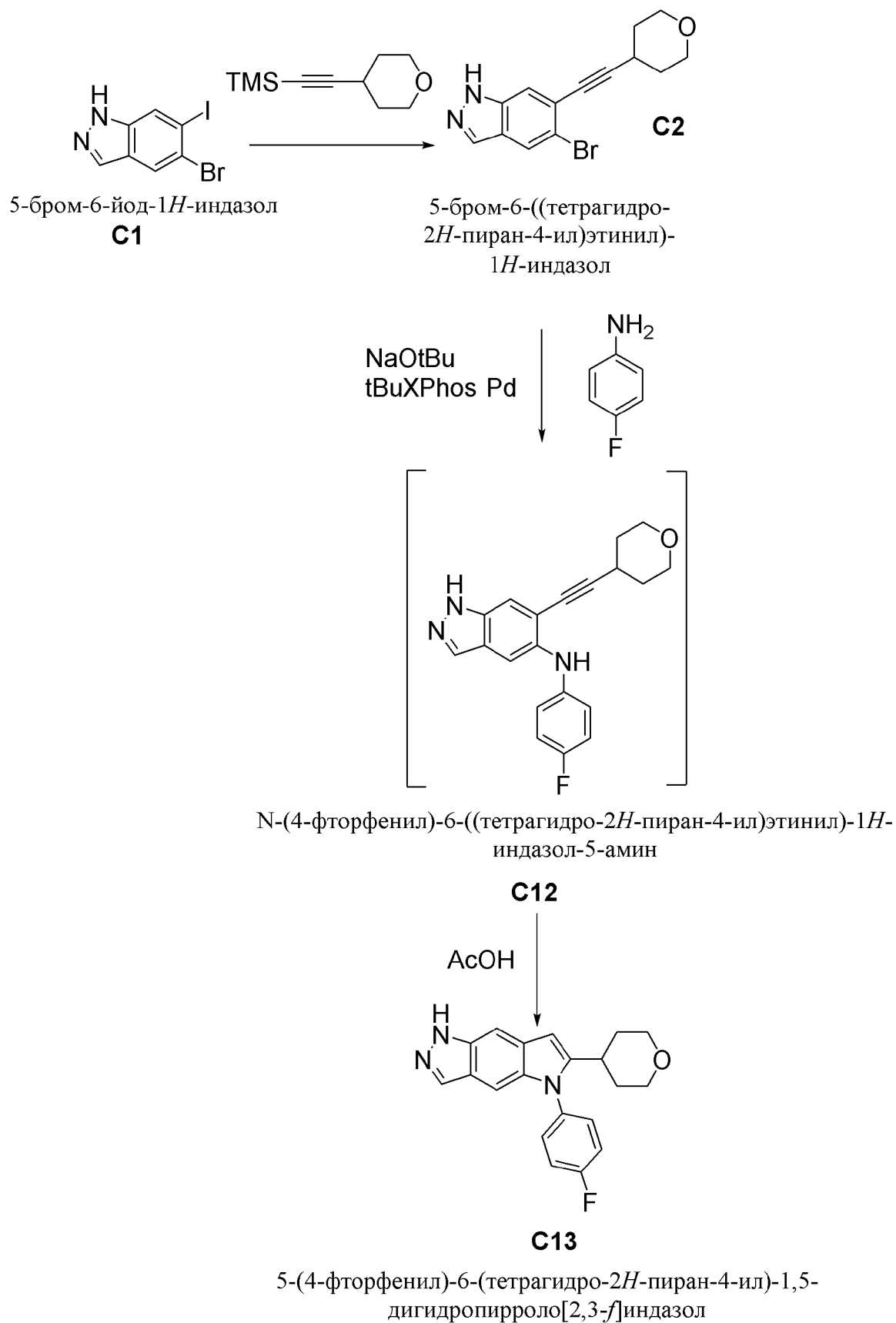


Схема 1В – часть В. Синтез промежуточного соединения S6 или S4

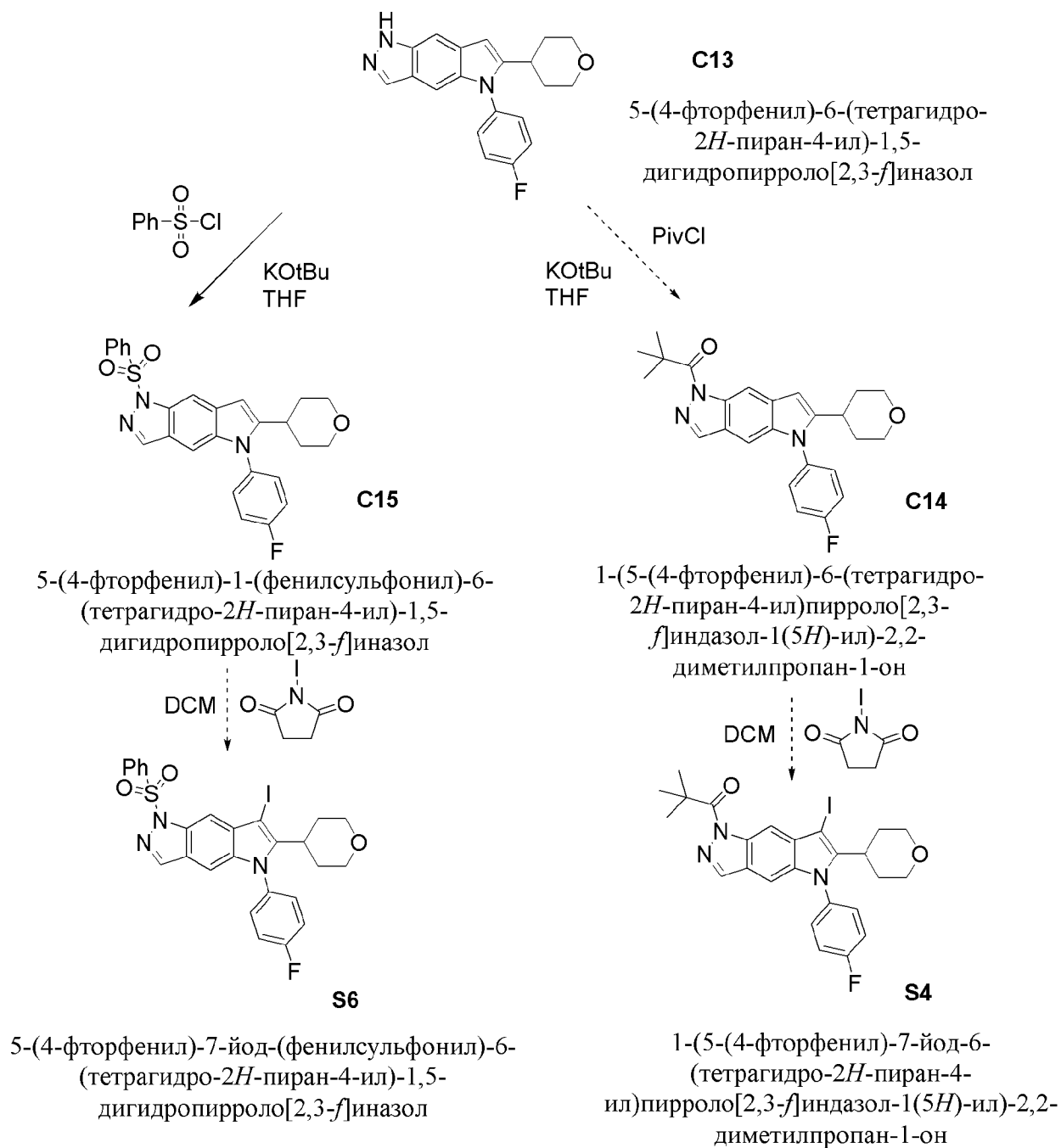
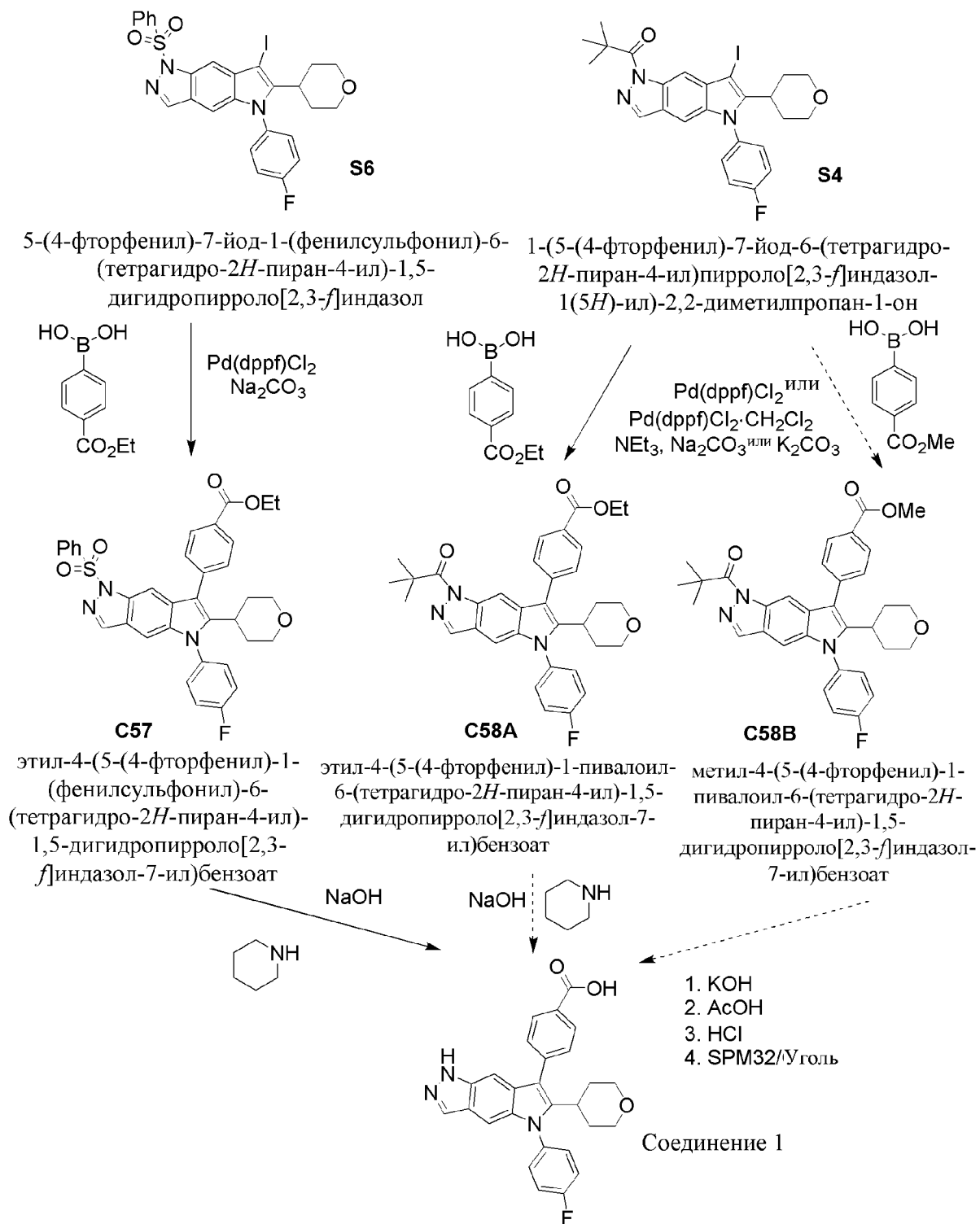


Схема 1С – часть С. Синтез соединения 1



[31] Ссылаясь на схемы 1А - 1С выше, способы синтеза, описанные в WO 2020/247160, можно разделить на три части: часть А, которая начинается с исходного материала **C1** (5-бром-6-йод-1*H*-индазола) и завершается образованием промежуточного соединения **C13** 5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-*f*]индазола; часть В, которая завершается образованием ключевого промежуточного соединения с защитной группой, которая предотвращает осуществление реакции атома

азота в положении 1 три-циклического 1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазольного ядра в **S6** (5-(4-фторфенил)-7-йод-1-(фенилсульфонил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазоле) с фенилсульфонильной защитной группой или в **S4** (1-(5-(4-фторфенил)-7-йод-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирроло[2,3-f]индазол-1(5Н)-ил)-2,2-диметилпропан-1-оне) с пивалоильной защитной группой, и часть С, которая завершается синтезом соединения 1 из промежуточного соединения **S6** или **S4**, полученных в части В путем образования любого из сложных эфиров: **C57** (этил-4-(5-(4-фторфенил)-1-(фенилсульфонил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензоата), **C58A** (этил-4-(5-(4-фторфенил)-1-пивалоил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензоата) или **C58B** (метил-4-(5-(4-фторфенил)-1-пивалоил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензоата).

Неограничивающие отличия и преимущества новых способов получения соединения 1

[32] В настоящем изобретении представлены альтернативные способы получения твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, которые можно отличить от ранее раскрытых способов с помощью нескольких аспектов. Например, **S6** или **S4**, оба из которых представляют собой 5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол, содержащий фенилсульфонильную или пивалоильную защитную группу, представляют собой ключевое промежуточное соединение, которое является общим для всех ранее раскрытых способов. Напротив, в способе, представленном в данном документе, не получают данный класс промежуточных соединений, содержащих трициклическую сочлененную кольцевую систему, которая связана с тетрагидро-2Н-пиранильным кольцом и фенильным кольцом. Вместо него обеспечивают образование нового промежуточного соединения, такого как **B1**, изображенное на схеме 3 и описанное в прилагаемом примере 1. **B1** представляет собой фенилиндазоламин, который отличается от **S6** и **S4** не только тем, что в нем содержится двухкольцевое ядро из индазольного кольца, но также тем, что фторфенильное кольцо непосредственно не связано с данным индазольным ядром, но вместо этого связано с аминогруппой. Кроме того, в **B1** отсутствует тетрагидро-2Н-пиранильное кольцо, связанное с индазольным ядром.

[33] Кроме того, в способы, представленные в данном документе, включены исходные материалы, реагенты и катализаторы, которые отличаются от используемых в ранее раскрытых способах. Например, в примере 1 ниже используется исходный материал, содержащий пивалоильную (Piv) защитную группу и содержащий нитрогруппу и галоген в качестве заместителей (например, **A1**). Это контрастирует с исходным материалом в ранее раскрытых способах, в котором содержатся галогеновые группы в качестве заместителей (т. е. **C1**). Кроме того, исходный материал в примере 1 ниже вводят в реакцию с фенилбороновой кислотой в присутствии силоксана (т. е. со связью -Si-O-Si-) и катализатора на основе оксида фосфетана (см. стадию 1 схемы 3В), ни один из которых не используется в ранее раскрытых способах, с образованием **B1**. Затем **B1** переходит в

реакцию с метил-4-(2-оксо-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)бензоатом или **D1**, другим реагентом нового класса, с образованием **C58B**.

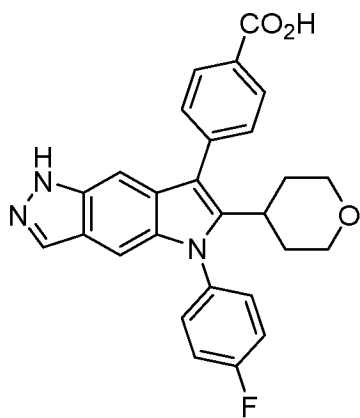
[34] Важно, что способы, представленные в данном документе, позволяют синтезировать соединение 1 с применением сниженного числа стадий. Конкретно, в то время, как в ранее описанных способах содержится порядка 7 стадий реакции (как показано на схемах 1A - 1C), в способах по настоящему изобретению, как, например, в примере 1, содержится не более 4 стадий реакции. Более того, в способах по настоящему изобретению возможно получать твердую форму соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в количествах, составляющих приблизительно 100 кг и больше.

[35] Ключевые преимущества исключения одной или более стадий реакции состоят в том, что такой способ, особенно при получении соединения в большом масштабе, будет значительно более эффективным применительно к стоимости, времени и потреблению энергии. Как отмечалось выше, соединение 1 изучается в отношении вариантов применения в медицине. Как только соединение 1 перейдет на более позднюю фазу клинических исследований с большими популяциями субъектов и когда лекарственное средство будет одобрено и станет доступным для широкого круга лиц, еще более явно проявятся преимущества эффективного в отношении стоимости, времени и энергии способа синтеза соединения 1.

[36] Альтернативные способы получения твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли описаны более подробно в следующих неограничивающих иллюстративных вариантах осуществления и также в прилагаемом примере 1.

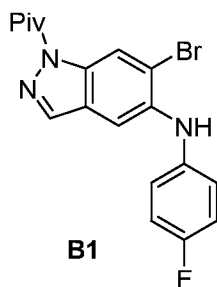
Неограничивающие иллюстративные варианты осуществления (способы для соединения 1)

1. Способ получения твердой формы соединения 1:



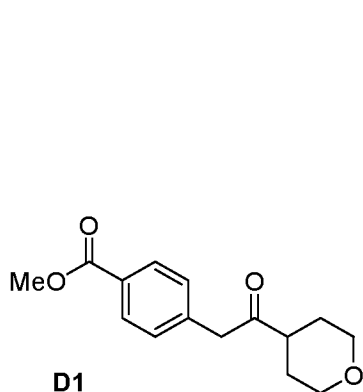
(соединение 1),

или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:



(a) осуществление реакции

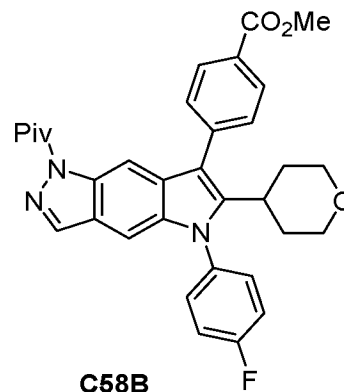
или его фармацевтически приемлемой



соли с

D1

с образованием



C58B

или его

фармацевтически приемлемой соли и

(b) осуществление деэтерификации **C58B** или его фармацевтически приемлемой соли с получением твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1, где стадия (a) включает осуществление реакции **B1** или его фармацевтически приемлемой соли с **D1** в присутствии катализатора на основе комплекса палладий-фосфин, основания и растворителя, выбранного из тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, циклопентилметилового эфира, толуола, диметилформамида, ацетонитрила, пропионитрила и их комбинации.

3. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1 или вариантом осуществления 2, где растворитель выбран из выбран из тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, циклопентилметилового эфира, ацетонитрила и их комбинации (например, выбран из тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, циклопентилметилового эфира и их комбинации).

4. Способ в соответствии с вариантом осуществления 2 или вариантом осуществления 3, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин выбран из XPhos Pd, tBuXPhos Pd, BrettPhos Pd, tBuBrettPhos Pd, *buc*(три-*тrem*-бутилфосфин)Pd, диадамантилалкилфосфин-Pd, 2-(ди-трет-бутилфосфино)-1-(2-метоксифенил)-1H-пиррол-Pd и дихлорида *buc*(трифенилфосфин)Pd.

5. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-4, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин выбран из XPhos Pd, tBuXPhos Pd, BrettPhos Pd, tBuBrettPhos Pd, *buc*(три-*тrem*-бутилфосфин)Pd и дихлорида *buc*(трифенилфосфин)Pd.

6. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-4, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин выбран из XPhos Pd, BrettPhos Pd,

диадамантилалкилфосфин-Pd и 2-(ди-трет-бутилфосфино)-1-(2-метоксифенил)-1Н-пиррол-Pd.

7. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-5, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин представляет собой *бис*(три-трет-бутилфосфин)Pd.

8. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-7, где основание выбрано из дигидрофосфата калия, трехосновного фосфата калия (например, безводного трехосновного фосфата калия и моногидрата фосфата калия), гидрофосфата дикалия, карбоната цезия, карбоната натрия, карбоната калия и их комбинации.

9. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-8, где основание выбрано из дигидрофосфата калия, гидрофосфата дикалия, карбоната цезия, карбоната калия и их комбинации.

10. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-8, где основание выбрано из карбоната натрия, карбоната калия и их комбинации.

11. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-10, где основание представляет собой карбонат калия.

12. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-11, где растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

13. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-11, где растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

14. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-13, где стадия (а) включает осуществление реакции **V1** или его фармацевтически приемлемой соли с **D1** при температуре, составляющей приблизительно 35-100°C (например, приблизительно 50-80°C).

15. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14, где стадия (а) включает осуществление реакции **V1** или его фармацевтически приемлемой соли с **D1** при температуре, составляющей приблизительно 70-80°C (например, 75°C).

16. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14, где стадия (а) включает осуществление реакции **V1** или его фармацевтически приемлемой соли с **D1** при температуре, составляющей приблизительно 50-55°C.

17. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-16, где стадия (b) включает осуществление деэтерификации **C58B** или его фармацевтически приемлемой соли с использованием основания, выбранного из гидроксида лития, гидроксида калия, гидроксида натрия и их комбинации.

18. Способ в соответствии с вариантом осуществления 17, где основание представляет собой гидроксид натрия.

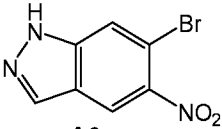
19. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-18, где стадия (b) включает осуществление деэтерификации **C58B** или его фармацевтически приемлемой соли в присутствии растворителя, выбранного из 2-метилтетрагидрофурана, тетрагидрофурана, метанола, этанола, изопропилового спирта и их комбинации.

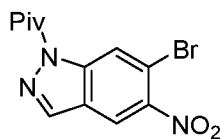
20. Способ в соответствии с вариантом осуществления 19, где растворитель

представляет собой тетрагидрофуран.

21. Способ в соответствии с вариантом осуществления 19 или вариантом осуществления 20, где стадия (b) включает осуществление деэтерификации **C58B** или его фармацевтически приемлемой соли при температуре, составляющей приблизительно 55-65°C.

22. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-21, где способ дополнительно включает по меньшей мере одну дополнительную стадию, выбранную из:

(a1) осуществления реакции  **A0** или его фармацевтически приемлемой



соли с пивалоилхлоридом с образованием **A1** или его фармацевтически приемлемой соли и

(a2) осуществление реакции **A1** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторфенилбороновой кислотой с образованием **B1** или его фармацевтически приемлемой соли.

23. Способ в соответствии с вариантом осуществления 22, где стадия (a1) включает осуществление реакции **A0** или его фармацевтически приемлемой соли с пивалоилхлоридом в присутствии основания и растворителя, выбранного из тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, цикlopентилметилового эфира и их комбинации.

24. Способ в соответствии с вариантом осуществления 23, где растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

25. Способ в соответствии с вариантом осуществления 23 или вариантом осуществления 24, где основание выбрано из *трет*-бутоксид натрия, *трет*-бутоксид калия, *трет*-амилата натрия и их комбинации (например, *трет*-амилата натрия).

26. Способ в соответствии с вариантом осуществления 25, где основание представляет собой *трет*-бутоксид калия.

27. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 22-26, где стадия (a1) включает осуществление реакции **A0** или его фармацевтически приемлемой соли с пивалоилхлоридом при температуре, составляющей приблизительно -10°C - 20°C (например, приблизительно 10-20°C).

28. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 22-27, где стадия (a2) включает осуществление реакции **A1** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторфенилбороновой кислотой в присутствии катализатора, восстанавливающего средства и растворителя, выбранного из толуола, изопропанола, ксилола, метилциклогексана,

циклопентилметилового эфира, метил-трет-бутилового эфира, изопропилацетата, тетрагидрофурана, водного раствора, содержащего карбонат натрия и/или карбонат калия (например, водного раствора хлорида натрия, содержащего карбонат натрия и/или карбонат калия) и их комбинации (например, смеси изопропанол/толуол).

29. Способ в соответствии с вариантом осуществления 28, где катализатор выбран из гексаметилоксосфосфетана, $(\text{MoO}_2\text{Cl}_2)\text{DMF}_2$ с PPh_3 или силаном, 4-метил-1-фенил-2,3-дигидрофосфол-1-оксида, 4-(2R,5R)-1-{2-[(2R,5R)-2,5-диэтилфосфолан-1-ил]фенил}-2,5-диэтил-1-фосфолан-1-она и 1-(адамантан-1-илфосфоросо)адамантана.

30. Способ в соответствии с вариантом осуществления 28 или 29, где катализатор представляет собой катализатор на основе оксида фосфетана.

31. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 28-30, где растворитель выбран из толуола, циклопентилметилового эфира, изопропилацетата, тетрагидрофурана и их комбинации.

32. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 22-27, где стадия (a2) включает осуществление реакции **A1** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторфенилбороновой кислотой в присутствии катализатора на основе оксида фосфетана, восстанавливающего средства и растворителя, выбранного из толуола, ксилола, метилциклогексана и их комбинации.

33. Способ в соответствии с вариантом осуществления 30 или вариантом осуществления 32, где катализатор на основе оксида фосфетана представляет собой гексаметилоксосфосфетан.

34. Способ в соответствии с вариантом осуществления 32 или вариантом осуществления 33, где восстанавливающее средство выбрано из триэтилсилана, трихлорсилана, полиметилсилана, метилдихлорсилана, диметилхлорсилана, фенилсилана, трифенилсилана, трифенилфосфина, оксида трифенилфосфина, трис(триметилсилил)силана, диметилсилилокси(диметил)силана и их комбинации.

35. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 32-34, где восстанавливающее средство выбрано из полиметилсилана, фенилсилана, трифенилфосфина, оксида трифенилфосфина, диметилсилилокси(диметил)силана и их комбинации.

36. Способ в соответствии с вариантом осуществления 32 или вариантом осуществления 33, где восстанавливающее средство представляет собой восстанавливающее средство на основе кремния, выбранное из триэтилсилана, трихлорсилана, метилдихлорсилана, диметилхлорсилана, трифенилсилана, трис(триметилсилил)силана, диметилсилилокси(диметил)силана и их комбинации.

37. Способ в соответствии с вариантом осуществления 36, где восстанавливающее средство представляет собой диметилсилилокси(диметил)силан.

38. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 32-37, где растворитель представляет собой толуол.

39. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 32-38, где стадия

(a2) включает осуществление реакции **A1** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторфенилбороновой кислотой при температуре, составляющей приблизительно 85-105°C (например, приблизительно 90°C, приблизительно 100°C).

40. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 32-39, где стадия (a2) включает осуществление реакции **A1** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторфенилбороновой кислотой при температуре, составляющей приблизительно 85-95°C (например, приблизительно 90°C).

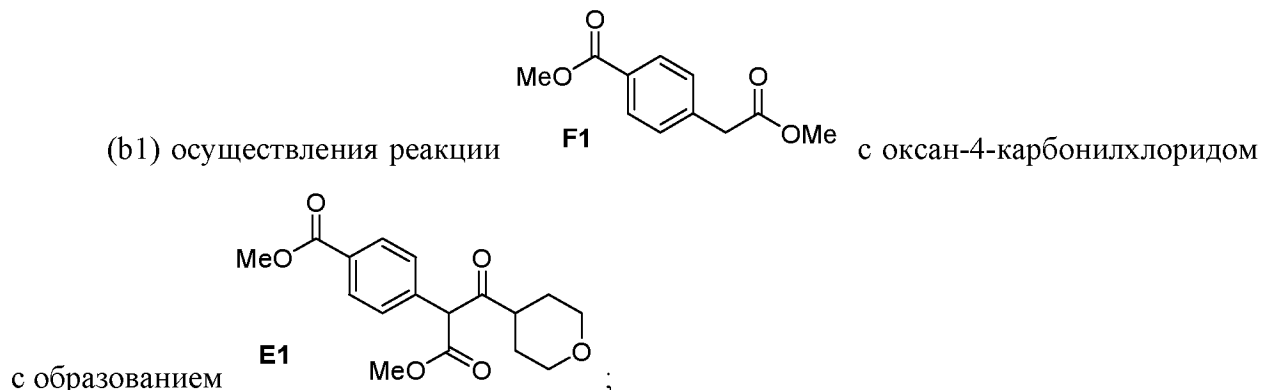
41. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-40, дополнительно включающий:

(с) превращение твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в форму А соединения 1.

42. Способ в соответствии с вариантом осуществления 41, где стадия (с) включает выдерживание взвеси, содержащей твердую форму соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при температуре, составляющей приблизительно 20-25°C.

43. Способ в соответствии с вариантом осуществления 41 или 42, где твердая форма соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой сольват соединения 1 с THF.

44. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-43, где способ дополнительно включает по меньшей мере одну дополнительную стадию, выбранную из:



(b2) осуществление реакции **E1** с водным раствором с образованием **D1**.

45. Способ в соответствии с вариантом осуществления 44, где водный раствор содержит хлорид (например, хлорид натрия, хлорид лития).

46. Способ в соответствии с вариантом осуществления 44 или вариантом осуществления 45, где водный раствор представляет собой водный раствор хлорида натрия.

47. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 44-46, где стадия (b2) включает осуществление реакции **E1** с водным раствором при температуре, составляющей приблизительно 100-200°C (например, приблизительно 200°C).

48. Способ в соответствии с вариантом осуществления 46 или вариантом осуществления 47, где стадия (b2) включает осуществление реакции **E1** с водным раствором хлорида натрия при температуре, составляющей приблизительно 120-180°C (например, приблизительно 150°C).

49. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 44-47, где стадия (b2) включает осуществление реакции **E1** с водным раствором (например, водой) в присутствии тетрагидрофурана.

50. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 44-49, где стадия (b2) включает осуществление реакции **E1** с водным раствором, содержащим хлорид (например, водным раствором хлорида натрия, водным раствором хлорида лития) в присутствии растворителя, выбранного из диметилсульфоксида, смеси этилацетат/этанол, 2-метилтетрагидрофурана, тетрагидрофурана, диметилацетамида и их комбинации.

51. Способ в соответствии с вариантом осуществления 50, где стадия (b2) включает осуществление реакции **E1** с водным раствором хлорида натрия в присутствии растворителя, выбранного из диметилсульфоксида, смеси этилацетат/этанол, 2-метилтетрагидрофурана и их комбинации.

52. Способ в соответствии с вариантом осуществления 50 или вариантом осуществления 51, где растворитель представляет собой диметилсульфоксид.

53. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 44-52, где стадия (b1) включает осуществление реакции **F1** с оксан-4-карбонилхлоридом в присутствии основания и растворителя, выбранного из тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, циклопентилметилового эфира и их комбинации.

54. Способ в соответствии с вариантом осуществления 53, где растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

55. Способ в соответствии с вариантом осуществления 53 или вариантом осуществления 54, где основание выбрано из *трет*-бутоксид натрия, *трет*-бутоксид калия, *трет*-бутоксид лития, *трет*-амилата натрия, бис(триметилсилил)амида натрия, бис(триметилсилил)амида калия, бис(триметилсилил)амида лития и их комбинации.

56. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 53-55, где основание выбрано из *трет*-бутоксид натрия, *трет*-бутоксид калия, *трет*-амилата натрия и их комбинации.

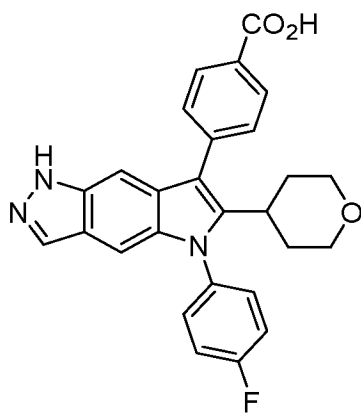
57. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 53-56, где основание представляет собой *трет*-бутоксид калия.

58. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 53-55, где основание представляет собой бис(триметилсилил)амид лития.

59. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 44-58, где стадия (b1) включает осуществление реакции **F1** с оксан-4-карбонилхлоридом при температуре, составляющей приблизительно -40°C - 15°C (например, приблизительно 0°C).

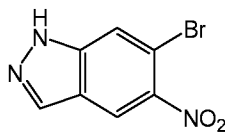
60. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 44-59, где стадия (b1) включает осуществление реакции **F1** с оксан-4-карбонилхлоридом при температуре, составляющей приблизительно -40°C - 0°C.

61. Способ получения твердой формы соединения 1:



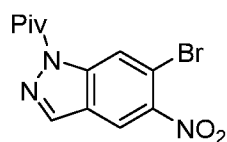
(соединение 1),

или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

**A0**

(a1) осуществление реакции

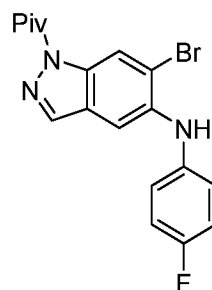
или его фармацевтически приемлемой

**A1**

соли с пивалоилхлоридом с образованием приемлемой соли;

или его фармацевтически

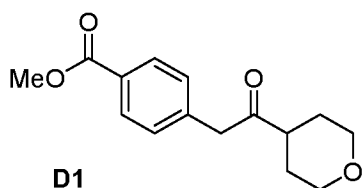
(a2) осуществление реакции **A1** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-

**B1**

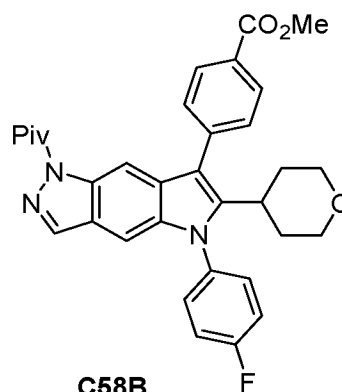
фторфенилбороновой кислотой с образованием приемлемой соли;

или его фармацевтически

(a) осуществление реакции **B1** или его фармацевтически приемлемой соли с

**D1**

с образованием

**C58B**

или его

фармацевтически приемлемой соли и

(b) осуществление дезтерификации **C58B** или его фармацевтически приемлемой соли с получением твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

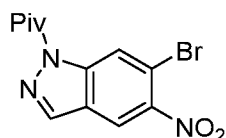
62. Способ в соответствии с вариантом осуществления 61, где способ может быть дополнительно определен дополнительными стадиями реакции, реагентами и условиями, изложенными в любом из вариантов осуществления 2-60.

63. Способ в соответствии с вариантом осуществления 61 или вариантом осуществления 62, дополнительно включающий:

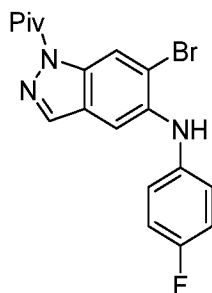
(с) превращение твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в форму А соединения 1.

64. Способ в соответствии с вариантом осуществления 63, где стадия (с) включает выдерживание взвеси, содержащей твердую форму соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при температуре, составляющей приблизительно 20-25°C.

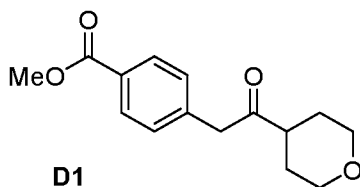
65. Способ в соответствии с вариантом осуществления 63 или вариантом осуществления 64, где твердая форма соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой сольват соединения 1 с THF.



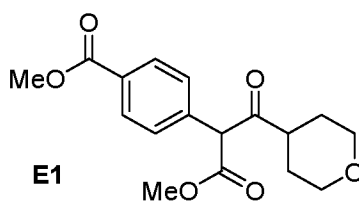
66. Соединение **A1** или его фармацевтически приемлемая соль.



67. Соединение **B1** или его фармацевтически приемлемая соль.



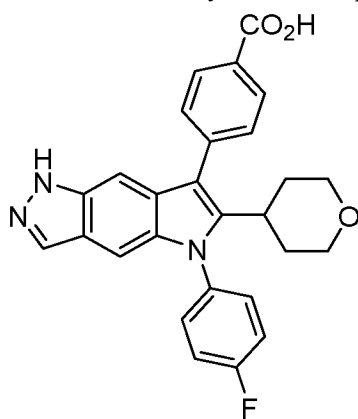
68. Соединение **D1**  или его фармацевтически приемлемая соль.



69. Соединение **E1** COC(=O)OCCOC(=O)C или его фармацевтически приемлемая

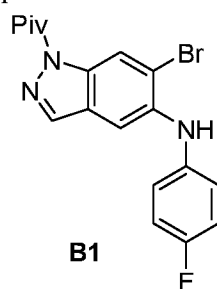
соль.

70. Способ получения твердой формы соединения 1,

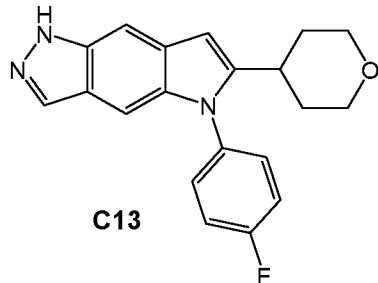


(соединение 1),

или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

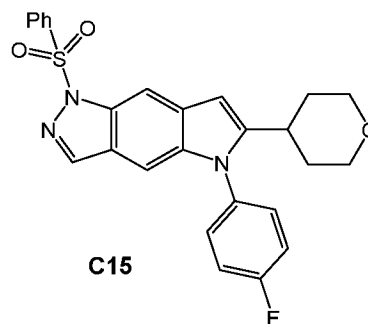


(i) осуществление реакции или его фармацевтически приемлемой соли с триметил((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)силаном с образованием



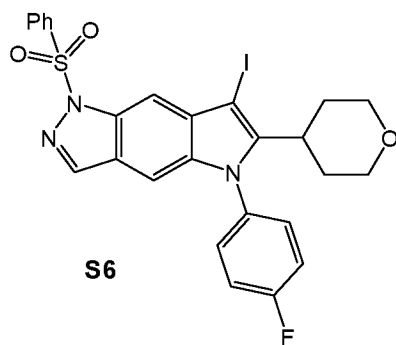
или его фармацевтически приемлемой соли;

(ii) осуществление реакции **C13** или его фармацевтически приемлемой соли с



бензолсульфонилхлоридом с образованием фармацевтически приемлемой соли;

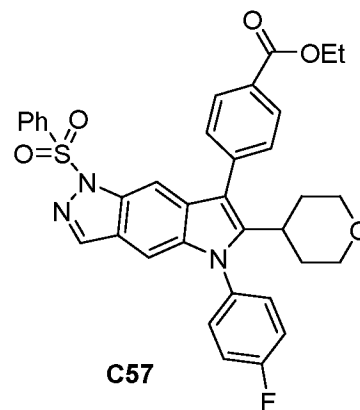
(iii) галогенирование **C15** или его фармацевтически приемлемой соли с



образованием

или его фармацевтически приемлемой соли;

(iv) осуществление реакции **S6** или его фармацевтически приемлемой соли с (4-



(этоксикарбонил)фенил)бороновой кислотой с образованием

или его фармацевтически приемлемой соли и

(v) осуществление дезэтерификации **C57** или его фармацевтически приемлемой соли с получением твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

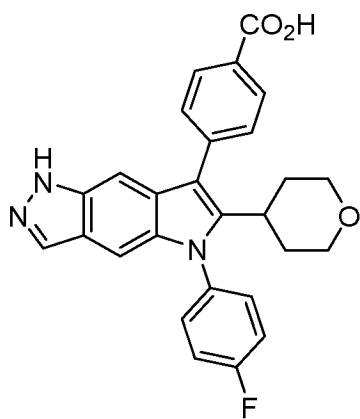
71. Способ в соответствии с вариантом осуществления 70, дополнительно включающий:

(vi) превращение твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в форму А соединения 1.

72. Способ в соответствии с вариантом осуществления 71, где стадия (vi) включает выдерживание взвеси, содержащей твердую форму соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при температуре, составляющей приблизительно 20-25°C.

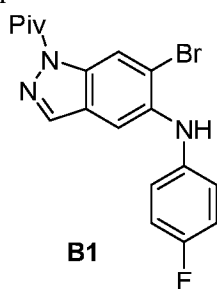
73. Способ в соответствии с вариантом осуществления 71 или вариантом осуществления 72, где твердая форма соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой сольват соединения 1 с THF.

74. Способ получения твердой формы соединения 1:

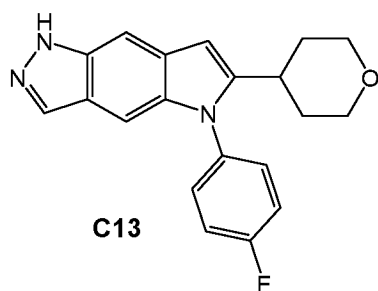


(соединение 1),

или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

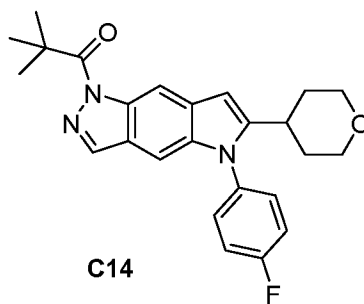
**B1**

(i) осуществление реакции или его фармацевтически приемлемой соли с триметил((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)силаном с образованием

**C13**

или его фармацевтически приемлемой соли;

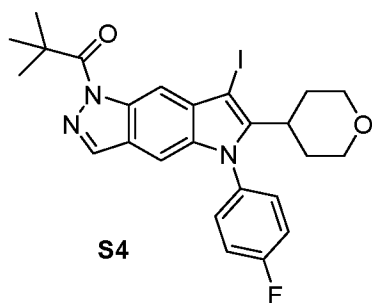
(ii) осуществление реакции **C13** или его фармацевтически приемлемой соли с

**C14**

пivaloилхлоридом с образованием приемлемой соли;

или его фармацевтически

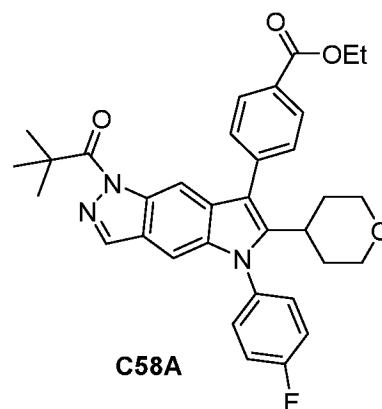
(iii) галогенирование **C14** или его фармацевтически приемлемой соли с



образованием

или его фармацевтически приемлемой соли;

(iv) осуществление реакции **S4** или его фармацевтически приемлемой соли с (4-

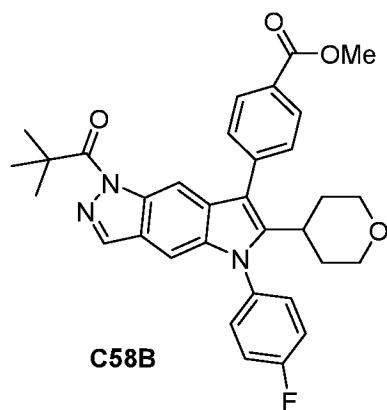


(этоксикарбонил)фенил)бороновой кислотой с образованием

или его фармацевтически приемлемой соли или в качестве альтернативы осуществление

реакции **S6** или его фармацевтически приемлемой соли с (4-

(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислотой с образованием



или его фармацевтически приемлемой соли и

(v) осуществление деэтерификации **C58A** или его фармацевтически приемлемой соли или **C58B** или его фармацевтически приемлемой соли с получением твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

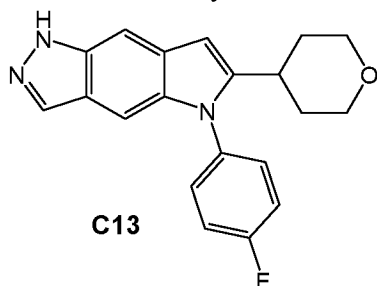
75. Способ в соответствии с вариантом осуществления 74, дополнительно включающий:

(vi) превращение твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в форму А соединения 1.

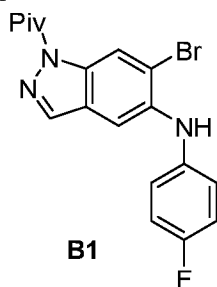
76. Способ в соответствии с вариантом осуществления 75, где стадия (vi) включает выдерживание взвеси, содержащей твердую форму соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при температуре, составляющей приблизительно 20-25°C.

77. Способ в соответствии с вариантом осуществления 75 или вариантом осуществления 76, где твердая форма соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой сольват соединения 1 с THF.

78. Способ получения **C13**:



или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:



(i) осуществление реакции **B1** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)силаном с получением **C13** или его фармацевтически приемлемой соли.

79. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 70-78, где стадия (i) включает осуществление реакции **B1** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)силаном в присутствии основания, выбранного из гидроксида лития, гидроксида калия, гидроксида натрия и их комбинации.

80. Способ в соответствии с вариантом осуществления 79, где основание представляет собой гидроксид калия.

81. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 70-80, где стадия (i) включает осуществление реакции **B1** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)силаном в присутствии йодида меди.

82. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 70-81, где стадия (i) включает осуществление реакции **B1** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)силаном в присутствии катализатора на основе комплекса палладий-фосфин.

83. Способ в соответствии с вариантом осуществления 82, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин выбран из XPhos Pd, tBuXPhos Pd, BrettPhos Pd, tBuBrettPhos Pd, бис(три-*трет*-бутилфосфин)Pd и дихлорида бис(трифенилфосфин)Pd.

84. Способ в соответствии с вариантом осуществления 83, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин представляет собой дихлорид бис(трифенилфосфин)Pd.

85. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 70-84, где стадия (i) включает осуществление реакции **B1** или его фармацевтически приемлемой соли с

триметил((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)силаном в присутствии спирта, выбранного из 2-пропанола, 1-бутанола и этанола.

86. Способ в соответствии с вариантом осуществления 85, где спирт представляет собой 2-пропанол.

87. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 70-86, где стадия (i) включает осуществление реакции **B1** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)силаном в присутствии уксусной кислоты, уксусного ангидрида в комбинации с уксусной кислотой или водой или бисульфита калия (например, в присутствии уксусной кислоты).

88. Способ в соответствии с вариантом осуществления 87, где стадия (i) включает осуществление реакции **B1** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)силаном в присутствии уксусной кислоты.

89. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 70, 74 и 79-88, где стадия (ii) включает осуществление реакции **C13** или его фармацевтически приемлемой соли с бензолсульфонилхлоридом или пивалоилхлоридом в присутствии основания, выбранного из *трет*-бутоксид натрия, *трет*-бутоксид калия, *трет*-амилата натрия и их комбинации.

90. Способ в соответствии с вариантом осуществления 89, где основание представляет собой *трет*-бутоксид калия.

91. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 70, 74 и 79-90, где стадия (ii) включает осуществление реакции **C13** или его фармацевтически приемлемой соли с бензолсульфонилхлоридом или пивалоилхлоридом в присутствии растворителя, выбранного из тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, циклопентилметилового эфира и их комбинации.

92. Способ в соответствии с вариантом осуществления 91, где растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

93. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 70, 74 и 79-92, где стадия (iii) включает осуществление реакции **C15** или его фармацевтически приемлемой соли или **C14** или его фармацевтически приемлемой соли с 1-йодпирролидин-2,5-дионом.

94. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 70, 74 и 79-93, где стадия (iii) включает осуществление реакции **C15** или его фармацевтически приемлемой соли или **C14** или его фармацевтически приемлемой соли в присутствии растворителя, выбранного из дихлорметана, смеси пропан-2-он/циклопентан, смеси этилацетат/этанол и их комбинации (например, осуществление реакции **C15** или его фармацевтически приемлемой соли в присутствии растворителя, выбранного из дихлорметана, смеси пропан-2-он/циклопентан, смеси этилацетат/этанол и их комбинации; осуществление реакции **C14** или его фармацевтически приемлемой соли в присутствии дихлорметана).

95. Способ в соответствии с вариантом осуществления 94, где растворитель представляет собой дихлорметан.

96. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 70, 74 и 79-95, где

стадия (iv) включает осуществление реакции **S6** или его фармацевтически приемлемой соли или **S4** или его фармацевтически приемлемой соли с (4-(этоксикарбонил)фенил)бороновой кислотой или (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислотой в присутствии катализатора на основе комплекса палладий-фосфин.

97. Способ в соответствии с вариантом осуществления 96, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин выбран из XPhos Pd, tBuXPhos Pd, BrettPhos Pd, tBuBrettPhos Pd, *бис*(три-*трет*-бутилфосфин)Pd, дихлорида *бис*(трифенилфосфин)Pd, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), связанного в комплекс с дихлорметаном.

98. Способ в соответствии с вариантом осуществления 97, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин представляет собой 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) или 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), связанный в комплекс с дихлорметаном (т. е. 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), который необязательно связан в комплекс с дихлорметаном).

99. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 70, 74 и 79-98, где стадия (iv) включает осуществление реакции **S6** или его фармацевтически приемлемой соли или **S4** или его фармацевтически приемлемой соли с (4-(этоксикарбонил)фенил)бороновой кислотой или (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислотой в присутствии основания, выбранного из триэтиламина, карбоната натрия, карбоната калия и их комбинации.

100. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 70, 74 и 79-99, где стадия (v) включает осуществление реакции **C58A** или его фармацевтически приемлемой соли или **C58B** или его фармацевтически приемлемой соли с основанием, выбранным из гидроксида лития, гидроксида калия, гидроксида натрия и их комбинации.

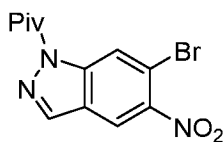
101. Способ в соответствии с вариантом осуществления 100, где основание представляет собой гидроксид натрия.

102. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 70, 74 и 79-101, где стадия (v) включает осуществление реакции **C58A** или его фармацевтически приемлемой соли или **C58B** или его фармацевтически приемлемой соли с основанием в присутствии растворителя, выбранного из пиперидина, *N*-формилпиперидина, 2,2,6,6-тетраметилпиперидина, пиридина и их комбинации.

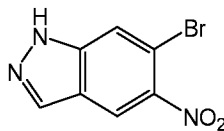
103. Способ в соответствии с вариантом осуществления 102, где растворитель представляет собой пиперидин.

104. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 70-103, где способ может быть дополнительно определен дополнительными стадиями реакции, реагентами и условиями, изложенными в любом из вариантов осуществления 22-65.

105. Способ получения **A1**:

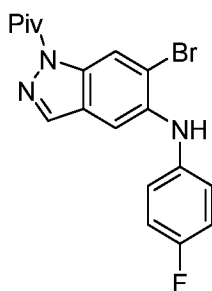
**A1**

или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

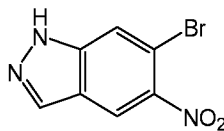
**A0**

(a1) осуществление реакции **A0** или его фармацевтически приемлемой соли с пивалоилхлоридом с образованием **A1** или его фармацевтически приемлемой соли.

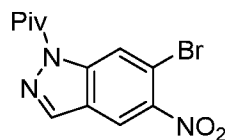
106. Способ получения **B1**:

**B1**

или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

**A0**

(a1) осуществление реакции **A0** или его фармацевтически приемлемой

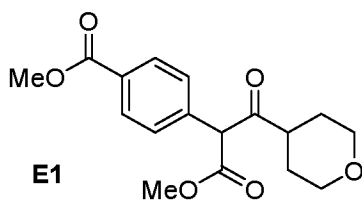
**A1**

соли с пивалоилхлоридом с образованием **A1** или его фармацевтически приемлемой соли и

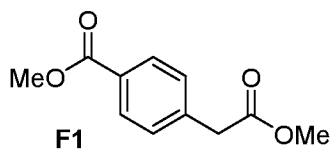
(a2) осуществление реакции **A1** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторфенилбороновой кислотой с образованием **B1** или его фармацевтически приемлемой соли.

107. Способ в соответствии с вариантом осуществления 69 или вариантом осуществления 70, где способ может быть дополнительно определен дополнительными стадиями реакции, реагентами и условиями, изложенными в любом из вариантов осуществления 23-43.

108. Способ получения **E1**,

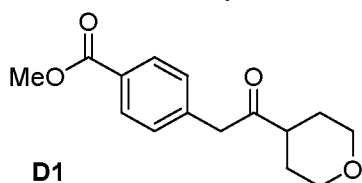


включающий:

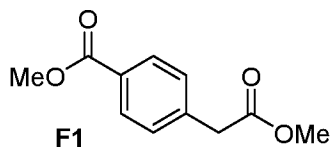


(b1) осуществление реакции с оксан-4-карбонилхлоридом с образованием **E1**.

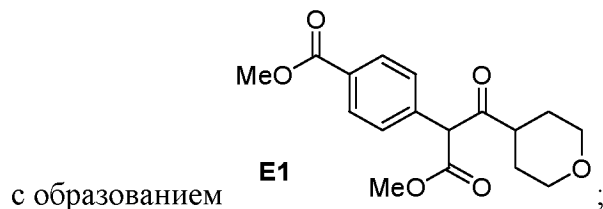
109. Способ получения **D1**,



включающий:



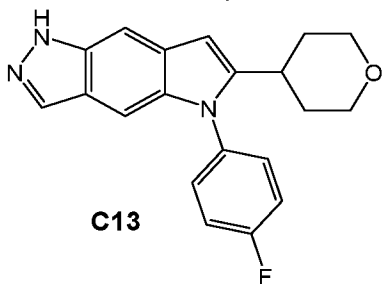
(b1) осуществления реакции с оксан-4-карбонилхлоридом



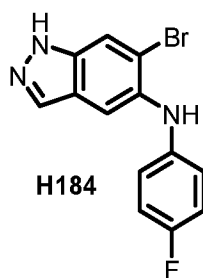
(b2) осуществление реакции **E1** с водным раствором (например, водным раствором, содержащим хлорид (например, хлорид натрия, хлорид лития)) с образованием **D1**.

110. Способ в соответствии с вариантом осуществления 72 или вариантом осуществления 73, где способ может быть дополнительно определен дополнительными стадиями реакции, реагентами и условиями, изложенными в любом из вариантов осуществления 47-60.

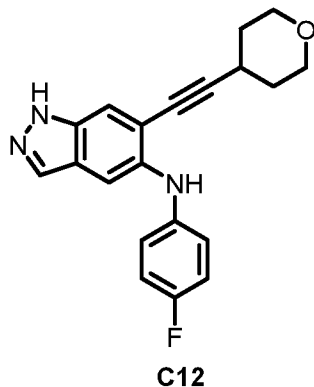
111. Способ получения **C13**:



или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:



(a1) осуществление реакции **H184** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)силаном с образованием



или его фармацевтически приемлемой соли;

(a2) осуществление реакции **C12** или его фармацевтически приемлемой соли с кислотой с получением **C13** или его фармацевтически приемлемой соли.

112. Способ в соответствии с вариантом осуществления 111, где стадия (a1) включает осуществление реакции **H184** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)силаном в присутствии йодида меди.

113. Способ в соответствии с вариантом осуществления 111 или вариантом осуществления 112, где стадия (a1) включает осуществление реакции **H184** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)силаном в присутствии катализатора на основе комплекса палладий-фосфин, спирта и основания.

114. Способ в соответствии с вариантом осуществления 113, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин представляет собой дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II).

115. Способ в соответствии с вариантом осуществления 113 или вариантом осуществления 114, где спирт выбран из 1-бутанола, этанола, 2-пропанола и их комбинации.

116. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 113-115, где спирт представляет собой 2-пропанол.

117. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 113-116, где основание выбрано из гидроксида натрия, гидроксида лития, гидроксида калия и их комбинации.

118. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 113-117, где основание представляет собой гидроксид калия.

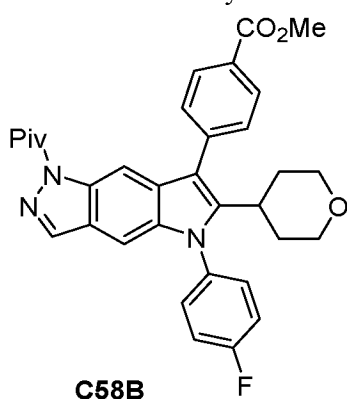
119. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 111-118, где

стадия (a1) включает осуществление реакции **H184** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)силаном при температуре, составляющей приблизительно 70-85°C.

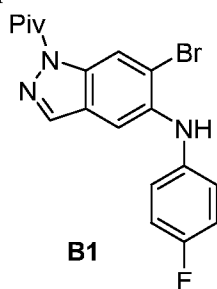
120. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 111-119, где стадия (a2) включает осуществление реакции **C12** или его фармацевтически приемлемой соли с кислотой при температуре, составляющей приблизительно 70-85°C.

121. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 111-120, где стадия (a2) включает осуществление реакции **C12** или его фармацевтически приемлемой соли с уксусной кислотой.

122. Способ получения **C58B**:

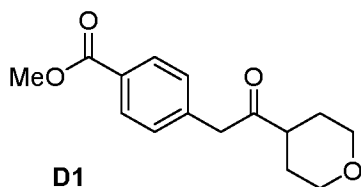


или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:



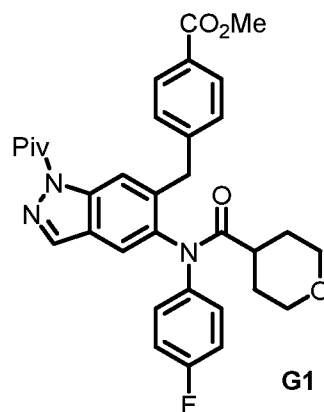
(a) осуществление реакции

или его фармацевтически приемлемой



соли с

с образованием



или его

фармацевтически приемлемой соли и

(b) осуществление реакции **G1** или его фармацевтически приемлемой соли с основанием в присутствии растворителя с образованием **C58B**.

123. Способ в соответствии с вариантом осуществления 122, где стадия (b) включает

осуществление реакции **G1** или его фармацевтически приемлемой соли с основанием при температуре, составляющей от приблизительно -40°C до приблизительно 20°C (например, -35°C).

124. Способ в соответствии с вариантом осуществления 122 или вариантом осуществления 123, где основание выбрано из гексаметилдисилазида лития, *трет*-бутоксид калия, диизопропиламида лития и их комбинации.

125. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 122-124, где основание представляет собой гексаметилдисилазид лития.

126. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 122-125, где растворитель выбран из тетрагидрофурана, тетрагидропирана, 1,3-диоксолана и их комбинации (например, тетрагидрофурана).

127. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 122-126, где стадия (а) включает осуществление реакции **B1** или его фармацевтически приемлемой соли с **D1** в присутствии катализатора на основе комплекса палладий-фосфин, основания, выбранного из фосфата трикалия, карбоната калия и карбоната цезия, и растворителя, выбранного из тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, циклопентилметилового эфира, толуола, диметилформамида, ацетонитрила, пропионитрила и их комбинации.

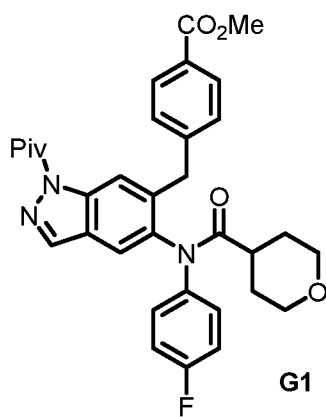
128. Способ в соответствии с вариантом осуществления 127, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин выбран из XPhos Pd, tBuXPhos Pd, BrettPhos Pd, tBuBrettPhos Pd, *бис*(три-*трет*-бутилфосфин)Pd, диадамантилалкилфосфин-Pd, 2-(ди-трет-бутилфосфино)-1-(2-метоксифенил)-1H-пиррол-Pd и дихлорида *бис*(трифенилфосфин)Pd.

129. Способ в соответствии с вариантом осуществления 127 или вариантом осуществления 128, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин выбран из XPhos Pd, tBuXPhos Pd, BrettPhos Pd, tBuBrettPhos Pd, *бис*(три-*трет*-бутилфосфин)Pd и дихлорида *бис*(трифенилфосфин)Pd.

130. Способ в соответствии с вариантом осуществления 127 или вариантом осуществления 128, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин выбран из XPhos Pd, BrettPhos Pd, диадамантилалкилфосфин-Pd и 2-(ди-трет-бутилфосфино)-1-(2-метоксифенил)-1H-пиррол-Pd.

131. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 127-129, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин представляет собой *бис*(три-*трет*-бутилфосфин)Pd.

132. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 122-131, где стадия (а) включает осуществление реакции **B1** или его фармацевтически приемлемой соли с **D1** при температуре, составляющей приблизительно 45-100°C.



133. Соединение **G1** или его фармацевтически приемлемая соль.

134. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 70-77, где **C13** или его фармацевтически приемлемую соль альтернативно получают с помощью способа, включающего:

(с1) осуществление реакции 5-бром-6-йод-1*H*-индазола с триметил((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этил)силаном с образованием 5-бром-6-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-1*H*-индазола;

(с2) осуществление реакции 5-бром-6-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-1*H*-индазола с 4-фторанилином с образованием *N*-(4-фторфенил)-6-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-1*H*-индазол-5-амин и

(с3) осуществление реакции *N*-(4-фторфенил)-6-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-1*H*-индазол-5-амин с кислотой (например, АсОН) с образованием **C13** или его фармацевтически приемлемой соли.

135. Способ в соответствии с вариантом осуществления 134, где стадия (с1) осуществляется при температуре, составляющей приблизительно 70-80°C (например, приблизительно 75°C).

136. Способ в соответствии с вариантом осуществления 134 или вариантом осуществления 135, где стадия (с1) включает осуществление реакции 5-бром-6-йод-1*H*-индазола с триметил((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этил)силаном в присутствии органического растворителя, выбранного из DMF, EtOH, MeOH, 1-бутанола, трет-бутанола, изопропилового спирта (IPA), *t*AmOH, смеси THF/спирт и смеси 2-MeTHF/спирт (например, EtOH), основания, выбранного из NaOH, KOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOtBu, KOtBu и DBU (1,8-дизабицикло(5.4.0)ундец-7-ена) (например, KOH), и катализатора, выбранного из Pd(PPh₃)₄, CuI, CuI/PPh₃ и воды (например, Pd(PPh₃)₄).

137. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 134-136, где стадия (с2) осуществляется при температуре, составляющей приблизительно 60-70°C (например, приблизительно 65°C).

138. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 134-137, где стадия (с2) включает осуществление реакции 5-бром-6-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-1*H*-индазола с 4-фторанилином с образованием *N*-(4-фторфенил)-6-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-1*H*-индазол-5-амин в присутствии катализатора,

выбранного из PdtBuXPhos G1-4; $(\text{PdOAc})_2$, $\text{Pd}(\text{циннамил})\text{Cl}_2$ с лигандами, BrettPhos, SPHos, XPhos, XantPhos, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, JosiPhos и cataCXium® А (например, PdtBuXPhos), органического растворителя, выбранного из EtOH, MeOH, 1-бутанола, трет-бутанола, изопропилового спирта (IPA), tAmOH, THF, 2-MeTHF, CPMe, толуола, DMF, ACN, DMA и диглима (например, EtOH), и основания, выбранного из NaOH, K_3PO_4 , K_2CO_3 , NaOtBu, KOtBu и NaOEt (например, NaOtBu).

Ранее раскрытые способы синтеза соединения 2

[37] Как указано выше, способы синтеза соединения 2 и его фармацевтически приемлемых солей представлены в публикации международной заявки на патент № WO 2020/081257. Такие способы, описанные в WO 2020/081257, изображены на схеме 2 ниже. Альтернативные стадии реакции обозначены пунктирными стрелками.

Схема 2 - часть А. Синтез промежуточного соединения Т4

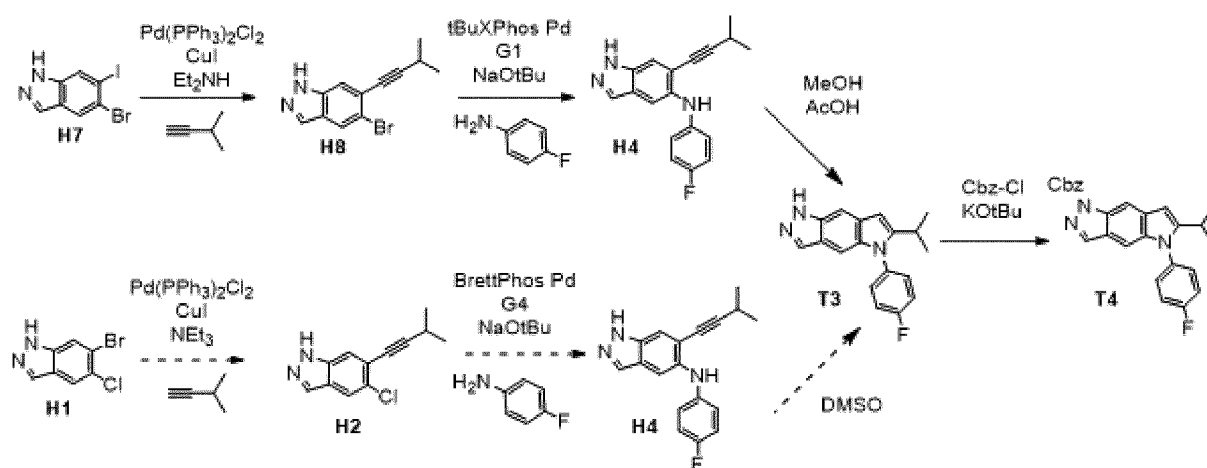
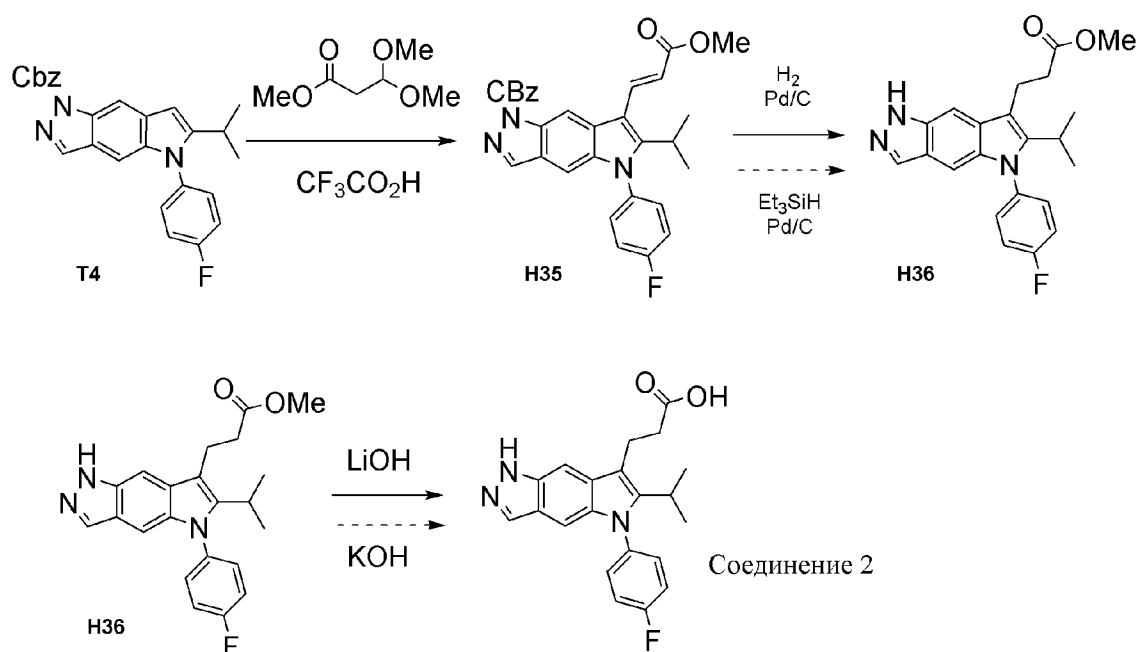


Схема 2 - часть В. Синтез соединения 2 из промежуточного соединения Т4



[38] Ссылаясь на схему 2 выше, способы синтеза, описанные в WO 2020/081257, можно разделить на две части: часть А, которая завершается образованием ключевого промежуточного соединения **T4** (бензил-5-(4-фторфенил)-6-изопропилпирроло[2,3-f]индазол-1(5H)-карбоксилата), и часть В, которая завершается синтезом соединения 2 из промежуточного соединения **T4**, полученного в части А. В итоге в части А существуют два варианта исходного материала, а именно 5-бром-6-йод-1H-индазол (**H7**) или 6-бром-5-хлор-1H-индазол (**H1**). Либо **H7**, либо **H1** вводят в реакцию с 3-метилбут-1-ином в присутствии йодида меди (CuI), Pd(PPh₃)₂Cl₂ в качестве катализатора и либо ди-, либо триэтиламина. Данная стадия обеспечивает получение 5-галоген-6-(3-метилбут-1-ин-1-ил)-1H-индазола, а именно **H8** или **H2**, которые дополнительно вводят в реакцию с 4-фторанилином в присутствии *трет*-бутоксид натрия (NaOtBu) (1,3 г, 13,0 ммоль) и катализатора на основе комплекса палладий-фосфин (т. е. tBuXPhos Pd G1 или BrettPhos Pd G4) с получением продукта, представляющего собой N-(4-фторфенил)-6-(3-метилбут-1-ин-1-ил)-1H-индазол-5-амин (**H4**), в растворе (как определено с помощью анализа HPLC). В этой точке два альтернативных пути в части А сходятся, и раствор **H4** разбавляют и промывают разными растворителями и затем концентрируют *in vacuo*. Твердые вещества фильтруют и высушивают с получением **T3** (5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1H-пирроло[2,3-f]индазола) в виде твердого вещества. Затем **T3** вводят в реакцию с бензилхлорформиатом (Cbz-Cl) в присутствии *трет*-бутоксид калия (KOtBu) и полученную взвесь разбавляют метил-*трет*-бутиловым эфиром (MTBE) и водой. Органический слой суспендируют в метаноле (MeOH), охлаждают в течение ночи, собирают и высушивают с получением ключевого промежуточного соединения **T4** в виде светло-желтого твердого вещества. Основной целью превращения **T3** в **T4** является включение карбоксибензильной (CBz) защитной группы, которая предотвращает вступление в реакцию метил-3,3-диметоксипропаноата, который является реагентом на следующей стадии реакции в части В, описанной ниже, в неправильном положении промежуточного соединения.

[39] В части В **T4** вводят в реакцию с метил-3,3-диметоксипропаноатом и трифторуксусной кислотой с получением бензил-5-(4-фторфенил)-6-изопропил-7-[(Е)-3-метокси-3-оксо-проп-1-енил]пирроло[2,3-f]индазол-1-карбоксилата (**H35**). Катализатор, представляющий собой 10% палладий на угле (Pd/C), добавляют к **H35** и смесь либо помещают в атмосферу водорода, либо в смесь добавляют триэтилсилан (Et₃SiH) с целью получения продукта **H36** (метил-3-[5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1H-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]пропаноата). Наконец, водный раствор гидроксида лития (LiOH) или гидроксида калия (KOH) добавляют в раствор **H36** для превращения сложноэфирной группы -C(=O)OMe в -C(=O)OH. Через 1 час реакционную смесь концентрируют *in vacuo*, промывают, подкисляют до ~pH 3-4 и экстрагируют этилацетатом (EtOAc). Осадок, полученный в результате добавления EtOAc, фильтруют и высушивают под вакуумом с получением продукта в виде твердого вещества, представляющего собой соединение 2.

Неограничивающие преимущества новых способов получения соединения 2

[40] В настоящем изобретении представлены дополнительные альтернативные способы получения твердой формы соединения 2 или его фармацевтически приемлемой соли, которые можно отличить от ранее раскрытых способов с помощью нескольких аспектов. Например, **T4** с карбоксибензильной (CBz) защитной группой представляет собой ключевое промежуточное соединение, которое является общим для всех ранее раскрытых способов. Стадия введения защитной группы CBz является общей для ранее раскрытых способов, в частности стадия осуществления реакции **T3** с CBz-Cl в присутствии K⁺OtBu, изображенная на схеме 2. Напротив, в способах, представленных в данном документе, опускается данная стадия реакции, заключающаяся в введении защитной группы CBz в промежуточные соединения, и больше не образуются **T4** и другие последующие соединения (например, **H35** и **H36**) в качестве промежуточных соединений. Вместо этого в описанных в данном документе способах образуется новое промежуточное соединение (например, **II** в неограничивающих иллюстративных вариантах осуществления и на схеме 7B). С химической точки зрения важно, что несмотря на то, что в данном новом способе метил-3,3-диметоксипропаноат все еще применяется для введения сложноэфирной группы -C(=O)OMe в промежуточное соединение **II**, нет потребности в применении защитной группы для предотвращения вступления в реакцию метил-3,3-диметоксипропаноата в неправильном положении в **T3**.

[41] С экономической точки зрения ключевое преимущество исключения одной или более стадий реакции состоит в том, что такой способ, особенно при получении соединения в большом масштабе, будет значительно более эффективным применительно к стоимости, времени и потреблению энергии. Более того, в некоторых вариантах осуществления нет потребности в выделении и очищении по меньшей мере одного другого промежуточного соединения, и способ может быть переведен непосредственно на следующую стадию реакции (см., например, пример 5, где нет потребности в выделении **H184**). Как отмечалось выше, соединение 2 исследуется в отношении вариантов применения в медицине. Как только лекарственное средство перейдет на более позднюю фазу клинических исследований с большими популяциями субъектов и когда лекарственное средство будет одобрено и станет доступным для широкого круга лиц, еще более явно проявятся преимущества эффективного в отношении стоимости, времени и энергии способа синтеза соединения 2.

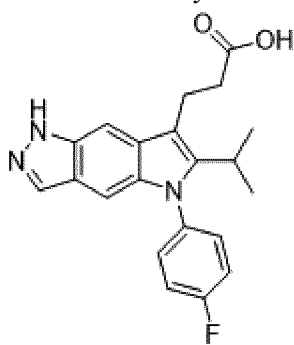
[42] Во-вторых, в некоторые варианты осуществления описанных в данном документе способов включены исходные материалы и реагенты, которые отличаются от таковых в ранее раскрытых способах. Например, в примере 5 ниже используется исходный материал, содержащий пивалоильную (Piv) защитную группу и содержащий нитрогруппу и галоген в качестве заместителей (**J1**, также называемый в данном документе **A1**). Это контрастирует с исходными материалами в ранее раскрытых способах, в которых содержатся галогеновые группы в качестве заместителей (**H2** или **H7**). Кроме того, исходный материал в примере 5 ниже вводят в реакцию с фенилбороновой кислотой в присутствии силоксана (т. е. со связью -Si-O-Si-) и катализатора на основе оксофосфетана

(см. стадию 1А схемы 7) с образованием промежуточных соединений фенилиндазоламина **K1** (также называемых в данном документе **B1**) и **H184**. В таких начальных стадиях реакции в способе, описанном в примере 5, используются реагенты и катализаторы, которые не были ранее описаны и обеспечивают получение промежуточных соединений фенилиндазоламина, которые также не присутствуют в ранее описанных способах. Последнее промежуточное соединение фенилиндазоламина **H184** в примере 5 затем вводят в реакцию с силаном на последующей стадии реакции, который представляет собой еще один класс реагентов, не описанный в соответствующей(-их) стадии(-ях) реакции ранее раскрытых способов.

[43] Альтернативные способы получения твердой формы соединения 2 или его фармацевтически приемлемой соли описаны более подробно в следующих неограничивающих иллюстративных вариантах осуществления и также прилагаемых примерах 5 и 6.

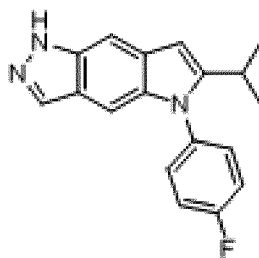
Неограничивающие иллюстративные варианты осуществления (способы для соединения 2)

1. Способ получения твердой формы соединения 2:



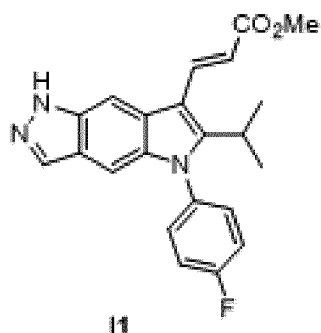
(соединение 2),

или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:



T3

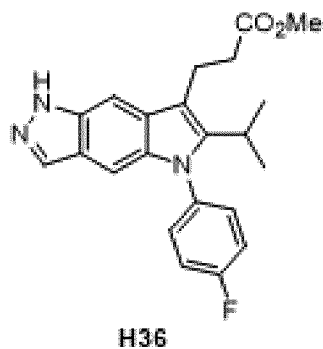
(а) осуществление реакции **T3** или его фармацевтически приемлемой соли с метил-3,3-диметоксипропаноатом с образованием



11

или его фармацевтически приемлемой соли;

(b) осуществление восстановления **II** или его фармацевтически приемлемой соли до



или его фармацевтически приемлемой соли и

(c) осуществление деэтерификации **H36** или его фармацевтически приемлемой соли с получением твердой формы соединения **2** или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1, где стадия (a) включает осуществление реакции **T3** или его фармацевтически приемлемой соли с метил-3,3-диметоксипропаноатом в присутствии сульфоновой кислоты и растворителя или системы растворителей, выбранных из дихлорметана, трифторметилбензола, 2-метилтетрагидрофурана, смеси пропан-2-он/циклопентан, смеси этилацетат/этанол и их комбинации.

3. Способ в соответствии с вариантом осуществления 2, где растворитель представляет собой дихлорметан.

4. Способ в соответствии с вариантом осуществления 2 или вариантом осуществления 3, где сульфоновая кислота выбрана из *n*-толуолсульфоновой кислоты, моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, трифлатной кислоты и их комбинации (например, выбрана из *n*-толуолсульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, трифлатной кислоты и их комбинации; *n*-толуолсульфоновой кислоты).

5. Способ в соответствии с вариантом осуществления 4, где сульфоновая кислота представляет собой моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты.

6. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5, где стадия (a) включает осуществление реакции **T3** или его фармацевтически приемлемой соли с метил-3,3-диметоксипропаноатом при температуре, составляющей приблизительно 40-50°C, и при взбалтывании.

7. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-6, где стадия (b) включает осуществление восстановления **II** или его фармацевтически приемлемой соли с помощью восстанавливающего средства, выбранного из газообразного водорода и восстанавливающего средства на основе кремния, и в присутствии палладиевого катализатора.

8. Способ в соответствии с вариантом осуществления 7, где палладиевый катализатор представляет собой катализатор, содержащий палладий на подложке из активированного угля.

9. Способ в соответствии с вариантом осуществления 7 или вариантом

осуществления 8, где восстанавливающее средство представляет собой газообразный водород.

10. Способ в соответствии с вариантом осуществления 7 или вариантом осуществления 8, где восстанавливающее средство представляет собой восстанавливающее средство на основе кремния и восстанавливающее средство на основе кремния выбрано из триэтилсилана, трихлорсилана, метилдихлорсилана, диметилхлорсилана, трифенилсилана, трис(триметилсилил)силана и их комбинации.

11. Способ в соответствии с вариантом осуществления 9, где стадия (b) включает осуществление восстановления **II** или его фармацевтически приемлемой соли с помощью газообразного водорода в присутствии тетраметилэтилендиамина и растворителя, выбранного из тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, циклопентилметилового эфира и их комбинации.

12. Способ в соответствии с вариантом осуществления 11, где растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

13. Способ в соответствии с вариантом осуществления 11 или вариантом осуществления 12, где стадия (b) включает осуществление восстановления **II** или его фармацевтически приемлемой соли с помощью газообразного водорода при уровне давления, составляющем приблизительно 1-10 бар.

14. Способ в соответствии с вариантом осуществления 10, где стадия (b) включает осуществление восстановления **II** или его фармацевтически приемлемой соли с помощью восстанавливающего средства на основе кремния в присутствии спирта, выбранного из метанола, этанола, изопропилового спирта, *трет*-бутилового спирта и их комбинации.

15. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14, где стадия (b) включает осуществление восстановления **II** или его фармацевтически приемлемой соли при приблизительно 25-35°C.

16. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-15, где стадия (c) включает осуществление деэтерификации **H36** или его фармацевтически приемлемой соли с использованием основания, выбранного из гидроксида лития, гидроксида калия, гидроксида натрия и их комбинации.

17. Способ в соответствии с вариантом осуществления 16, где основание представляет собой гидроксид калия.

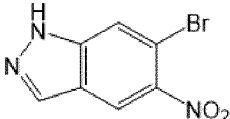
18. Способ в соответствии с вариантом осуществления 16 или вариантом осуществления 17, где стадия (c) включает осуществление деэтерификации **H36** или его фармацевтически приемлемой соли с использованием основания (например, гидроксида калия) в присутствии спирта, выбранного из метанола, этанола, изопропилового спирта, *трет*-бутилового спирта и их комбинации.

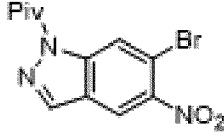
19. Способ в соответствии с вариантом осуществления 18, где спирт представляет собой этанол.

20. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-19, где стадия (c) включает осуществление деэтерификации **H36** или его фармацевтически приемлемой соли

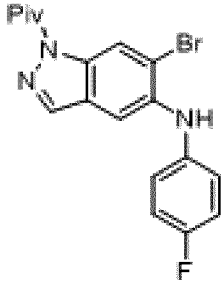
при 20-30°C.

21. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-20, где способ дополнительно включает по меньшей мере одну дополнительную стадию, выбранную из:

(a0) осуществления реакции  **J0** или его фармацевтически приемлемой

соли с пивалоилхлоридом с образованием  **J1** или его фармацевтически приемлемой соли;

(a1) осуществления реакции **J1** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-

фторфенилбороновой кислотой с образованием  **K1** или его фармацевтически приемлемой соли и

(a2) удаления защитной группы в **K1** или его фармацевтически приемлемой соли и добавления триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силана с образованием **T3** или его фармацевтически приемлемой соли.

22. Способ в соответствии с вариантом осуществления 21, где стадия (a0) включает осуществление реакции **J0** или его фармацевтически приемлемой соли с пивалоилхлоридом в присутствии основания и растворителя, выбранного из тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, циклопентилметилового эфира и их комбинации.

23. Способ в соответствии с вариантом осуществления 22, где растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

24. Способ в соответствии с вариантом осуществления 22 или вариантом осуществления 23, где основание выбрано из *трет*-бутоксид натрия, *трет*-бутоксид калия, *трет*-амилата натрия и их комбинации (например, *трет*-амилата натрия).

25. Способ в соответствии с вариантом осуществления 24, где основание представляет собой *трет*-бутоксид калия.

26. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 21-25, где стадия (a0) включает осуществление реакции **J0** или его фармацевтически приемлемой соли с пивалоилхлоридом при температуре, составляющей приблизительно 10-20°C.

27. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 21-26, где стадия (a1) включает осуществление реакции **J1** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторфенилбороновой кислотой в присутствии катализатора на основе оксида фосфетана и восстанавливающего средства.

28. Способ в соответствии с вариантом осуществления 27, где катализатор на основе оксида фосфетана представляет собой гексаметилоксософсетан.

29. Способ в соответствии с вариантом осуществления 27 или вариантом осуществления 28, где восстанавливающее средство представляет собой восстанавливающее средство на основе кремния, выбранное из триэтилсилана, трихлорсилана, метилдихлорсилана, диметилхлорсилана, трифенилсилана, трис(триметилсилил)силана, диметилсилилокси(диметил)силана и их комбинации.

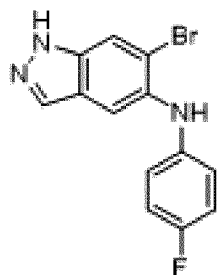
30. Способ в соответствии с вариантом осуществления 29, где восстанавливающее средство представляет собой диметилсилилокси(диметил)силан.

31. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 27-30, где стадия (a2) включает удаление защитной группы в **K1** или его фармацевтически приемлемой соли с использованием основания, выбранного из гидроксида лития, гидроксида калия, гидроксида натрия и их комбинации.

32. Способ в соответствии с вариантом осуществления 31, где основание представляет собой гидроксид калия.

33. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 27-32, где стадия (a1) включает осуществление реакции **J1** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторфенилбороновой кислотой при температуре, составляющей приблизительно 85-95°C.

34. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 27-33, где стадия (a2) включает удаление защитной группы в **K1** или его фармацевтически приемлемой соли



с образованием **H184** или его фармацевтически приемлемой соли и осуществление реакции **H184** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силаном.

35. Способ в соответствии с вариантом осуществления 34, где стадия (a2) включает осуществление реакции **H184** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силаном в присутствии катализатора на основе комплекса палладий-фосфин, йодида меди, основания и спирта.

36. Способ в соответствии с вариантом осуществления 35, где основание выбрано из гидроксида лития, гидроксида калия, гидроксида натрия и их комбинации.

37. Способ в соответствии с вариантом осуществления 36, где основание представляет собой гидроксид калия.

38. Способ в соответствии с вариантом осуществления 35, где спирт выбран из метанола, этанола, изопропилового спирта, *трет*-бутилового спирта и их комбинации.

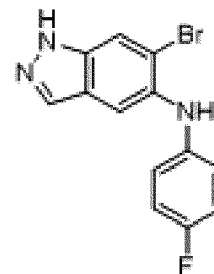
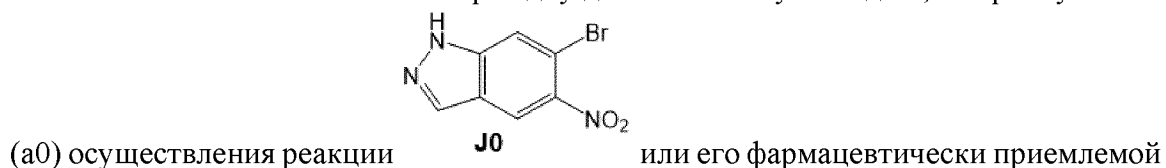
39. Способ в соответствии с вариантом осуществления 38, где спирт представляет собой изопропиловый спирт.

40. Способ в соответствии с вариантом осуществления 35, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин выбран из XPhos Pd, tBuXPhos Pd, BrettPhos Pd, tBuBrettPhos Pd и дихлорида *бис*(трифенилфосфин)Pd.

41. Способ по пункту 40, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин представляет собой дихлорид *бис*(трифенилфосфин)Pd.

42. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 34-41, где стадия (a2) включает удаление защитной группы в **K1** или его фармацевтически приемлемой соли и осуществление реакции **H184** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силаном при температуре, составляющей приблизительно 75-85°C.

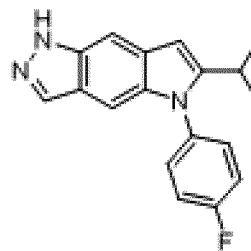
43. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-20, где способ дополнительно включает по меньшей мере одну дополнительную стадию, выбранную из:



H184

соли с 4-фторфенилбороновой кислотой с образованием или его фармацевтически приемлемой соли и

(a1) осуществления реакции **H184** или его фармацевтически приемлемой соли с



T3

триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силаном с образованием или его фармацевтически приемлемой соли.

44. Способ в соответствии с вариантом осуществления 43, где стадия (a0) включает

осуществление реакции **J0** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторфенилбороновой кислотой в присутствии катализатора, восстанавливающего средства и растворителя, выбранного из толуола, изопропанола, ксилола, метилциклогексана, цикlopентилметилового эфира, метил-трет-бутилового эфира, изопропилацетата, тетрагидрофурана, водного раствора, содержащего карбонат натрия и/или карбонат калия (например, водного раствора хлорида натрия, содержащего карбонат натрия и/или карбонат калия) и их комбинации (например, смеси изопропанол/толуол).

45. Способ в соответствии с вариантом осуществления 44, где катализатор выбран из гексаметилоксофосфетана, $(\text{MoO}_2\text{Cl}_2)\text{DMF}_2$ с PPh_3 или силаном, 4-метил-1-фенил-2,3-дигидрофосфол-1-оксида, 4-(2R,5R)-1-{2-[(2R,5R)-2,5-диэтилфосфолан-1-ил]фенил}-2,5-диэтил-1-фосфолан-1-она и 1-(адамантан-1-илфосфоросо)адамантана.

46. Способ в соответствии с вариантом осуществления 44 или 45, где катализатор представляет собой катализатор на основе оксида фосфетана.

47. Способ в соответствии с вариантом осуществления 46, где катализатор на основе оксида фосфетана представляет собой гексаметилоксофосфетан.

48. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 44-47, где растворитель выбран из толуола, цикlopентилметилового эфира, изопропилацетата, тетрагидрофурана и их комбинации.

49. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 44-48, где растворитель представляет собой толуол.

50. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 44-49, где восстанавливающее средство выбрано из триэтилсилана, трихлорсилана, полиметилсилана, метилдихлорсилана, диметилхлорсилана, фенилсилана, трифенилсилана, трифенилфосфина, оксида трифенилфосфина, трис(триметилсилил)силана, диметилсилилокси(диметил)силана и их комбинации.

51. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 44-50, где восстанавливающее средство выбрано из полиметилсилана, фенилсилана, трифенилфосфина, оксида трифенилфосфина, диметилсилилокси(диметил)силана и их комбинации.

52. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 44-49, где восстанавливающее средство представляет собой восстанавливающее средство на основе кремния, выбранное из триэтилсилана, трихлорсилана, метилдихлорсилана, диметилхлорсилана, трифенилсилана, трис(триметилсилил)силана, диметилсилилокси(диметил)силана и их комбинации.

53. Способ в соответствии с вариантом осуществления 52, где восстанавливающее средство представляет собой диметилсилилокси(диметил)силан.

54. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 43-53, где стадия (a0) включает осуществление реакции **J0** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторфенилбороновой кислотой при температуре, составляющей приблизительно 85-105°C (например, приблизительно 90-100°C).

55. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 43-54, где стадия (a0) дополнительно включает охлаждение реакционной смеси и добавление водной смеси, содержащей основание.

56. Способ в соответствии с вариантом осуществления 55, где основание представляет собой гидроксид натрия, гидроксид калия или водный раствор карбоната калия.

57. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 43-56, где стадия (a1) включает осуществление реакции **H184** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силаном в присутствии катализатора на основе комплекса палладий-фосфин, йодида меди, основания и спирта.

58. Способ в соответствии с вариантом осуществления 57, где основание выбрано из гидроксида лития, гидроксида калия, гидроксида натрия и их комбинации.

59. Способ в соответствии с вариантом осуществления 58, где основание представляет собой гидроксид калия.

60. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 43-59, где спирт выбран из метанола, этанола, изопропилового спирта, *трет*-бутилового спирта и их комбинации.

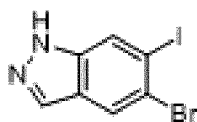
61. Способ в соответствии с вариантом осуществления 60, где спирт представляет собой изопропиловый спирт.

62. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 43-61, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин выбран из XPhos Pd, tBuXPhos Pd, BrettPhos Pd, tBuBrettPhos Pd и дихлорида *бис*(трифенилфосфин)Pd.

63. Способ по пункту 62, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин представляет собой дихлорид *бис*(трифенилфосфин)Pd.

64. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 43-63, где на стадии (a1) осуществляется реакция **H184** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силаном при температуре, составляющей приблизительно 70-85°C (например, 75-80°C).

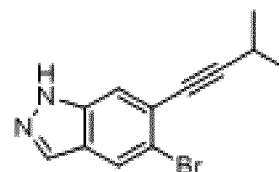
65. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-20, где способ дополнительно включает по меньшей мере одну дополнительную стадию, выбранную из:



H7

(a1') осуществления реакции
соли с

или его фармацевтически приемлемой



H8

триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силаном с образованием

или

его фармацевтически приемлемой соли и

(a2') осуществления реакции **H8** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторанилином с образованием **T3** или его фармацевтически приемлемой соли.

66. Способ в соответствии с вариантом осуществления 65, где стадия (a1') включает осуществление реакции **H7** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силаном в присутствии катализатора на основе комплекса палладий-фосфин, йодида меди, основания и спирта.

67. Способ в соответствии с вариантом осуществления 66, где основание выбрано из гидроксида лития, гидроксида калия, гидроксида натрия и их комбинации.

68. Способ в соответствии с вариантом осуществления 67, где основание представляет собой гидроксид калия.

69. Способ в соответствии с вариантом осуществления 66, где спирт выбран из метанола, этанола, изопропилового спирта, *трет*-бутилового спирта и их комбинации.

70. Способ в соответствии с вариантом осуществления 69, где спирт представляет собой этанол.

71. Способ в соответствии с вариантом осуществления 66, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин выбран из XPhos Pd, tBuXPhos Pd, BrettPhos Pd, tBuBrettPhos Pd и дихлорида *бис*(трифенилфосфин)Pd.

72. Способ в соответствии с вариантом осуществления 71, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин представляет собой дихлорид *бис*(трифенилфосфин)Pd.

73. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 66-72, где стадия (a1') включает осуществление реакции **H7** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силаном при температуре, составляющей приблизительно 70-80°C.

74. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 66-73, где стадия (a2') включает осуществление реакции **H8** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторанилином в присутствии катализатора на основе комплекса палладий-фосфин, йодида меди, основания и спирта.

75. Способ в соответствии с вариантом осуществления 74, где основание выбрано из *трет*-бутоксид натрия, *трет*-бутоксид калия, *трет*-амилата натрия и их комбинации.

76. Способ в соответствии с вариантом осуществления 75, где основание представляет собой *трет*-бутоксид натрия.

77. Способ в соответствии с вариантом осуществления 74, где спирт выбран из метанола, этанола, изопропилового спирта, *трет*-бутилового спирта и их комбинации.

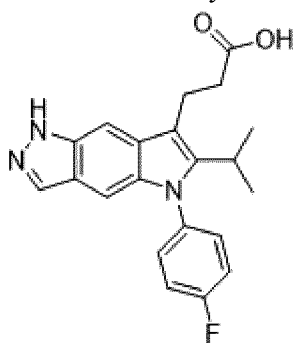
78. Способ в соответствии с вариантом осуществления 77, где спирт представляет собой этанол.

79. Способ в соответствии с вариантом осуществления 74, где катализатор на основе комплекса палладий-фосфин выбран из XPhos Pd, tBuXPhos Pd, BrettPhos Pd, tBuBrettPhos Pd и дихлорида *бис*(трифенилфосфин)Pd.

80. Способ в соответствии с вариантом осуществления 79, где катализатор на основе

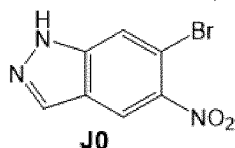
комплекса палладий-фосфин представляет собой tBuXPhos Pd.

81. Способ получения твердой формы соединения 2:



(соединение 2),

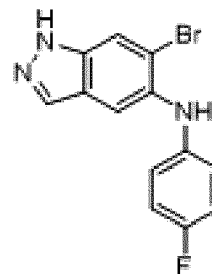
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:



J0

(a0) осуществление реакции

или его фармацевтически приемлемой

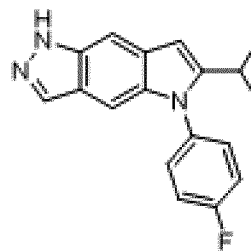


H184

соли с 4-фторфенилбороновой кислотой с образованием
фармацевтически приемлемой соли и

или его

(a1) осуществление реакции **H184** или его фармацевтически приемлемой соли с

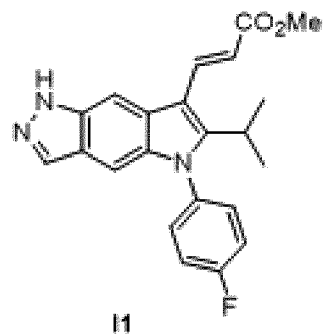


T3

триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силаном с образованием
фармацевтически приемлемой соли;

или его

(a) осуществление реакции **T3** или его фармацевтически приемлемой соли с метил-

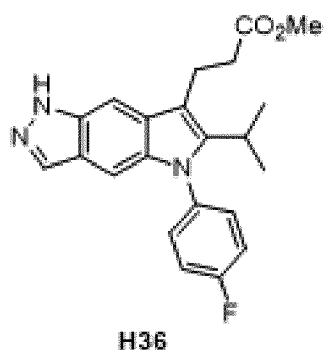


3,3-диметоксипропаноатом с образованием

или его

фармацевтически приемлемой соли;

(b) осуществление восстановления **11** или его фармацевтически приемлемой соли до

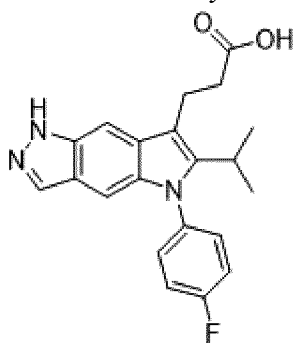


или его фармацевтически приемлемой соли и

(c) осуществление деэтерификации **H36** или его фармацевтически приемлемой соли с получением твердой формы соединения **2** или его фармацевтически приемлемой соли.

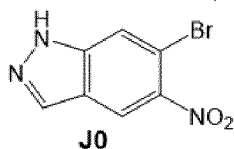
82. Способ в соответствии с вариантом осуществления 81, где способ может быть дополнительно определен реагентами и условиями, изложенными в любом из вариантов осуществления 2-80.

83. Способ получения твердой формы соединения **2**:



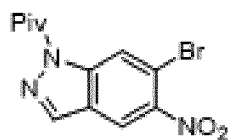
(соединение **2**),

или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:



(a0) осуществление реакции

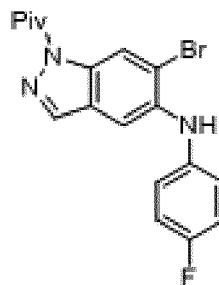
или его фармацевтически приемлемой

**J1**

соли с пивалоилхлоридом с образованием

или его фармацевтически приемлемой соли;

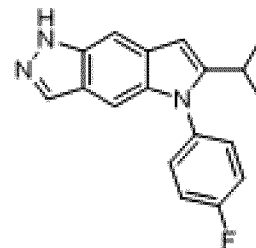
(a1) осуществление реакции **J1** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-

**K1**

фторфенилбороновой кислотой с образованием

или его фармацевтически приемлемой соли;

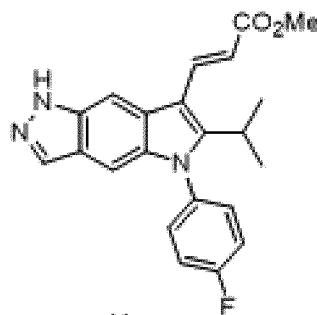
(a2) удаление защитной группы в **K1** или его фармацевтически приемлемой соли и

**T3**

добавление триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силана с образованием

или его фармацевтически приемлемой соли;

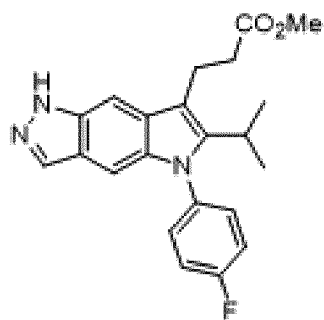
(a) осуществление реакции **T3** или его фармацевтически приемлемой соли с метил-

**I1**

3,3-диметоксипропаноатом с образованием

или его фармацевтически приемлемой соли;

(b) осуществление восстановления **I1** или его фармацевтически приемлемой соли до

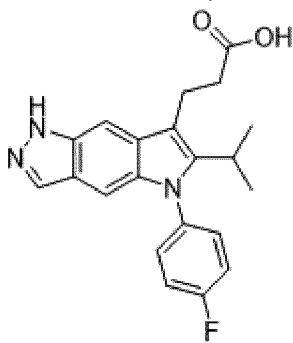
**H36**

или его фармацевтически приемлемой соли и

(с) осуществление деэтерификации **H36** или его фармацевтически приемлемой соли с получением твердой формы соединения 2 или его фармацевтически приемлемой соли.

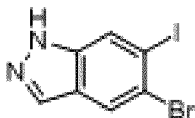
84. Способ в соответствии с вариантом осуществления 83, где способ может быть дополнительно определен реагентами и условиями, изложенными в любом из вариантов осуществления 2-80.

85. Способ получения твердой формы соединения 2:

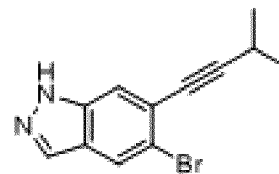


(соединение 2),

или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

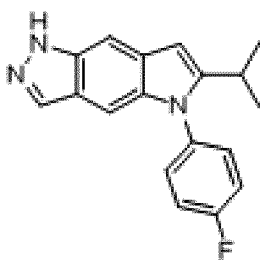
**H7**

(a1') осуществление реакции или его фармацевтически приемлемой соли с

**H8**

триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силаном с образованием или его фармацевтически приемлемой соли;

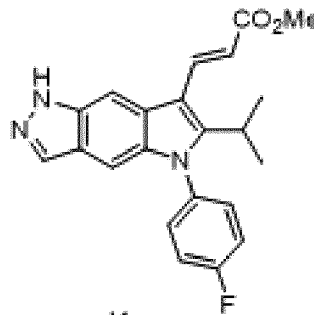
(a2') осуществление реакции **H8** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-

**T3**

фторанилином с образованием
соли;

или его фармацевтически приемлемой

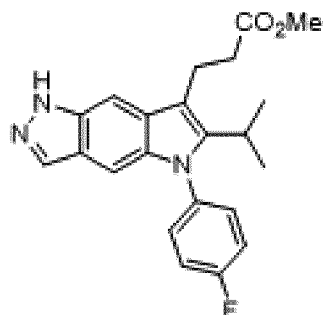
(a) осуществление реакции **T3** или его фармацевтически приемлемой соли с метил-

**I1**

3,3-диметоксипропаноатом с образованием
фармацевтически приемлемой соли;

или его

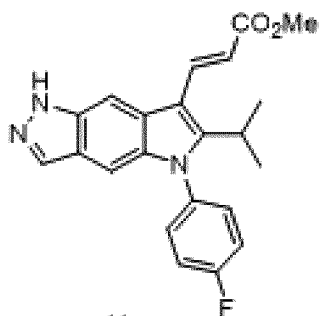
(b) осуществление восстановления **I1** или его фармацевтически приемлемой соли до

**H36**

или его фармацевтически приемлемой соли и

(c) осуществление дезтерификации **H36** или его фармацевтически приемлемой соли
с получением твердой формы соединения 2 или его фармацевтически приемлемой соли.

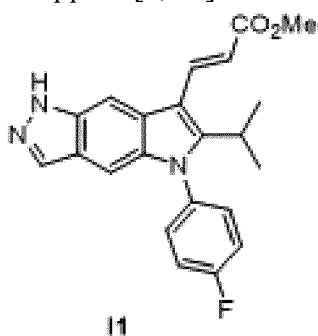
86. Способ в соответствии с вариантом осуществления 85, где способ может быть
дополнительно определен реагентами и условиями, изложенными в любом из вариантов
осуществления 2-80.

**I1**

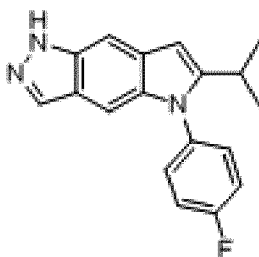
87. Соединение

или его фармацевтически приемлемая соль.

88. Способ получения метил-(*E*)-3-(5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1,5-дигидропирроло[2,3-*f*]индазол-7-ил)акрилата (**II**):

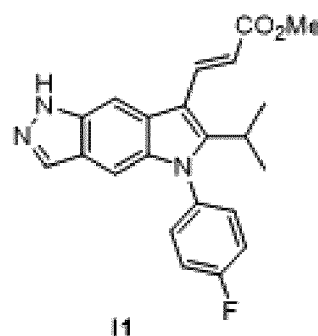


или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:



осуществление реакции

или его фармацевтически приемлемой



соли с метил-3,3-диметоксипропаноатом с образованием фармацевтически приемлемой соли.

или его

89. Способ в соответствии с вариантом осуществления 88, включающий осуществление реакции **T3** или его фармацевтически приемлемой соли с метил-3,3-диметоксипропаноатом в присутствии сульфоновой кислоты и растворителя или системы растворителей, выбранных из дихлорметана, трифторметилбензола, 2-метилтетрагидрофурана, смеси пропан-2-он/циклопентан, смеси этилацетат/этанол и их комбинации.

90. Способ в соответствии с вариантом осуществления 89, где растворитель представляет собой дихлорметан.

91. Способ в соответствии с вариантом осуществления 89 или вариантом осуществления 90, где сульфоновая кислота выбрана из *n*-толуолсульфоновой кислоты, моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, трифлатной кислоты и их комбинации (например, выбрана из *n*-толуолсульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, трифлатной кислоты и их комбинации; *n*-толуолсульфоновой кислоты).

92. Способ в соответствии с вариантом осуществления 91, где сульфоновая кислота представляет собой моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты.

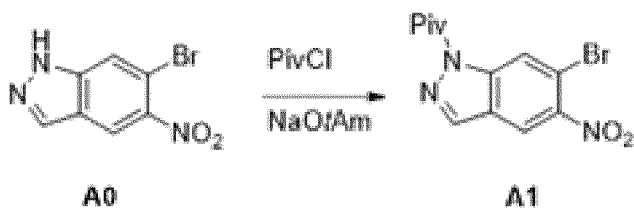
93. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 88-92, включающий осуществление реакции **T3** или его фармацевтически приемлемой соли с метил-3,3-диметоксипропаноатом при температуре, составляющей приблизительно 40-50°C, и при взбалтывании.

Пример 1. Крупномасштабный синтез соединения 1

[44] На схеме 3С изображен крупномасштабный синтез соединения 1, в котором в качестве исходного материала используется 1-(6-бром-5-нитро-1H-индазол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (**A1**). В данном способе предполагают получение твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем по меньшей мере приблизительно 100 кг. На схеме 3А изображено получение исходного материала **A1**. На схеме 3В изображено получение **D1**, которое вводят в реакцию с **B1** на стадии 2 схемы 3С с образованием **C58B**. На схеме 3В' изображен альтернативный способ получения **D1**.

Получение 1-(6-бром-5-нитро-1H-индазол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-она (**A1**)

Схема 3А



[45] К **A0** (3,1 кг, 11,9 моль), который является коммерчески доступным, в THF (35 л) при -26°C, добавляли *трет*-амилат натрия (33,4 вес. % раствор в THF, 4,55 кг, 13,8 моль) на протяжении 15 минут и смесь прополаскивали с помощью THF (300 мл). Смесь повторно охлаждали до -26°C на протяжении 15 минут и затем добавляли пивалоилхлорид (Piv-Cl) (1,75 кг, 14,5 моль) на протяжении 4 минут. Смесь промывали с помощью THF (300 мл). Смесь нагревали до 15°C на протяжении 55 минут и выдерживали в течение 30 минут. Добавляли раствор бикарбоната натрия (150 г) в воде (2 л) с последующим добавлением дополнительного количества воды (9 л). Полученную двухфазную взвесь концентрировали под вакуумом до объема ~25 л, затем разбавляли метанолом (11,2 л). Взвесь нагревали до 40°C в течение 30 минут, разбавляли водой (11,3 л) на протяжении 30 минут и затем охлаждали до комнатной температуры. Второй цикл из 3,1 кг **A0** проводили подобным образом. Две взвеси объединяли, фильтровали и промывали с помощью смеси метанол:вода 1:1 (20 л). Твердые вещества высушивали с помощью нагретого азота с получением **A1** (7,69 кг, 23,6 моль, 99%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

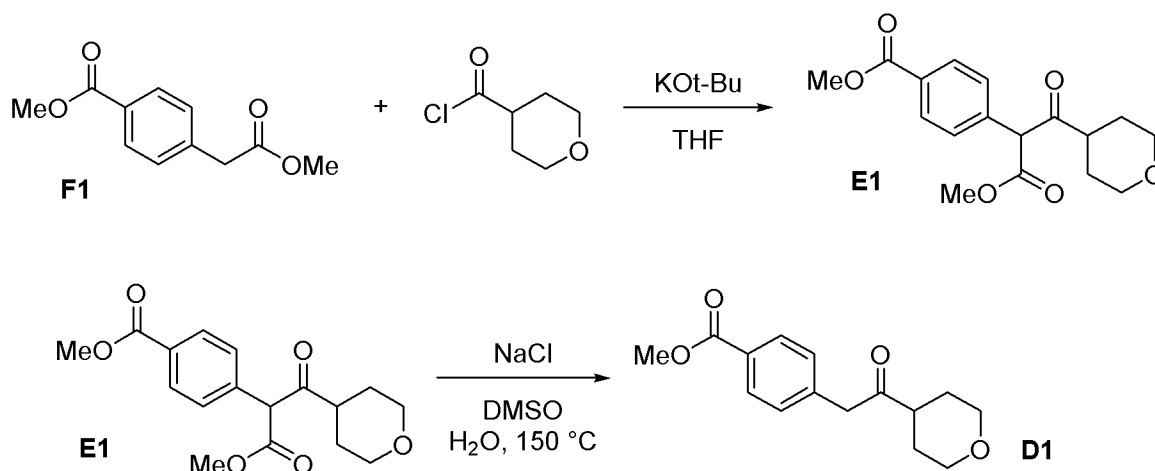
[46] В качестве альтернативы к **A0** (43,0 кг, 1,0 экв.), который является коммерчески доступным, в THF (382,7 кг) при -5-5°C добавляли *трет*-бутоксид калия (23,9 кг) на протяжении 2 часов. Затем добавляли пивалоилхлорид (Piv-Cl) (25,7 кг) при -5-5°C на протяжении 2 часов. Смесь перемешивали в течение 1 часа при -5-5°C. Добавляли воду (215

кг) при 0-10°C на протяжении одного часа и смесь перемешивали в течение дополнительного часа. Твердые вещества фильтровали и осадок на фильтре прополаскивали с помощью THF (38,3 кг). Влажный продукт суспендировали в THF (76,5 кг) и воде (301,0 кг) при 50-60°C и перемешивали в течение 1-2 часов. Смесь охлаждали до 10-20°C и перемешивали в течение дополнительных 2-4 часов. Твердое вещество фильтровали и влажный осадок прополаскивали с помощью THF (38,3 кг). Влажный осадок высушивали с помощью нагретого азота с получением **A1** в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (46 кг, выход 79,45%).

[47] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,63 (d, *J*=0,4 Гц, 1H), 8,36 (d, *J*=1,0 Гц, 1H), 8,07 (dd, *J*=1,1, 0,4 Гц, 1H).

Получение метил-4-(2-оксо-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)бензоата (**D1**)

Схема 3В



[48] В реактор загружали метил-4-(2-метокси-2-оксоэтил)бензоат (**F1**) (500 мг, 2,401 ммоль, 1 эквив.), который является коммерчески доступным, и тетрагидрофуран (4,0 мл, 8 об.) с последующим добавлением *трет*-бутоксид калия (2,8 мл, 1,0 М, 1,2 эквив.) при температуре окружающей среды. Полученную взвесь переносили в раствор оксан-4-карбонилхлорида (0,59 мл, 2 эквив.) и тетрагидрофурана (1,0 мл, 1 об.). Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (5,0 мл, 10 об.) и экстрагировали этилацетатом (5,0 мл, 10 об.) три раза. Объединенные органические вещества промывали с помощью 50% насыщенного водного раствора хлорида натрия (10,0 мл, 20 об.), затем высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением метил-4-(1-метокси-1,3-диоксо-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропан-2-ил)бензоата (**E1**).

[49] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,42 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 4,95 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,40-3,27 (m, 2H), 3,14 (td, *J*=12,1, 2,0 Гц, 2H), 2,69 (tt, *J*=11,1, 4,1 Гц, 1H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 2H).

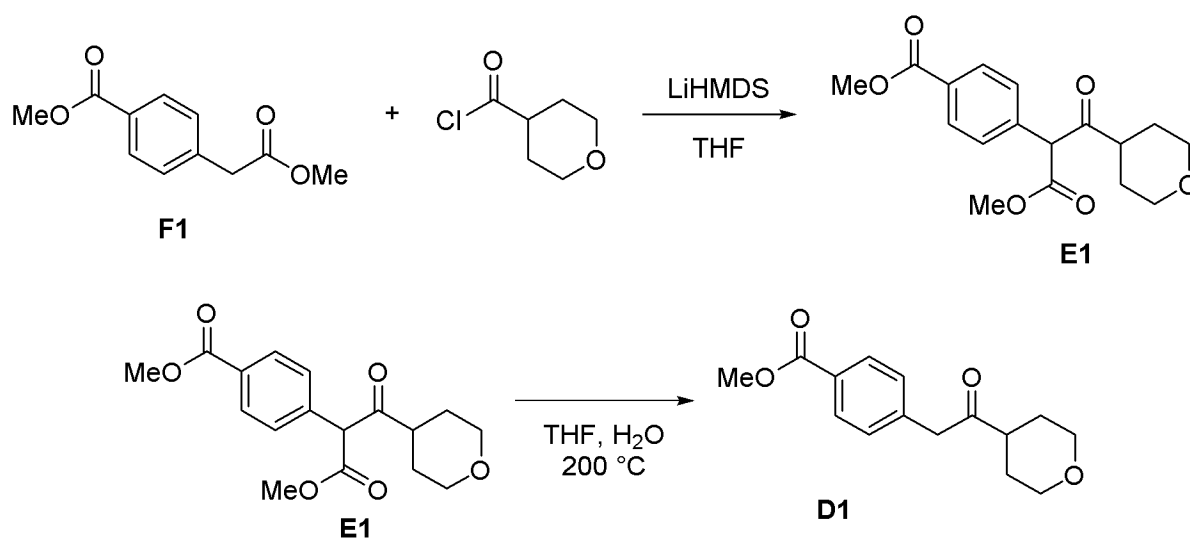
[50] Далее в реактор загружали метил-4-(1-метокси-1,3-диоксо-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропан-2-ил)бензоат (**E1**) (489 мг, 1,528 ммоль, 1 эквив.), диметилсульфоксид (4,9 мл, 10 об.) и водный раствор хлорида натрия (0,68 мл, 4,5 М, 2,0 эквив.). Реакционную

смесь нагревали до 150°C в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (4,9 мл, 10 об.) и экстрагировали этилацетатом (4,9 мл, 10 об.) три раза. Объединенные органические вещества высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением метил-4-(2-оксо-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)бензоата (**D1**).

[51] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,00 (d, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,26 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 3,99 (dt, *J*=11,5, 3,5 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,73-2,61 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 4H).

Альтернативное получение метил-4-(2-оксо-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)бензоата (**D1**)

Схема 3В'



[52] В раствор метил-4-(2-метокси-2-оксоэтил)бензоата (**F1**) (5,0 г, 24,01 ммоль) в THF (10,0 мл) при 0°C добавляли LiHMDS (48,0 мл, 1,0 М, 48,03 ммоль). В отдельном сосуде получали раствор оксан-4-карбонилхлорида (5,9 мл, 48,03 ммоль) в THF (30,0 мл). Оба раствора одновременно добавляли на протяжении 2 часов в пустой реактор при 0°C. После завершения добавления обоих растворов реагентов смесь разбавляли водой (50 мл) и раствором HCl (2,0 М) до pH 4 при 0°C, затем экстрагировали с помощью MTBE (50 мл) три раза. Объединенные органические фазы промывали дважды с помощью раствора HCl (1,0 М, 50 мл), затем дважды водой (50 мл), высушивали с помощью Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением метил-4-(1-метокси-1,3-диоксо-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропан-2-ил)бензоата (**E1**).

[53] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,42 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 4,95 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,40-3,27 (m, 2H), 3,14 (td, *J*=12,1, 2,0 Гц, 2H), 2,69 (tt, *J*=11,1, 4,1 Гц, 1H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 2H).

[54] Раствор метил-4-(1-метокси-1,3-диоксо-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропан-2-ил)бензоата (400 мг, 1,25 ммоль) в THF (2,8 мл) и воде (1,75 мл) герметично закрывали и нагревали до 200°C в микроволновом реакторе в течение 10 минут. Затем смесь охлаждали

до комнатной температуры, разбавляли водой (4,0 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (4,0 мл) три раза. Объединенные органические вещества высушивали с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением метил-4-(2-оксо-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)бензоата (**D1**).

[55] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,00 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,26 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,99 (dt, $J=11,5, 3,5$ Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,73-2,61 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 4H).

Альтернативное сокращенное получение метил-4-(2-оксо-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)бензоата (D1)

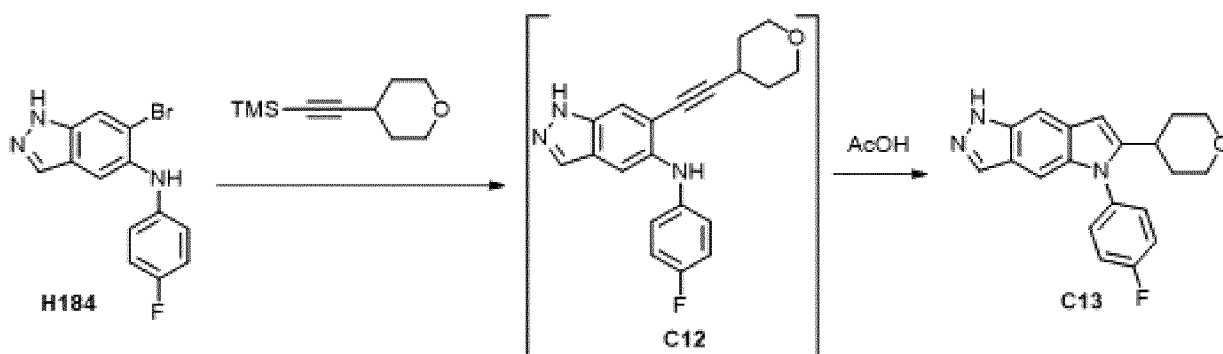
[56] Раствор оксан-4-карбонилхлорида (1249,3 г, 8,4 моль) в THF (4690,0 мл) медленно добавляли в раствор метил-4-(2-метокси-2-оксоэтил)бензоата (**F1**) (1167,0 г, 5,6 моль) в THF (5600,0 мл) при 5°C. Реакционную смесь и LiHMDS (11,2 л, 1,0 М раствор в THF) вводили с применением двух насосов-форсунок, смешивали в Т-образном смесителе и затем обеспечивали перетекание в реактор спирального типа, охлажденный до 10°C. Обеспечивали вытекание реакционной смеси в раствор HCl (5250,0 мл, 4,5 М) и охлаждали до 15°C. Органическую фазу отделяли и затем обеспечивали перетекание в реактор спирального типа, нагретый до 180°C. Вытекающую смесь охлаждали до 20°C, затем концентрировали *in vacuo*. Концентрат разбавляли водой (1750,0 мл), затем концентрировали. Полученный концентрат разбавляли с помощью MeOH (1750,0 мл) и перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали и осадок на фильтре ресуспендировали в MeOH (3500,0 мл) и перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали. Влажный осадок промывали с помощью MeOH (2335,0 мл), затем высушивали при 45°C с получением метил-4-(2-оксо-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)бензоата (**D1**) (1167,0 г, 86%).

[57] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,00 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,26 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,99 (dt, $J=11,5, 3,5$ Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,73-2,61 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 4H).

Пример 2. Альтернативное получение соединения 1 и промежуточного соединения C13

[58] Промежуточное соединение, представляющее собой 1-(6-бром-5-((4-фторфенил)амино)-1Н-индазол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (**B1**), описанный в примере 1, можно применять в качестве исходного материала для получения **C13**. Как изображено на схемах 1В - 1С, **C13** представляет собой ключевое промежуточное соединение в синтезе соединения 1. Соответственно, в настоящем изобретении представлены альтернативные пути получения соединения 1 и **C13**, где в качестве исходного материала применяют **H184**, как изображено на схеме 4 ниже и описано следующим образом.

Схема 4



[59] В реактор загружали 6-бром-N-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-амин (6,3 г, 20,579 ммоль, 1 эквив.), 99,9% йодид меди (0,274 г, 1,441 ммоль, 0,07 эквив.) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,144 г, 0,206 ммоль, 0,01 эквив.). В реакционную смесь загружали 2-пропанол (50,4 мл, 0,408 М, 8 об.) и начинали перемешивание. Систему вакуумировали и продували азотом три раза. Добавляли гидроксид калия (2,887 г, 7,216 мл, 40 вес./об. % раствор, 51,448 ммоль, 2,5 эквив.) с последующим добавлением триметил((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)силана (4,878 г, 26,753 ммоль, 1,3 эквив.). Систему вакуумировали и продували азотом три раза. Реакционную смесь нагревали до 75-80°C. После завершения реакции в смесь загружали уксусную кислоту (5,87 г, 5,596 мл, 1,049 г/мл, 97,752 ммоль, 4,75 эквив.) и продолжали перемешивание при 75-80°C. После завершения реакции, что было оценено с помощью HPLC, смесь охлаждали до 50°C и медленно добавляли воду (50,4 мл, 0,408 М, 8 об.). Реакционную смесь охлаждали до 23°C. Твердые вещества собирали путем фильтрации и влажный осадок промывали водой. Материал высушивали под вакуумом при 55°C. Выделяли 5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол с выходом 94%.

[60] Неограничивающие примеры альтернативных реагентов и растворителей, которые можно применять при превращении **B1** в **C13**, представляют собой следующие:

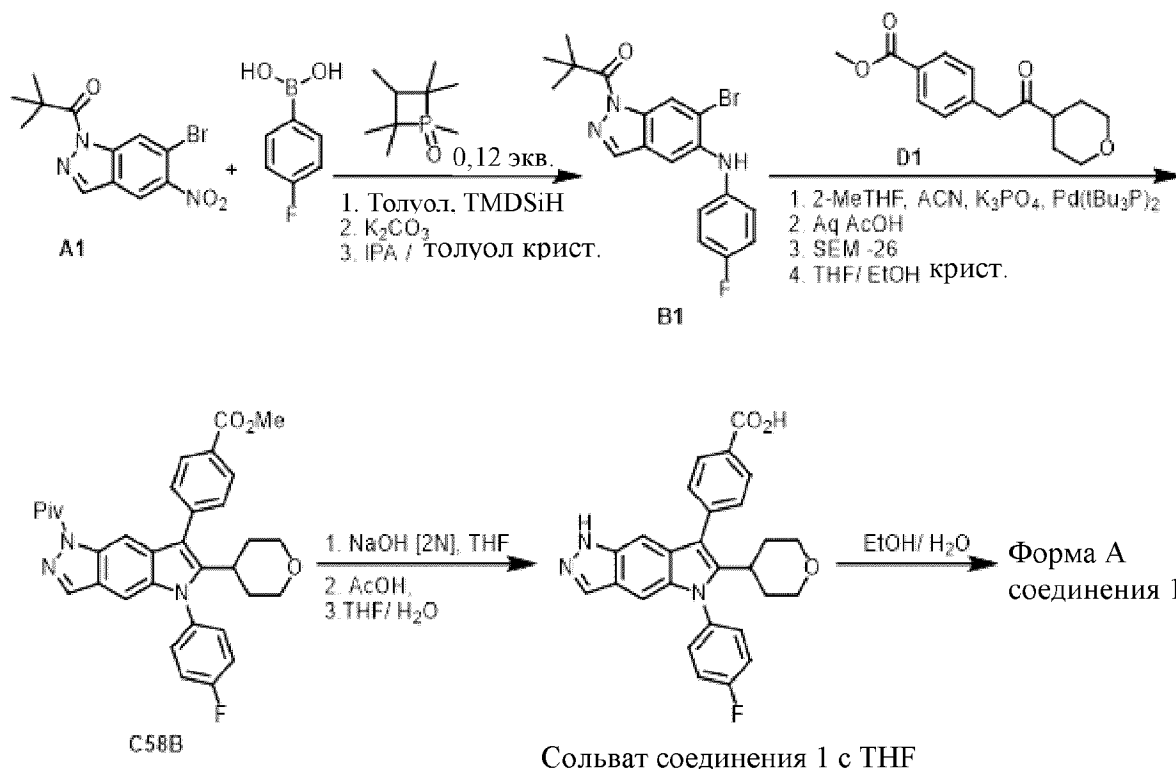
растворители: другие спиртовые растворители, такие как 1-бутанол, этанол и т. п.;
основание: NaOH.

[61] Последующие стадии реакции получения соединения 1 изображены на схемах 1В и 1С и также описаны в международной заявке на патент № PCT/US2020/032832, опубликованной как публикация международной заявки на патент № WO 2020/247160.

Пример 3. Альтернативное получение соединения 1

[62] На схеме 5 изображен альтернативный крупномасштабный синтез соединения 1, в котором в качестве исходного материала используется 1-(6-бром-5-нитро-1H-индазол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (**A1**).

Схема 5



Стадия 1. Синтез 1-(6-бром-5-((4-фторфенил)амино)-1H-индазол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-она (B1)

[63] 1-(6-Бром-5-нитро-1H-индазол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (A1) (0,4 кг, 1,206 моль, 1,0 эквив., ключевой компонент реакции) и 4-фторфенилбороновую кислоту (0,186 кг, 1,326 моль, 1,1 эквив.) загружали в реактор. В реактор добавляли 1-оксид 1,2,2,3,4,4-гексаметилфосфетана (0,026 кг, 0,151 моль, 0,125 эквив.) с последующим добавлением толуола (4000 л, 10 об.). Реакционную смесь взбалтывали. 1,1,3,3-Тетраметилдисилоксан (0,324 кг, 0,426 л, 2,411 моль, 2,0 эквив.) загружали в реактор и реакционную смесь нагревали до 100°C. Когда реакция достигала завершения, что было оценено с помощью HPLC, реактор охлаждали до 25°C и загружали IPA (7 об., 2,8 л). Раствор фильтровали через слой целита (0,110 кг), реактор прополаскивали с помощью IPA (3 об., 1,2 л) и промывочную жидкость по каплям выливали на осадок на целите. Фильтрат нагревали до 35°C, затем в реактор загружали водный раствор карбоната калия (1,0 М, 2,4 л, 6 об.). Смесь перемешивали в течение 30 минут. Затем перемешивание останавливали и обеспечивали осаждение фаз в течение 30 минут. Нижнюю водную фазу сливали. Верхнюю органическую фазу перегоняли под вакуумом до 8 объемов. В реактор загружали IPA (4 л, 10 об.) и снова перегоняли до 8 объемов. IPA (1,6 л, 4 об.) загружали в реактор (в общем 12 об.). Реактор нагревали до внутренней температуры, составляющей 78°C, и перемешивали при 78°C в течение не менее 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 0°C на протяжении 6 часов, затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа перед фильтрацией. Влажный осадок прополаскивали с помощью IPA (0,8 л, 2 об.) и высушивали в вакуумной

печи при 45°C с выпуском азота. Продукт, 1-(6-бром-5-((4-фторфенил)амино)-1H-индазол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (**B1**), представлял собой твердое вещество от грязно-белого до бежевого цвета (выход приблизительно 75%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,76 (d, *J*=0,9 Гц, 1H), 7,87 (d, *J*=0,9 Гц, 1H), 7,24 (d, *J*=5,9 Гц, 2H), 7,18-6,97 (m, 4H), 5,97 (s, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,43 (d, *J*=0,8 Гц, 1H).

[64] Неограничивающие примеры альтернативных реагентов и растворителей, которые можно применять при превращении **A1** в **B1**, представляют собой следующие:

растворители: CPME, IPAc, THF;

восстанавливающее средство: фенилсилан, полиметилсилан, PPh₃; PPh₃O;

катализатор: (MoO₂Cl₂)DMF₂ с PPh₃ или силаном; 1-оксид 4-метил-1-фенил-2,3-дигидрофосфола, 4-(2R,5R)-1-{2-[(2R,5R)-2,5-диэтилфосфола-1-ил]фенил}-2,5-диэтил-1-фосфола-1-он, 1-(адамантан-1-илфосфоросо)адамантан.

*Стадия 2. Синтез метил-4-(5-(4-фторфенил)-1-тивалоил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидротирроло[2,3-*f*]индазол-7-ил)бензоата (C58B)*

[65] Раствор 2-МеТНФ (100 мл, 10 об.) и АСН (10 мл, 1 об.) дегазировали и продували азотом 3 раза. В реактор добавляли 1-(6-бром-5-((4-фторфенил)амино)-1H-индазол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (**B1**) (10 г, 25,63 ммоль, 1 эквив., ключевой компонент реакции). В реактор добавляли метил-4-(2-оксо-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)бензоат (7,4 г, 28,19 ммоль, 1,1 эквив.) с последующим добавлением безводного К₃РО₄ (6,53 г, 30,750 ммоль, 1,2 эквив.). В реактор добавляли растворитель, представлявший собой смесь 2-МеТНФ/АСН, и реакционную смесь взбалтывали. Раствор дегазировали и продували азотом 3 раза. В реактор добавляли бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0) (9,82 г, 19,22 ммоль, 0,075 эквив.) при 20-25°C. Раствор дегазировали и продували азотом 3 раза. Реакционную смесь нагревали до 50-55°C. Как только реакция достигала завершения, что было оценено с помощью HPLC, реактор охлаждали до 20°C и загружали уксусную кислоту (4,63 г, 4,4 мл, 77,1 ммоль, 3 эквив.) при 20-25°C. Загружали в реактор воду (500 мл, 5 об.) с последующей загрузкой 2-МеТНФ (150 мл, 15 об.). Смесь перемешивали в течение 30 минут и затем обеспечивали разделение фаз. Нижний водный слой удаляли и добавляли воду (500 мл, 5 об.). Смесь перемешивали в течение 15 минут и обеспечивали разделение фаз. Нижний водный слой удаляли и не использовали. Раствор органических веществ перегоняли при пониженном давлении и добавляли 2-МеТНФ с получением объема, равного 25. SEM 26 (20 вес. %, 2 г) загружали в реактор, который нагревали до внутренней температуры, составляющей 40-45°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов и затем фильтровали. Реактор промывали с помощью 2-МеТНФ (20 мл, 2 об.) и промывочную жидкость по каплям выливали на фильтр. Фильтрат перегоняли и растворитель меняли на ТНФ. Добавляли ТНФ с наполнением до 8-9 объемов в реакторе. Содержимое реактора нагревали до 60-65°C с получением раствора. Реактор охлаждали до 50°C на протяжении 1 часа и содержимое перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Загружали EtOH (180 мл, 18 об.) на протяжении 3 часов. Реактор охлаждали до внутренней температуры, составляющей 10°C, на протяжении 8 часов. Взвесь перемешивали в течение не менее 1

часа при 10°C. Смесь фильтровали. Реактор дважды прополаскивали с помощью EtOH (20 мл, 2 об.) и промывочную жидкость по каплям выливали на влажный осадок. Влажный осадок высушивали в вакуумной печи, настроенной на 65°C, и высушивали в течение 16 часов. Продукт, представлявший собой метил-4-(5-(4-фторфенил)-1-пивалоил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-*f*]индазол-7-ил)бензоат (**C58B**), выделяли в виде грязно-белого твердого вещества (выход приблизительно 68%).

[66] Неограничивающие примеры альтернативных реагентов и растворителей, которые можно применять при превращении **B1** в **C58B**, представляют собой следующие:

растворители: MeTHF, THF, толуол, CPME, DMF, ACN, пропионитрил, THF/ACN; MeTHF/ACN, THF/пропионитрил; MeTHF/пропионитрил;

основание: K₂HPO₄, K₂H₂PO₄, K₂CO₃, Cs₂CO₃;

лиганд Pd: XPhos, Brett Phos; 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-1-(2-метоксифенил)-1*H*-пиррол; cataC_Xium.

Стадия 3А. Синтез формы А соединения 1

[67] В реактор добавляли метил-4-(5-(4-фторфенил)-1-пивалоил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-*f*]индазол-7-ил)бензоат (25,1 г, 45,337 ммоль, 1 эквив., ключевой компонент реакции) (**C58B**) и THF (326,3 мл, 13 об.). Гидроксид натрия [2 н. раствор] (5,44 г, 68,0 мл, 136,01 ммоль, 3 эквив.) добавляли в реактор, который нагревали до 58°C. После завершения реакции, что было оценено с помощью HPLC, реактор охлаждали до 20°C. В реактор загружали воду (75,3 мл, 3 об.), уксусную кислоту (10,89 г, 10,38 мл, 181,35 ммоль, 4 эквив.) и 2-MeTHF (251 мл, 10 об.) и перемешивали в течение не менее 30 минут. Перемешивание останавливали и обеспечивали разделение слоев. Добавляли воду (75,3 мл, 3 об.) в органический слой и экстрагировали. Обеспечивали разделение слоев и добавляли водный 6,5 вес. % раствор хлорида натрия (NaCl 8,2 г, 0,14 ммоль, 3,1 эквив.) в воде (0,120 л, 4,7 об.) в органический слой. Реакционную смесь перемешивали в течение не менее 30 минут, затем взбалтывание останавливали и обеспечивали разделение слоев. Органический слой перегоняли до 2-3 объемов. В реактор добавляли EtOH (0,176 мл, 7 об.) и продолжали перегонку. Добавляли EtOH (0,150 л, 6 об.) и воду (25,1 мл, 1 об.) и взвесь перегоняли до 2-3 объемов. В реактор добавляли EtOH (0,150 л, 6 об.) и воду (25,1 мл, 1 об.) и продолжали перегонку до 3 объемов. В реактор добавляли EtOH (0,150 л, 6 об.) и воду (25,1 мл, 1 об.) и реакционную смесь перемешивали в течение не менее 30 минут при 40°C. Реактор охлаждали до 20-25°C со скоростью 5°C/ч. Содержимое реактора перемешивали в течение по меньшей мере 30 минут при 20°C. Взвесь фильтровали и полученный влажный осадок прополаскивали с помощью смеси EtOH/ H₂O 1:1 (50 мл, 2 об.). Влажный осадок высушивали в вакуумной печи, настроенной на 66°C, в течение не менее 12 часов. Продукт, представлявший собой 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-*f*]индазол-7-ил)бензойную кислоту (форма А соединения 1), выделяли с выходом 90%.

[68] Неограничивающие примеры альтернативных реагентов и растворителей, которые можно применять при превращении **C58B** в соединение 1, описанное выше, представляют собой следующие:

растворители: MeTHF, EtOH, MeOH, IPA;

основание: LiOH, NaOH, KOH;

обработка: уксусная кислота, HCl.

Стадия 3B. Альтернативный синтез формы А соединения 1

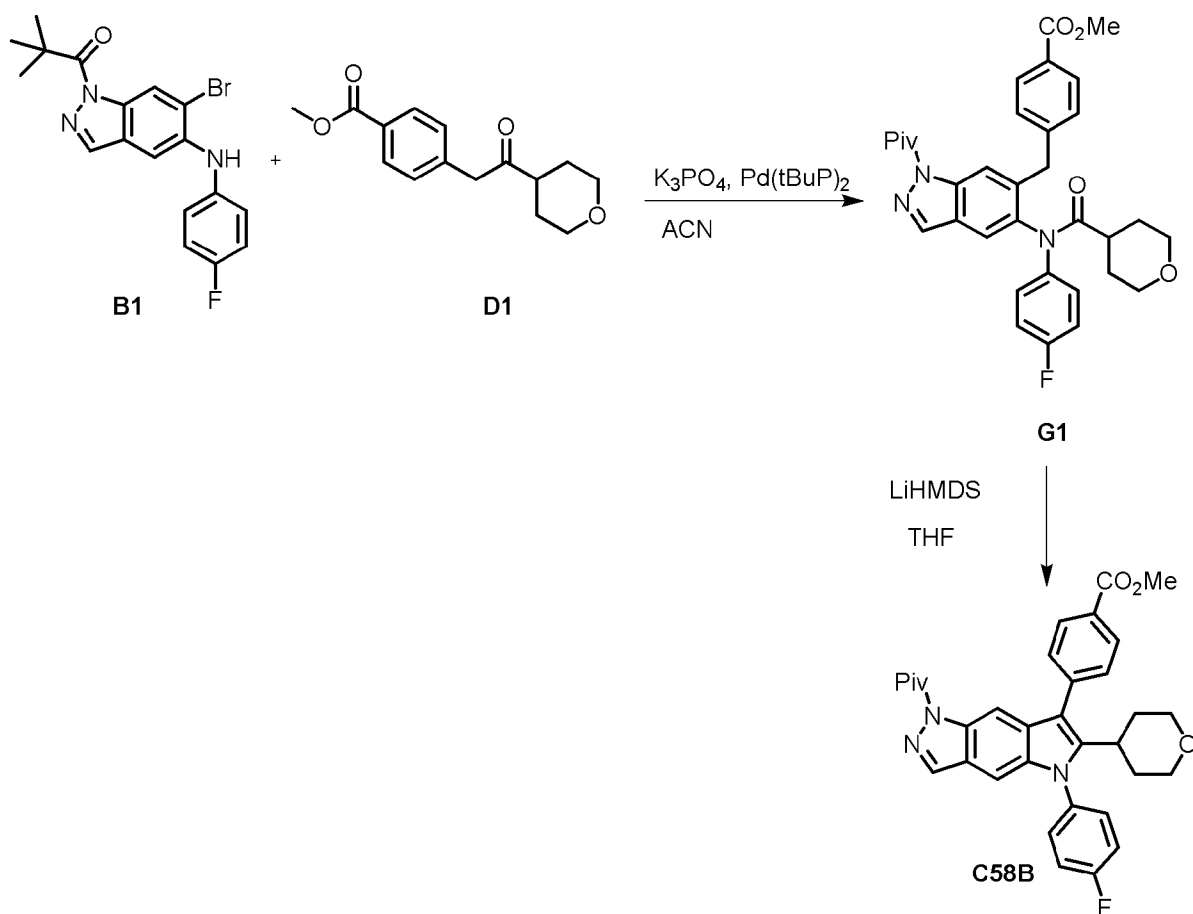
[69] Для получения формы А соединения 1 в реактор добавляли метил-4-(5-(4-фторфенил)-1-пивалоил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензоат (25,1 г, 45,337 ммоль, 1 эквив., ключевой компонент реакции) и THF (326,3 мл, 13 об.). Гидроксид натрия [2 н. раствор] (5,44 г, 68,0 мл, 136,01 ммоль, 3 эквив.) добавляли в реактор, который нагревали до 58°C. После завершения реакции, что было оценено с помощью HPLC, реактор охлаждали до 20°C. В реактор добавляли воду (3,00 об., 75,3 мл) при 20°C и перемешивали в течение 15 минут. В реактор добавляли уксусную кислоту (10,89 г, 10,38 мл, 181,35 ммоль, 4 эквив.) при 20-25°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Обеспечивали осаждение фаз в течение 30 минут и затем сливали нижний водный слой. В реактор добавляли воду (20 об., 502 мл) на протяжении 5 часов при 20°C. Полученную взвесь выдерживали в течение 2 часов, фильтровали и промывали смесью воды (2,5 об., 125,5 л) и тетрагидрофурана (1,5 об., 37,7 мл). Влажный осадок высушивали при 65°C в течение не менее 16 часов. Соединение 1 в виде сольвата с THF выделяли в виде твердого вещества от грязно-белого до желтого цвета (выход приблизительно 88%).

[70] Получали раствор воды (1,5 об., 37,7 мл) и этанола (8,5 об. 231,4 мл). Сольват соединения 1 с THF загружали в реактор и реакционную смесь перемешивали с суспендированием твердых веществ. Полученную взвесь выдерживали в течение 4 часов при 20-25°C и фильтровали. Влажный осадок промывали раствором воды (0,6 об., 15,1 мл) и этанола (3,4 об., 85,3 мл). Влажный осадок высушивали при более 65°C с получением формы А соединения 1 (выход приблизительно 87%).

Пример 4. Альтернативное получение промежуточного соединения C58B

[71] На схеме 6 изображен альтернативный способ получения промежуточного соединения **C58B**.

Схема 6



Стадия 1. Синтез метил-4-((5-(N-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-1-тивалоил-1H-индазол-6-ил)метил)бензоата (G1)

[72] Раствор ацетонитрила (101 мл, 10 об.) дегазировали и продували азотом 3 раза. В сосуд добавляли 1-(6-бром-5-((4-фторфенил)амино)-1H-индазол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (**B1**) (10,1 г, 25,86 ммоль, 1 эквив., ключевой компонент реакции). В сосуд добавляли метил-4-(2-оксо-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)бензоат (**D1**) (7,46 г, 28,441 ммоль, 1,1 эквив.) с последующим добавлением безводного K_3PO_4 (7,14 г, 33,61 ммоль, 1,3 эквив.). Начинали взбалтывание. Раствор дегазировали и продували азотом 3 раза. В реактор добавляли бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0) (991 мг, 1,94 ммоль, 0,075 эквив.) при 20-25°C. Раствор дегазировали и продували азотом 3 раза. Реакционную смесь нагревали до 80-85°C. Как только реакция достигала завершения, что было оценено с помощью HPLC, реакционную смесь охлаждали до 20°C и загружали уксусную кислоту с получением значения pH, составляющего 4, при 20-25°C. Добавляли воду (40,4 мл, 4 об.). Добавляли MtBE (8,75 мл, 5 об.) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Взбалтывание останавливали и обеспечивали разделение фаз. Нижний водный слой удаляли и добавляли воду (8,75 мл, 5 об.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, затем взбалтывание останавливали и обеспечивали разделение фаз. Нижний водный слой удаляли и не использовали. Раствор органических веществ перегоняли при

пониженном давлении. Выделенный материал растворяли в THF и добавляли 40 вес. % SEM26. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 40°C и содержимое реактора фильтровали. Реактор промывали с помощью THF (20 мл, 2 об.) и промывочную жидкость по каплям выливали на фильтр. Фильтрат перегоняли и добавляли THF. Добавляли гептан (20 мл, 2 об.) и реакционную смесь перемешивали. Осажденное твердое вещество фильтровали. Фильтрат перегоняли и добавляли этанол (100 мл, 10 об.). Реакционную смесь нагревали до 50°C с получением раствора, который охлаждали до 20-25°C и перемешивали. Твердое вещество собирали и промывали этанолом. Выделенный осадок высушивали при >65°C. Продукт, представлявший собой метил-4-((5-(N-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-1-пивалоил-1H-индазол-6-ил)метил)бензоат (**G1**), выделяли в виде грязно-белого твердого вещества (выход 39,8% для первой партии).

[73] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO d₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,9 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 4,04 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 1,68 (m, 4H), 1,47 (m, 9H).

[74] ¹³C ЯМР (400 МГц, DMSO d₆) δ 177,84, 174,88, 166,54, 162,31, 145,11, 140,02, 139,79, 138,09, 137,47, 131,12, 130,29, 130,13, 131,12, 123,8, 125,13, 121,79, 118,90, 117,26, 66,3, 52,53, 41,86, 40,19, 37,46, 29,44, 27,80.

[75] MS (соединение +H) 572,2533.

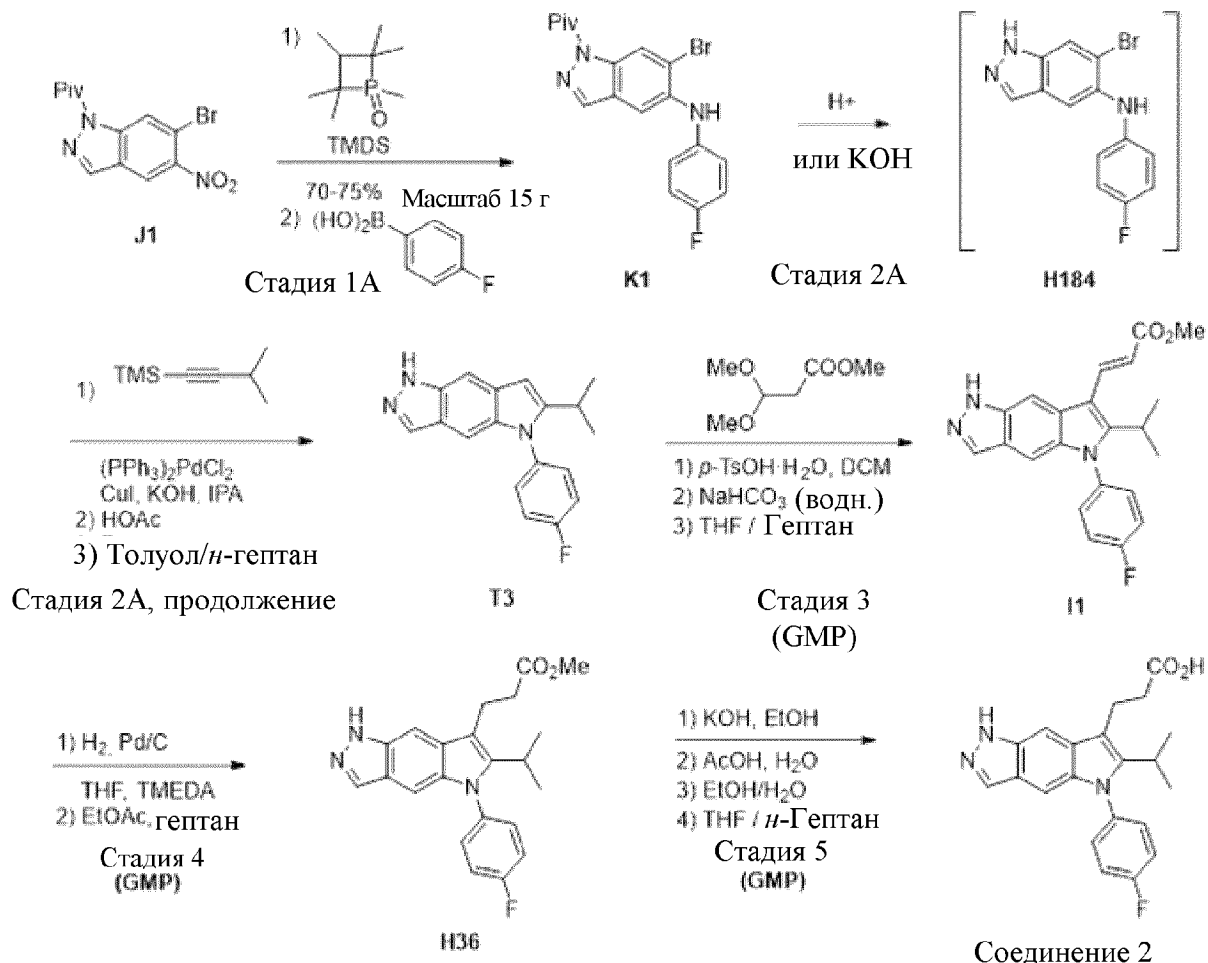
Стадия 2. Синтез C58B

[76] В раствор метил-4-{[1-(2,2-диметилпропаноил)-5-[N-(4-фторфенил)оксан-4-амидо]индазол-6-ил]метил}бензоата (**G1**) (286 мг, 0,50 ммоль) в THF (2,9 мл) при -35°C добавляли LiHMDS (1,0 мл, 1,0 M, 1,00 ммоль).

Пример 5. Крупномасштабный синтез соединения 2-1-(6-бром-5-нитро-1H-индазол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он в качестве исходного материала

[77] На схеме 7 изображен крупномасштабный синтез соединения 2, в котором используется 1-(6-бром-5-нитро-1H-индазол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он в качестве исходного материала. В данном способе предполагают получение твердой формы соединения 2 или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем по меньшей мере приблизительно 100 кг.

Схема 7



Стадия 1А. Синтез 1-(6-бром-5-((4-фторфенил)амино)-1H-индазол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-она (K1, также называемого в данном документе B1)

[78] В реактор добавляли исходный материал **J1** (также называемый в данном документе **A1**; 1-(6-бром-5-нитро-1H-индазол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он, 15,3 г, 46,911 ммоль, 1 эквив.) с последующим добавлением 4-фторфенилбороновой кислоты (8,533 г, 60,984 ммоль, 1,3 эквив.) и гексаметилоксософосфетана (1,127 г, 7,037 ммоль, 0,15 эквив.) в качестве катализатора, и толуола (153 мл, 0,307 М, 10 об.). В реактор добавляли диметилсилилокси(диметил)силан (TMDS) (18,904 г, 24,873 мл, 0,76 г/мл, 140,733 ммоль, 3 эквив.) при 18,5°C. Реакционную смесь нагревали до внутренней температуры, составляющей 90°C. Как только превращение завершалось (превращение >97%, около 7 часов), внутреннюю температуру устанавливали на 20°C. В реактор добавляли полунасыщенный раствор бикарбоната натрия или NaHCO_3 (76,5 мл, 0,613 М, 5 об.) при 20-25°C. В реактор добавляли THF (2 об., 30 мл) и смесь перемешивали в течение 15 минут. Затем перемешивание прекращали с обеспечением разделения фаз. После разделения фаз органический слой промывали с помощью 5 объемов полунасыщенного водного раствора хлорида натрия. Органический слой перегоняли до 2 объемов. Добавляли тетрагидрофуран (THF), и органический слой дополнительно перегоняли до 1-2 объемов (повторяли 3 раза), и данную стадию добавления THF и перегонки повторяли 3 раза перед добавлением THF с

достижением в общем 3 объемов. В реактор добавляли метанол (MeOH) (45,9 мл, 1,022 М, 3 об.). Полученную взвесь нагревали до внутренней температуры, составляющей 55-60°C, и затем охлаждали до 45-50°C с получением затравочного слоя. В затравочный слой добавляли MeOH (92 мл, 6 об.) в течение более 180 минут. Реактор охлаждали на протяжении 4 часов до 20-25°C. Полученную взвесь фильтровали и реактор прополаскивали с помощью MeOH. Затем промывочную жидкость по каплям выливали на влажный осадок. Влажный осадок переносили в вакуумную печь для высушивания при 50°C. Соединение **K1/B1** выделяли в виде бежевого твердого вещества, и ожидаемый выход составлял 70%.

[79] Неограничивающие примеры альтернативных реагентов и растворителей, которые можно применять при превращении **A1/J1** в **B1/K1**, представляют собой следующие:

растворители: CPME, IPAc, THF;

восстанавливающее средство: фенилсилан, полиметилсилан, PPh₃; PPh₃O;

катализатор: (MoO₂Cl₂)DMF₂ с PPh₃ или силаном; 1-оксид 4-метил-1-фенил-2,3-дигидрофосфола, 4-(2R,5R)-1-{2-[(2R,5R)-2,5-диэтилфосфолан-1-ил]фенил}-2,5-диэтил-1-фосфолан-1-он, 1-(адамантан-1-илфосфоросо)адамантан.

Стадия 2А. Синтез 6-бром-N-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-амин (H184) и 5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазола (ТЗ)

[80] В реактор добавляли соединение **K1/B1** из стадии 1А (12,24 г, 39,983 ммоль, 1 эквив.) с последующим добавлением йодида меди (CuI) (0,533 г, 2,799 ммоль, 0,07 эквив.), дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) или Pd(PPh₃)₂Cl₂ в качестве катализатора (0,281 г, 0,4 ммоль, 0,01 эквив.) и изопропилового спирта или IPA (97,92 мл, 0,408 М, 8 об.) и реакционную смесь перемешивали. В реактор добавляли гидроксид калия (KOH) (5,608 г, 14,02 мл, 40 вес./об. % раствор, 99,957 ммоль, 2,5 эквив.) при 18,3°C и реакционную смесь продували азотом. Затем в реактор добавляли триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силан (7,292 г, 8,103 мл, 0,9 г/мл, 51,977 ммоль, 1,3 эквив.) с помощью шприца при 15,9°C. Полученный темный раствор продували азотом и затем реакционную смесь нагревали до внутренней температуры, составляющей 78-80°C (примечание: происходила конденсация реакционной смеси, внутренняя температура составляла 78,5°C). В качестве части внутривыпускных контрольных (IPC) измерений образец отбирали для анализа. Целью было превращение >97% при 230 нм (примечание: темный раствор с некоторым количеством белого осадка). Далее в реактор загружали уксусную кислоту (11,405 г, 10,883 мл, 1,048 г/мл, 189,917 ммоль, 4,75 эквив.) при 77°C в течение более 5 минут. В качестве другого измерения IPC другой образец отбирали для анализа превращения в **ТЗ** как составляющего 97,0% при 210 нм или 95,8% при 230 нм. Нагревание останавливали и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Затем в реактор добавляли водный 10,6 вес. % раствор бисульфита натрия (NaHSO₃) (97,92 мл, 0,408 М, 8 об.), Затем добавляли в реактор изопропилацетат (IPAc) (122,4 мл, 0,327 М, 10 об.) с последующим добавлением воды (24,48 мл, 1,633 М, 2 об.) с растворением твердых

веществ. Смесь нагревали до внутренней температуры, составляющей 55°C, в течение 2 часов, и образовывались разделенные слои, включающие водный слой, характеризующийся значением pH, составляющим 4-5, и характеризующийся светло-зеленоватым цветом. Добавляли водный 10,6 вес. % раствор бисульфита натрия (NaHSO_3) (55 мл, 0,727 М, 4,493 об.) и реакционную смесь перемешивали при внутренней температуре, составляющей 55°C, в течение 2 часов, и образовывался второй водный слой, характеризующийся значением pH, составляющим 4-5, и характеризующийся светло-зеленоватым цветом. Добавляли полунасыщенный раствор хлорида аммония (NH_4Cl) (100 мл, 0,4 М, 8,17 об.) с получением смеси, характеризующейся pH ~4. Затем добавляли водный раствор гидроксида аммония (NH_4OH) (24 мл, 1,666 М, 1,961 об.) и смесь перемешивали в течение 30 минут. Еще раз образовывались разделенные слои, включающие водный слой, характеризующийся значением pH, составляющим 4-5, и синим цветом. Добавляли полунасыщенный раствор NH_4Cl (100 мл, 0,4 М, 8,17 об.) в органическую фазу и перемешивали в течение 30 минут, и затем сливали нижний водный слой. Далее добавляли водный раствор уксусной кислоты в органический слой и органический слой экстрагировали. Отбирали образцы органического слоя. Водный слой должен был характеризоваться значением pH, составляющим ~5. Затем проводили перегонку с заменой растворителя с использованием 5 объемов толуола и смесь нагревали до внутренней температуры, составляющей 85°C. Наблюдали некоторое количество взвешенных частиц. В смесь добавляли 1 объем толуола с получением раствора, который затем охлаждали до 45°C и перемешивали в течение 1 часа с образованием твердых осадков. Смесь дополнительно охлаждали до температуры окружающей среды на протяжении 2 часов и затем перемешивали в течение 30 минут при 24°C. Полученную взвесь фильтровали и реактор с толуолом и влажный осадок подвергали капельному промыванию, затем материал высушивали в вакуумной печи при 50°C с выпуском азота с получением продукта **T3** в виде твердого вещества с выходом 82%. Максимальные объемы водных промывочных жидкостей на данной стадии составляли 26-30 объемов.

Стадия 3. Синтез метил-(E)-3-(5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1,5-дигидротирроло[2,3-f]индазол-7-ил)акрилата (II)

[81] Стадию 3 проводили согласно правилам надлежащих производственных практик (GMP). К соединению **T3** из стадии 2А (1,00 эквив.) загружали моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (2,00 эквив.) и уксусную кислоту (11 эквив.) или в качестве альтернативы камфорсульфоновую кислоту (3,00 эквив. 2,21 эквив. вес./вес.) и дихлорметан (15,0 об. 19,95 эквив. вес./вес.). Смесь взбалтывали и нагревали до 40 ± 5°C. После этого в смесь загружали этил-3,3-диметоксипропионат (1,50 эквив., 0,705 эквив. вес./вес.) и смесь перемешивали при 40 ± 5°C в течение не менее 24 часов. Отбирали образцы для подтверждения завершения реакции. Смесь охлаждали до 25 ± 5°C. Получали водный ~1 М раствор карбоната калия путем перемешивания карбоната калия (3,00 эквив., 1,31 эквив. вес./вес.) в воде (9,5 об., 9,50 эквив. вес./вес.) до его растворения. Полученный 1 М раствор карбоната калия загружали в сосуд и смесь перемешивали в течение не менее 30 минут при температуре, поддерживаемой на уровне 25 ± 5°C. Затем взбалтывание

останавливали с обеспечением осаждения фаз в течение не менее 30 минут. Нижний органический слой сливали и отбирали образцы как органической, так и водной фаз. Водный слой удаляли и органический слой возвращали в реактор. Затем в органический слой загружали воду (10,0 об., 10,0 эквив. вес./вес.) и взбалтывали в течение не менее 1 часа при температуре, поддерживаемой на уровне $25 \pm 5^\circ\text{C}$. Взбалтывание снова останавливали с обеспечением осаждения фаз в течение не менее 30 минут. Нижний водный слой сливали и отбирали образцы как органической, так и водной фаз. И снова водный слой удаляли и органический слой возвращали в реактор. Снова начинали взбалтывание, применяли вакуум и реакционную смесь перегоняли до достижения в общем 3,0 объемов с поддержанием температуры рубашки на уровне или ниже 50°C (перегонка № 1). В перегнанную смесь загружали THF (6,0 об., 5,33 эквив. вес./вес.), снова применяли вакуум и реакционную смесь перегоняли до достижения в общем 3,0 объемов с поддержанием температуры рубашки на уровне или ниже 50°C (перегонка № 2). В перегнанную смесь загружали THF (6,0 об., 5,33 эквив. вес./вес.) и отбирали образцы для испытания на присутствие остаточного дихлорметана. Снова применяли вакуум и реакционную смесь перегоняли до достижения в общем 4,0 объемов с поддержанием температуры рубашки на уровне или ниже 40°C (перегонка № 3). В перегнанную смесь загружали THF (6,0 об., 5,33 эквив. вес./вес.) и отбирали образцы для испытания на присутствие остаточного дихлорметана. Снова применяли вакуум и реакционную смесь перегоняли до достижения в общем 3,0 объемов с поддержанием температуры рубашки на уровне или ниже 50°C (перегонка № 4). Затем проводили фильтрацию тонкой очистки. Снова начинали взбалтывание, применяли вакуум и реакционную смесь перегоняли до достижения в общем 6,0 объемов с поддержанием температуры рубашки на уровне или ниже 50°C (перегонка № 5). Смесь нагревали до $60 \pm 5^\circ\text{C}$ и затем охлаждали до $40 \pm 5^\circ\text{C}$. В охлажденную смесь загружали *n*-гептан (1,0 об., 0,680 эквив. вес./вес.) на протяжении не менее 30 минут и затем смесь перемешивали при $40 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение не менее двух часов. В данный момент, если не происходила нуклеация, загружали дополнительные 0,5 объема (0,340 эквив. вес./вес.) *n*-гептана на протяжении не менее 30 минут и смесь уравнивали при $40 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение не менее двух часов. В смесь загружали оставшийся *n*-гептан (13,5-14,0 об.) на протяжении 12 часов. После этого смесь охлаждали до $20 \pm 5^\circ\text{C}$ на протяжении 4 часов путем перемешивания взвеси при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение не менее 4 часов. Затем твердые вещества выделяли из взвеси посредством фильтрации и отбирали образцы исходного раствора. Раствор для промывки получали путем смешивания тетрагидрофурана (1,0 об., 0,888 эквив. вес./вес.) и *n*-гептана (3,0 об., 2,04 эквив. вес./вес.). В кристаллизатор загружали полученный раствор для промывки и затем применяли в отношении влажного осадка. Отбирали образцы промывочной жидкости и влажного осадка. Влажный осадок переносили в вакуумную печь при не более 45°C до высыхания. Отбирали образцы высушенных твердых веществ, II.

*Стадия 4. Синтез метил-3-(5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1,5-дигидротирроло[2,3-*ff*]индазол-7-ил)пропаноата (H36)*

[82] Стадию 4 проводили согласно современным правилам GMP. **II** из стадии 3 (1,82 кг, 1,0 эквив.) загружали в реактор и реактор 3 раза продували газообразным азотом. В реактор загружали катализатор, представлявший собой 5% Pd/C от Johnson Matthey типа A405032-5 или типа A405028-5 (381 г, 10 вес %, сухая основа), и реактор снова 3 раза продували газообразным азотом. В реактор загружали THF (6,4 л, 3,5 об.) и реактор 3 раза продували газообразным азотом. Реактор вакуумировали под вакуумом и еще раз 3 раза продували азотом. В реактор загружали тетраметилэтилендиамин или TMEDA (1,18 л, 2,1 эквив.) и реактор 3 раза продували газообразным азотом. Реактор нагревали до 25°C и повышали давление до 3 бар с помощью газообразного водорода. Реакционную смесь перемешивали до достижения полного превращения, что было оценено с помощью HPLC (~7-10 часов), и отбирали образцы для IPC (ожидаемое значение превращения: >99,5%). Реакционную смесь фильтровали с помощью вспомогательного фильтрующего материала с удалением Pd/C. Реактор дважды прополаскивали с помощью THF (2 л, 1,1 об.) и осадок на целите подвергали капельному промыванию. Продукт в растворе THF переносили в реактор и осуществляли прополаскивание линий с помощью 2×1 л THF. Поскольку раствор продукта чувствительный к свету, раствор THF был стабилен в темноте в течение по меньшей мере недели. Партию перегоняли под вакуумом при 35°C до 2-3 объемов и затем в реактор загружали этилацетат (7,3 л, 4 об.) и перегоняли до 2-3 объемов (повторяли 3 раза). Когда в реактор загружали этилацетат (7,3 л, 4 об.) в четвертый раз, реактор нагревали до 70-75°C с достижением полного растворения. Реактор охлаждали до 60°C и затем загружали *n*-гептан (3,6 л, 2,0 об.) на протяжении 30 минут при 60°C. Партию перемешивали в течение 1 часа с получением затравочного слоя. Затем в реактор снова загружали *n*-гептан (20 л, 11,1 об.) на протяжении 4 часов с поддержанием температуры, составляющей 60°C, и перемешивали в течение 4 часов. Затем реактор охлаждали до 20°C на протяжении 5 часов и перемешивали при этой же температуре в течение не менее 1 часа. Партию фильтровали, реактор прополаскивали *n*-гептаном (2,7 л, 1,5 об.) и этилацетатом (0,9 л, 0,5 об.) и влажный осадок подвергали капельному промыванию. Влажный осадок высушивали под вакуумом при 50-55°C и получали **H36** в виде грязно-белого твердого вещества (выход ~82%).

Стадия 5. Синтез соединения 2

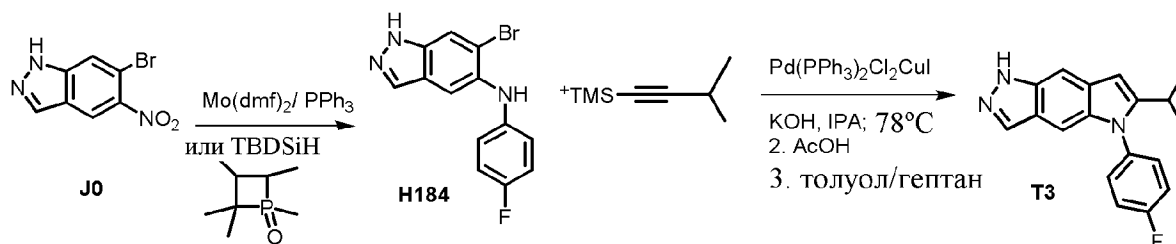
[83] Стадию 5 проводили согласно современным правилам GMP. В реактор загружали **H36** из стадии 4 (1,0 эквив.), затем этанол (13 об.). Начинали взбалтывание. Затем в реактор загружали 40% вес./об. раствор КОН (2,7 эквив.) на протяжении 30 минут при не выше, чем 25°C, и партию перемешивали при 25°C в течение не менее 3 часов. После перемешивания отбирали образцы для IPC (в среднем: 100,0% превращение; цель: >99,6% превращение). Проводили фильтрацию тонкой очистки образца посредством 0,45-микронного проходного фильтра и через фильтр тонкой очистки в партию загружали уксусную кислоту (2,9 эквив.) с поддержанием температуры не выше, чем 25°C (примечание: ожидаемый диапазон pH 6-7). Затем реакционную смесь нагревали до 50°C и через фильтр тонкой очистки в реактор загружали очищенную воду (12,4 об.) в течение

более 2 часов. Далее реактор охлаждали до внутренней температуры, составляющей 20°C, на протяжении 5 часов. Партию фильтровали и в реактор загружали раствор EtOH (1,0 об.) и воды (1,0 об.) через фильтр тонкой очистки. Осадок на фильтре промывали раствором этанол-вода и затем очищенной водой (2,0 об.). Влажный осадок высушивали под вакуумом при 50°C и получали соединение 2 в виде грязно-белого твердого вещества. На данной стадии максимальный объем для осаждения после добавления воды составлял 28 объемов.

Необязательная перекристаллизация соединения 2 для превращения формы

[84] К соединению 2, полученному на стадии 5, добавляли THF (5,0 об., 4,45 эквив. вес./вес.). Смесь нагревали до $55 \pm 5^\circ\text{C}$, затем охлаждали до 42°C. Затем загружали ультрадисперсный затравочный материал соединения 2 (0,05 эквив. вес./вес.) и смесь выдерживали в течение не менее 3 часов. Отбирали образцы для подтверждения необходимой формы (форма С соединения 2) с помощью порошковой рентгеновской дифракции (XRPD). Затем образец фильтровали с выделением твердых веществ из надосадочной жидкости. К твердым веществам загружали *n*-гептан (2,5 об., 1,71 эквив. вес./вес.) с примерно линейной скоростью добавления в течение не менее 20 часов при 42°C. Снова отбирали образец для целей ИРС и образец фильтровали с выделением твердых веществ из надосадочной жидкости. Снова к твердым веществам загружали *n*-гептан (2,5 об., 1,71 эквив. вес./вес.) с примерно линейной скоростью добавления в течение не менее 16 часов при 42°C. Снова отбирали образец для целей ИРС и образец фильтровали с выделением твердых веществ из надосадочной жидкости. Твердые вещества охлаждали до $25 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение не менее 4 часов и затем перемешивали при этой же температуре в течение не менее 1 часа. Снова отбирали образец для целей ИРС и образец фильтровали с выделением твердых веществ из надосадочной жидкости. Твердые вещества дополнительно очищали с помощью центрифугирования или фильтрации. Если было возможно, получали массу и отбирали образцы исходного раствора. Раствор для промывки получали путем смешивания THF (1,8 об., 1,60 эквив. вес./вес.) и *n*-гептана (2,2 об., 1,50 эквив. вес./вес.). Реакционный сосуд прополаскивали полученным раствором для промывки и наносили его на осадок на фильтре. Если было возможно, получали массу и отбирали образцы промывочной жидкости. Твердые вещества высушивали при 60°C в атмосфере азота и отбирали образцы.

Альтернативное получение 6-бром-N-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-амина (H184) и 5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1,5-дигидротироло[2,3-f]индазола (T3)



Стадия 1. Синтез 6-бром-N-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-амина (H184) и

5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1,5-дигидропирроло[2,3-*f*]индазола (**T3**)

[85] Смесь **J0** (также называемого в данном документе **A0**, 3,0 кг, 11,5 моль), 4-фторфенилбороновой кислоты (2,64 кг, 18,9 моль), трифенилфосфина (7,16 кг, 27,3 моль), $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})$ (235 г, 0,63 моль), 2,2'-дипиридила (100 г, 0,64 моль) и толуола (30 л) нагревали до 93-99°C на протяжении 16 часов. Смесь охлаждали до 23°C и добавляли смесь 45% КОН (3,2 л, 37 моль) в воде (15 л). Смесь перемешивали в течение 20 минут, затем обеспечивали осаждение. Слои разделяли и верхний органический слой промывали смесью воды (12 л) и насыщенного солевого раствора (4 л). Смесь фильтровали через слой целита, прополаскивая толуолом (7 л), и затем слои разделяли. Органический слой разбавляли с помощью MTBE (39 л), затем перемешивали с диоксидом кремния (3 кг) и хлоридом магния (6 кг) в течение 16 часов при 22-28°C. Взвесь фильтровали через слой из 6 кг диоксида кремния, промывая смесью толуол:MTBE 1:1 (70 л). Основной фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного **H184** (вес во влажном состоянии 4,6 кг) в виде бледно-коричневого твердого вещества. Раствор неочищенного **H184** (4,6 кг, 8,8 моль) и *p*-TSA (1,51 кг, 7,9 моль) в THF (20 л) нагревали до 60-65°C и добавляли толуол (20 л) на протяжении 20 мин с помощью насоса. Полученную взвесь перемешивали при 60-65°C в течение 30 минут, затем охлаждали до 15-20°C и перемешивали в течение 1 часа. Твердое вещество собирали путем фильтрации с получением соли *p*-TSA (2,46 кг, 5,1 моль) в виде желтого, кристаллического твердого вещества. Процедуру повторяли с использованием 6 кг **J0/A0**. В реактор загружали соль *p*-TSA (3,6 кг, 7,5 моль) с последующей загрузкой 2-MeTHF (35 л) и взбалтывали до растворения твердых веществ. Органическую фазу промывали водой (2×20 л), 2 н. раствором NaOH (2×20 л) и солевым раствором (10 л) и органические вещества высушивали над сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали и смесь концентрировали *in vacuo* с получением **H184** (2,1 кг) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. В общем 9 кг **J0/A0** (чистота ~93%, 34,6 моль) превращали в 5,29 кг **H184** (17,3 моль, выход 50%).

[86] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,06 (s, 1H), 7,99 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,04-6,94 (m, 2H), 6,84-6,73 (m, 2H).

*Стадия 2. Синтез 5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1,5-дигидропирроло[2,3-*f*]индазола (**T3**)*

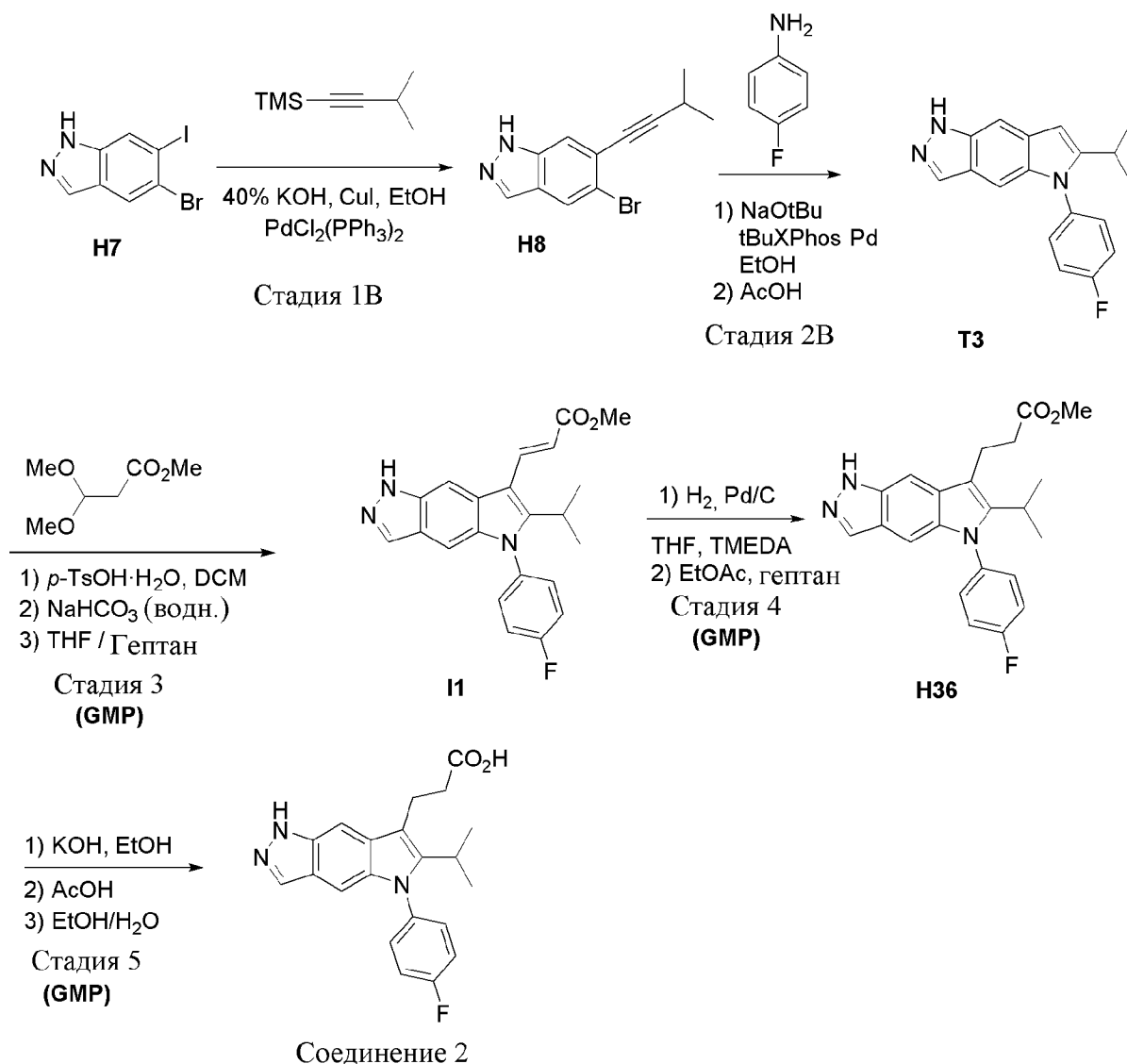
[87] **H184** (12,24 г, 39,983 ммоль, 1 эквив.), йодид меди (0,533 г, 2,799 ммоль, 0,07 эквив.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,281 г, 0,4 ммоль, 0,01 эквив.) суспендировали в дегазированном IPA (97,92 мл, 0,408 М, 8 об.). Добавляли гидроксид калия (5,608 г, 14,02 мл, 40 вес./об. % раствор, 99,957 ммоль, 2,5 эквив.) и реакционную смесь продували азотом. Триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силан (7,292 г, 8,103 мл, 0,9 г/мл, 51,977 ммоль, 1,3 экв.) добавляли с помощью шприца и смесь продували азотом. Реакционную смесь нагревали до внутренней температуры, составляющей 75-80°C. После завершения реакции загружали уксусную кислоту (11,405 г, 10,883 мл, 1,048 г/мл, 189,917 ммоль, 4,75 экв.) при 77°C на протяжении 5 минут и реакционную смесь перемешивали в течение по меньшей мере 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли водный

10,6 вес. % раствор NaHSO_3 (97,92 мл, 0,408 М, 8 об.) с последующим добавлением IPAC (122,4 мл, 0,327 М, 10 об.). Добавляли воду (24,48 мл, 1,633 М, 2 об.) и смесь нагревали до 55°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали и фазы разделяли. Органический слой обрабатывали водным 10,6 вес. % раствором NaHSO_3 (55 мл, 0,727 М, 4,493 об.) при 55°C. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фазы разделяли. Органический слой обрабатывали смесью полунасыщенного водного раствора NH_4Cl (100 мл, 0,4 М, 8,17 об.) и водного раствора NH_4OH (24 мл, 1,666 М, 1,961 об.). Слои разделяли и органический слой обрабатывали полунасыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл, 0,4 М, 8,17 об.). Слои разделяли и органический слой обрабатывали уксусной кислотой с получением pH 5. Органический слой разделяли и проводили замену растворителя на толуол. Продукт выделяли из 6 объемов толуола путем нагревание смеси до внутренней температуры, составляющей 85°C. Затем раствор охлаждали до 45°C и перемешивали в течение 1 часа с образованием твердых осадков. Смесь дополнительно охлаждали до температуры окружающей среды на протяжении 2 часов и затем перемешивали в течение 30 минут при 24°C. Полученную взвесь фильтровали и реактор с толуолом и влажный осадок подвергали капельному промыванию, затем материал высушивали в вакуумной печи при 50°C с выпуском азота с получением продукта **ТЗ** в виде твердого вещества с выходом 63%.

Пример 6. Крупномасштабный синтез соединения 2-5-бром-6-йод-1H-индазол в качестве исходного материала

[88] На схеме 8 изображен крупномасштабный синтез соединения 2, в котором используется 5-бром-6-йод-1H-индазол (**Н7**) в качестве исходного материала. В данном способе предполагают получение твердой формы соединения 2 или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем по меньшей мере приблизительно 300 кг.

Схема 8



Стадия 1В. Синтез 5-бром-6-(3-метилбут-1-ин-1-ил)-1Н-индазола (Н8)

[89] В реактор добавляли исходный материал, представлявший собой 5-бром-6-йод-1Н-индазол (Н7) (1,00 эквив., 1,00 эквив. вес./вес.), с последующим добавлением CuI (0,100 эквив., 0,0590 эквив. вес./вес.) и катализатора, представляющего собой дихлорид бис(трифенилфосфин)Pd (0,001 эквив., 0,0043 эквив. вес./вес.). В реактор добавляли этанол (5,00 об., 3,95 эквив. вес./вес.) и начинали взбалтывание. Температуру регулировали до $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Получали водный раствор гидроксида калия путем загрузки гидроксида калия (2,10 эквив.) и общей загрузки воды, составлявшей 1,04 объема (1,04 эквив. вес./вес.). В реактор добавляли водный раствор гидроксида калия и температуру поддерживали при $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Вместо гидроксида калия в ранее раскрытых способах, изображенных на схеме 2, в качестве основания использовался ди- или триэтиламин. Атмосферу в реакционном сосуде делали инертной с помощью газообразного азота с перемешиванием смеси путем выполнения циклов продувки под давлением или циклов продувки под вакуумом 3-4 раза. В реактор добавляли раствор гидроксида аммония (28-30 вес. %, 0,500 эквив., 0,194 вес. эквив.) и

температуру поддерживали при $20 \pm 5^\circ\text{C}$. В реактор добавляли триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силан (1,20 эквив., 0,521 эквив. вес./вес.) с поддержанием температуры при $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Вместо триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силана в ранее раскрытых способах, изображенных на схеме 2, **H7** вводили в реакцию с 3-метилбут-1-ином.

[90] Атмосферу в реакционном сосуде снова делали инертной с помощью газообразного азота с перемешиванием смеси путем выполнения циклов продувки под давлением или циклов продувки под вакуумом 1-2 раза. Смесь нагревали до $75 \pm 5^\circ\text{C}$, перемешивали в течение не менее 24 часов и отбирали образцы ИРС для подтверждения завершения реакции (ИРС-1). Во время проведения этой стадии ИРС атмосферу в реакционном сосуде снова делали инертной с помощью газообразного азота. Если цель согласно ИРС не была достигнута, реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение не менее 1 часа и повторно отбирали образцы. После того, как цель согласно ИРС была достигнута, реакционную смесь охлаждали до $25 \pm 5^\circ\text{C}$ и затем концентрировали до $\sim 3,0$ объемов. В концентрированную смесь загружали дихлорметан (5,0 об., 6,64 эквив. вес./вес.). В реакционную смесь добавляли водный 20 вес. % раствор хлорида аммония (в общем 9,0 об.) с поддержанием температуры при $25 \pm 5^\circ\text{C}$. Полученную двухфазную смесь перемешивали при $25 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение не менее 0,5 часа. Взбалтывание останавливали с обеспечением осаждения фаз в течение не менее 0,5 часа. Из реактора сначала сливали нижнюю органическую фазу с последующим сливанием верхней водной фазы и отбирали образцы обеих фаз. Органическую фазу возвращали в реактор и начинали взбалтывание. Температуру органической фазы регулировали до $25 \pm 5^\circ\text{C}$. Оставшиеся 3,0 объема водного раствора хлорида аммония добавляли в органическую фазу с поддержанием температуры при $25 \pm 5^\circ\text{C}$. Стадии перемешивания двухфазной смеси, прекращения взбалтывания с обеспечением осаждения фаз, сливания и отбора образцов фаз и возвращения органической фазы в реактор повторяли. Получали раствор с водой (2,0 об., 2,00 эквив. вес./вес.) и 8,5 вес. % фосфорной кислотой (0,03 об., 0,0313 эквив. вес./вес.) и в органическую фазу добавляли полученный раствор фосфорной кислоты с последующим добавлением 1 М раствора HCl (0,14 об., 0,143 эквив. вес./вес.) с поддержанием температуры при $25 \pm 5^\circ\text{C}$. Стадии перемешивания двухфазной смеси, прекращения взбалтывания с обеспечением осаждения фаз, сливания и отбора образцов фаз и возвращения органической фазы в реактор повторяли еще раз. Добавляли воду (2,0 об., 2,00 эквив. вес./вес.) в органическую фазу с поддержанием температуры при $25 \pm 5^\circ\text{C}$. Стадии перемешивания двухфазной смеси, прекращения взбалтывания с обеспечением осаждения фаз, сливания и отбора образцов фаз и возвращения органической фазы в реактор повторяли еще один раз. Применяли вакуум и реакционную смесь перегоняли до достижения в общем 3 объемов с поддержанием внутренней температуры на уровне или ниже 35°C с последующим добавлением дихлорметана (4,0 об., 5,31 эквив. вес./вес.) и отбором образцов для анализа на присутствие остаточного этанола и содержание воды (повторяли 3 раза). Далее смесь нагревали до $35 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение не менее 15 минут, загружали *n*-гептан (2,6 об., 1,78 эквив. вес./вес.), затем нагревали до $40 \pm 5^\circ\text{C}$. Снова добавляли *n*-гептан (2,0 об., 1,37 эквив.

вес./вес.) на протяжении не менее 30 минут с поддержанием температуры при $40 \pm 5^\circ\text{C}$. Партию перемешивали в течение не менее 30 минут и отслеживали образование твердых веществ, подвергнутых нуклеации. Если твердые вещества подвергались нуклеации, добавляли *n*-гептан (7,7 об., 5,27 эквив. вес./вес.) на протяжении не менее 12 часов. Если твердые вещества не подвергались нуклеации, партию охлаждали до $35 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение не менее 1 часа, затем добавляли *n*-гептан на протяжении не менее 12 часов. Партию охлаждали до $20 \pm 5^\circ\text{C}$ на протяжении не менее 7 часов и затем перемешивали при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение не менее 2 часов. Твердые вещества выделяли с помощью фильтрации или центрифугирования и отбирали образцы исходного раствора. Раствор для промывки получали путем смешивания дихлорметана (0,75 об., 0,995 эквив. вес./вес.) и *n*-гептана (2,25 об., 1,54 эквив. вес./вес.). Влажный осадок промывали полученным раствором для промывки и отбирали образцы как промывочной жидкости, так и влажного осадка. Во влажный осадок добавляли *n*-гептан (3,0 об., 2,05 эквив. вес./вес.), применяли вакуум и отбирали образцы промывочной жидкости (повторяли дважды). Твердые вещества высушивали под вакуумом при температуре рубашки, составляющей $50 \pm 5^\circ\text{C}$. После высушивания рубашку охлаждали и выгружали твердое вещество. Отбирали образцы твердого вещества, **Н8**, для анализа на присутствие палладия и меди. Максимальные объемы партий на стадии 1В составляли 14 объемов на протяжении водных промывок и 17 объемов во время кристаллизации.

*Стадия 2В. Синтез 5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1,5-дигидротирроло[2,3-*f*]индазола (ТЗ)*

[91] *трет*-Бутоксид натрия (NaOtBu) смешивали с этанолом (8,0 об., 6,31 эквив. вес./вес.), начинали взбалтывание и смесь охлаждали до $20 \pm 5^\circ\text{C}$. В смесь добавляли **Н8** из стадии 1В с последующим добавлением 4-фторанилина (1,13 эквив., 0,477 эквив. вес./вес.) и смесь добавляли в реактор. Начинали взбалтывание и температуру регулировали до $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Начальный реактор и линии прополаскивали этанолом. Реакционную смесь деоксигенировали с помощью четырех циклов вакуум-азот. В смесь добавляли tBuXPhos Pd G3 (0,03 эквив., 0,091 эквив. вес./вес.) в качестве катализатора и смесь деоксигенировали еще два раза, как описано выше. Реакционную смесь нагревали до $65 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали при этой же температуре в течение не менее 2,5 часа, затем отбирали образцы для проверки завершения реакции. Смесь охлаждали до $55 \pm 5^\circ\text{C}$ и загружали уксусную кислоту (4,75 эквив., 1,08 эквив. вес./вес.) с поддержанием температуры партии на уровне не выше 60°C . Смесь перемешивали при $55 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение не менее 4 часов и отбирали образцы для проверки завершения реакции. Смесь охлаждали до $20 \pm 5^\circ\text{C}$. В реактор добавляли 2-метилтетрагидрофуран (2-МеТНФ) (8,0 об., 6,83 эквив. вес./вес.) и смесь перемешивали при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение не менее 30 минут. Взвесь фильтровали через целит с получением фильтрата. Реактор и влажный осадок промывали с помощью 2-МеТНФ (2,0 об., 1,71 эквив. вес./вес.) и применяли вакуум с получением промытых фильтратов. Фильтраты объединяли и затем отбирали образцы. Затем раствор нагревали до $50 \pm 5^\circ\text{C}$ при взбалтывании. Получали водный насыщенный раствор бисульфита натрия для 2 водных промывок путем

перемешивания бисульфита натрия в воде до его растворения (не менее 20 объемов). Половину полученного насыщенного раствора бисульфита натрия (10,0 об.) добавляли в сосуд, поддерживая температуру при $50 \pm 5^\circ\text{C}$, и смесь перемешивали при $50 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение не менее 1 часа. Взбалтывание останавливали с обеспечением осаждения фаз в течение не менее 30 минут и затем сливали нижний водный слой. Отбирали образцы как органической, так и водной фаз. Обработку смеси повторяли с помощью второй половины раствора бисульфита натрия и стадии обеспечения осаждения фаз без взбалтывания, отбора образцов фаз и сливания нижнего водного слоя также повторяли. Далее органический слой взбалтывали и охлаждали до $20 \pm 5^\circ\text{C}$ и в реактор добавляли толуол (1,5 об., 1,30 эквив. вес./вес.) с последующим добавлением воды (10,0 об.) с поддержанием температуры при $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение не менее 30 минут. Затем повторяли стадии обеспечения осаждения фаз без взбалтывания, отбора образцов фаз и сливания нижнего водного слоя. Органический слой снова взбалтывали и в реактор добавляли воду (10,0 об.) с поддержанием температуры при $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Стадии обеспечения осаждения фаз без взбалтывания, отбора образцов фаз и сливания нижнего водного слоя повторяли еще раз. Проводили фильтрацию тонкой очистки органического слоя с удалением любых остаточных твердых веществ и затем раствор переносили в чистый, высушенный сосуд. Затем отбирали образцы фильтрованной органической фазы. Применяли взбалтывание и вакуум и реакционную смесь перегоняли до достижения в общем 4,0 объемов с поддержанием температуры рубашки на уровне или ниже 40°C и затем добавляли толуол (6,0 об., 5,20 эквив. вес./вес. для первых двух перегонок, затем 5,0 об., 4,34 эквив. вес./вес. для третьей перегонки) (повторяли 3 раза). После второй и третьей перегонок отбирали образцы смеси для анализа на присутствие остаточного 2-МеТНФ и этанола. Раствор перемешивали и нагревали до $90 \pm 5^\circ\text{C}$, затем охлаждали до $75 \pm 3^\circ\text{C}$. Затем раствор перемешивали при $75 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение не менее 1 часа. Если не наблюдали самообразование центров кристаллизации, раствор нагревали до $70 \pm 3^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение дополнительного 1 часа, затем переходили к следующей стадии охлаждения реакционной смеси до $20 \pm 5^\circ\text{C}$ на протяжении 12 часов. Полученную взвесь перемешивали при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение не менее 5 часов и затем отбирали образцы с помощью микроскопии. Твердые вещества выделяли из взвеси с помощью фильтрации или центрифугирования и отбирали образцы исходного раствора. В кристаллизатор добавляли толуол (4,0 об., 3,47 эквив. вес./вес.) и затем применяли в отношении влажного осадка. Отбирали образцы как промывочной жидкости, так и влажного осадка. Влажный осадок переносили в сушильное оборудование с высушиванием при не более $50 \pm 5^\circ\text{C}$ до получения постоянного значения потери при высушивании (LOD). Отбирали образцы высушенного твердого вещества, **ТЗ**. Максимальные объемы, применяемые на стадии 2В, составляли: 31 объем для водных промывок, 9 объемов для кристаллизации.

*Стадии 3-5. Синтез метил-(Е)-3-(5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1,5-дигидротирроло[2,3-*f*]индазол-7-ил)акрилата (II), метил-3-(5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1,5-дигидротирроло[2,3-*f*]индазол-7-ил)пропаноата (H36) и соединения 2*

[92] Оставшиеся стадии 3, 4 и 5 способа, изображенного на схеме 8, проводили как описано выше (т. е. стадии 3, 4 и 5 способа, изображенного на схеме 7B).

Необязательная перекристаллизация соединения 2 для превращения формы

[93] Описанная процедура перекристаллизации также применяется для соединения 2, полученного с применением способа, изображенного на схеме 8.

Пример 7. Анализы для обнаружения и измерения модуляторных свойств в отношении ААТ

А. Функциональный анализ ААТ (анализ MSD клеточной линии NL20-SI)

[94] Альфа-1-антитрипсин (ААТ) представляет собой SERPIN (ингибитор сериновой протеазы), который инактивирует ферменты путем ковалентного связывания с ними. С помощью данного анализа измеряют количество функционально активного ААТ в образце в присутствии соединения 1 или соединения 2 путем определения способности ААТ образовывать необратимый комплекс с эластазой нейтрофилов человека (hNE). На практике образец (образец надосадочной жидкости клеток, образец крови или другой) инкубировали с избытком hNE для обеспечения образования комплекса ААТ-эластазы со всем функциональным ААТ в образце. Данный комплекс затем захватывали с применением микропланшета, покрытого антителом к ААТ. Комплекс, захваченный на планшете, обнаруживали с помощью меченого антитела к эластазе и количественно определяли с применением набора стандартов ААТ, охватывающего диапазон концентраций, присутствующих в образце. Применяли планшет-ридер от Meso Scale Discovery (MSD), мечение с помощью метки, содержащей серу, и микропланшеты для обеспечения высокой чувствительности и широкого динамического диапазона.

МАТЕРИАЛЫ:

Реагенты/планшеты

Концентрации

Антитело козы к альфа-1-антитрипсину человека

Поликлональное антитело

Применение при 5 мкг/мл в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS)

1 мл при 1 мг/мл

Эластаза нейтрофилов человека

Исходный раствор 3,4 мкМ (0,1 мг+1 мл PBS)

100 мкг,

Рабочий раствор 1 мкг/мл (34 нМ) в аналитическом буфере от MSD (1% бычий сывороточный альбумин (BSA))

лиофилизированная

Моноклональное антитело мыши к эластазе нейтрофилов человека

Меченное меткой, содержащей серу, при соотношении 12:1 с применением сложного эфира N-гидроксисукцинимиды Gold Sulfo-tag от MSD (NHS); применение при 0,45 мкг/мл в аналитическом буфере от MSD (1% BSA)

900 мкг/мл

М-ААТ (альфа-1-антитрипсин)	5 мг, лиофилизированный
Блокатор А от MSD (BSA)	
5% раствор в PBS для блокирования	250 мл
1% раствор в PBS для аналитического буфера	
Буфер для считывания Т от MSD (4×) с поверхностно-активным веществом	
384-луночные планшеты с высокой степенью связывания от MSD	1 л или 250 мл
384-луночный планшет для разбавления из полипропилена	
384-луночный планшет с черными лунками для обработки культур тканей	

ПРИБОР(ПРИБОРЫ):

Meso Sector S600

Bravo

Дозатор для промывания

Multidrop Combi

ПРОТОКОЛ АНАЛИЗА

День 1. Культивирование клеток

1. Собирают эпителиальные клетки бронхов человека NL20, экспрессирующие Z-ААТ человека, в OptiMEM™, содержащем смесь пениц./стрепт. (P/S).

2. Высевают при 16000 клеток/лунка, при этом объем лунки составляет 30 мкл (384-луночный планшет).

3. Быстро центрифугируют планшеты при ограниченном значении скорости (1200 об./мин) и помещали в инкубатор при 37°C в течение ночи.

День 2. Добавление соединения и покрытие планшето́в антителом для захвата
Добавление соединения.

1. Дозируют 40 мкл OptiMEM™ (P/S) с доксициклином (исходный раствор 1:1000=конечный раствор 0,1 мкМ) в каждую лунку планшета, содержащего соединение, с применением Multidrop Combi под вытяжкой.

2. Удаляют планшет с клетками из инкубатора, переворачивают/промокают и переносят непосредственно в Bravo для переноса соединений.

3. Возвращают планшеты в инкубатор на ночь.

Покрыв́ение планшето́в от MSD

1. Растворяют антитело для захвата (поликлональное антитело козы к ААТ) до 5 мкг/мл (1:200) в PBS (без BSA).

2. Дозируют 25 мкл разбавленного антитела для захвата во все лунки 384-луночного планшета с высокой степенью связывания от MSD с применением Multidrop, оснащенного стандартной кассетой.

3. Инкубируют в течение ночи при 4°C.

Получение растворов блокатора А (BSA)

1. Получают раствор 5% блокатора А (BSA) от MSD в соответствии с инструкцией производителя.
2. Дополнительно разбавляют 5% раствор блокатора А от MSD в PBS до 1% раствора (блокатора А) при необходимости.

День 3. Осуществление анализа на основе MSD

Планшеты для блокирования

1. Промывают планшет 1 × с помощью 50 мкл буфера для промывания (PBS+0,5% Tween 20) и добавляют 35 мкл 5% буфера для блокирования А для блокирования неспецифического связывания в дозаторе для промывания.
2. Вращали планшеты на шейкере в течение 1 часа при 600 об./мин.

Получение стандартов М-ААТ

1. Разбавляли исходный раствор М-ААТ до 1,6 мкг/мл в 1% растворе блокатора А, содержащем BSA (хранили при -70 °C); затем получали последовательные разбавления 12 × 1:2 в 1% растворе блокатора А.
2. Наибольшая исходная конечная концентрация в планшете от MSD составляет 320 нг/мл. Такие разбавления соответствуют конечной концентрации, составляющей 320, 160, 80, 40, 20, 10, 5, 2,5, 1,25, 0,625, 0,312, 0,156 нг/мл.

Планшет для разбавления

1. Добавляют 80 мкл 1% аналитического буфера во все планшеты, за исключением колонок 1/24 (стандарты) с помощью Multidrop Combi.
2. Добавляют стандарты разбавления в колонки 1 и 24.
3. Быстро центрифугируют планшеты для разбавления при 1200 об./мин.

Планшет с клетками

1. Подвергают аспирации колонки, в которые будут помещены стандарты из планшетов с клетками под вытяжкой, с применением 16-контактного аспиратора.

Получение эластазы нейтрофилов человека (hNE)

1. Получают раствор эластазы нейтрофилов человека с концентрацией 1 мкг/мл путем разбавления в растворе 1% блокатора А.

В небольшой флакон вместимостью 100 мкг добавляют 1 мл PBS (100 мкг/мл).

Затем раствор можно разбавлять до соотношения 1:100 в 1% аналитическом буфере до конечной концентрации, составляющей 1 мкг/мл.

MSD - добавление hNE (20 мкл/лунка)

1. После того, как в планшете от MSD происходило блокирование в течение по меньшей мере 1 часа, планшет промывают 1 × с помощью 50 мкл буфера для промывания (PBS+0,5% Tween 20) и затем добавляют 20 мкл hNE в каждую лунку.

Bravo - планшет с клетками - планшет для разбавления - планшет от MSD

С применением аспиратора от Bravo переносят 10 мкл из планшета с клетками в планшет для разбавления (9-кратное разбавление).

1. Смешивают 3×25 мкл, затем подвергают аспирации 5 мкл, переносят в планшет от MSD (5-кратное разбавление).

2. Смешивают 3×10 мкл. Общее разбавление является 45-кратным.

3. Встряхивают планшеты при 600 об./мин в течение 1,5 часа.

Добавление с функциональным обнаружением антитела к hNE

1. Промывают планшет $1 \times$ с помощью буфера для промывания.

2. Добавляют 25 мкл меченного серой моноклонального антитела мыши к эластазе, разбавленного до 0,45 мкг/мл (1:2000) в 1% растворе блокатора А, во все лунки планшетов от MSD для определения функциональной активности с применением устройства для промывания/дозатора.

Примечание: разбавление, необходимое для достаточного сигнала, должно быть определено для каждой новой партии меченного антитела.

3. Инкубируют при к. т., встряхивая при 600 об./мин в течение 1 часа.

Конечное промывание и считывание изображений с помощью устройства для считывания от MSD

1. Промывают планшет $1 \times$ и добавляют 25 мкл буфера для промывания в планшет.

2. Делают $2 \times$ буфер для считывания.

3. Удаляют буфер для промывания из планшета от MSD.

4. Переносят 35 мкл $2 \times$ буфера для считывания в планшет от MSD с применением Bravo и переносят непосредственно в устройство для считывания от MSD.

Анализ данных в программном обеспечении Discovery Workbench 4.0 от MSD и значения EC_{50} определяли с применением Genedata.

В. Биохимический анализ (анализ активности эластазы Z-AAT)

[95] Посредством данного анализа измеряли модуляцию соединения 1 или соединения 2 в отношении активности SERPIN Z-AAT с применением очищенного белка Z-AAT и очищенной эластазы нейтрофилов человека (hNE). В нормальных условиях, если активный мономерный Z-AAT вступает в контакт с протеазой, такой как трипсин или эластаза, он образует ковалентно связанный комплекс «самоубийства» 1:1, в котором как ААТ, так и протеаза являются необратимо инактивированными. Однако связывание соединений с Z-AAT может привести к снижению активности SERPIN. В таких случаях, если протеаза вступает в контакт со связанным с соединением Z-AAT, то протеаза расщепляет и инактивирует Z-AAT, при этом сама не инактивируется.

МАТЕРИАЛЫ

Реагенты

PBS буфер (для приготовления питательных сред) + 0,01% детергента BRIJ35 (№ в каталоге Calbiochem 203728)

Среды Opti-MEM (№ в каталоге Fisher 11058-021)

Эластаза нейтрофилов человека (hNE, № в каталоге Athens Research 16-14-051200)

Исходный раствор 3,4 мкМ (0,1 мг/мл) получали в 50 мМ ацетата Na, pH 5,5, 150 мМ NaCl, хранили при -80°C

Субстрат для эластазы V (ES V, флюоресцентный пептидный субстрат MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, № в каталоге Calbiochem 324740)

Исходный раствор 20 мМ в DMSO, хранили при -20°C

Очищали белок Z-AAT из плазмы крови человека

12,9 мкМ (0,67 мг/мл) образца Z-AAT 4942 от Vertex Cambridge от пациента № 061-SSN хранили при -80°C

Планшеты

Corning 4511 (384-луночный планшет с черными лунками малого объема)

Приборы

PerkinElmer® EnVision™

ПРОТОКОЛ АНАЛИЗА

Предварительная инкубация Z-AAT с соединениями

1. 7,5 мкл Z-AAT (20 нМ) инкубировали с соединением 1 или соединением 2 в планшете GCA в течение 1 часа при комнатной температуре.

Добавление hNE

1. 7,5 мкл раствора HNE (3 нМ в PBS+0,01% BRIJ35) добавляли в планшет GCA.
2. Инкубируют планшет в течение 30 минут для обеспечения образования комплекса «самоубийства» Z-AAT/HNE.

Добавление субстрата и считывание планшета на PE Envision

1. Дозировали 7,5 мкл субстрата (300 мкМ раствора субстрата для эластазы (ES V) в PBS+0,01% BRIJ35) на лунку в планшет GCA.
2. Непосредственно считывали на Envision.

С. ДАННЫЕ IC_{50} И EC_{50} ДЛЯ СОЕДИНЕНИЙ 1 И 2

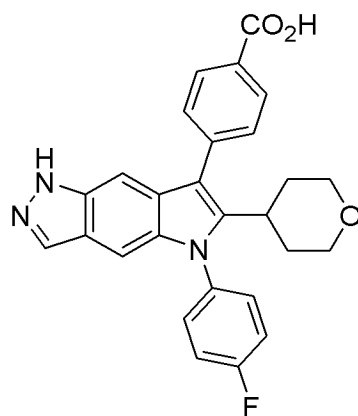
[96] Соединение 1 и соединение 2 применимы как модуляторы активности AAT. IC_{50} соединения 1 (активность эластазы Z-AAT) составляет более 1,0 М. EC_{50} (функция NL20) соединения 1 составляет менее 0,4 мкМ. IC_{50} соединения 2 (активность эластазы Z-AAT) составляет более 1,0 мкМ. EC_{50} (функция NL20) соединения 2 составляет менее 0,4 мкМ.

Другие варианты осуществления

[97] В настоящем изобретении представлены только иллюстративные варианты осуществления раскрытого объекта изобретения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что, основываясь на настоящем изобретении и прилагаемых фигурах и формуле изобретения, можно осуществлять различные изменения, модификации и вариации без отступления от сущности и объема объекта настоящего изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

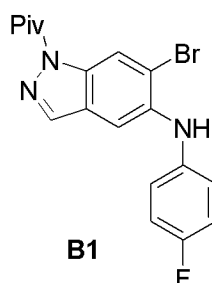
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения твердой формы соединения 1:



(соединение 1),

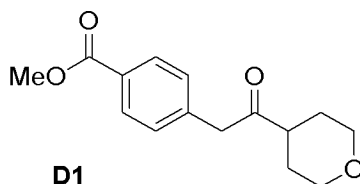
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:



B1

(a) осуществление реакции

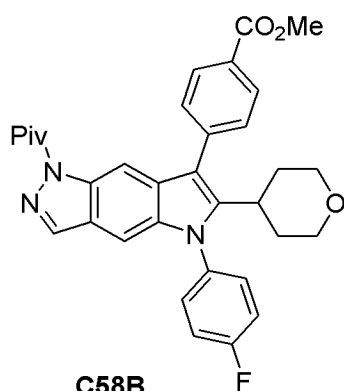
или его фармацевтически



D1

приемлемой соли с

с образованием



C58B

или его фармацевтически приемлемой соли и

(b) осуществление дезтерификации **C58B** или его фармацевтически приемлемой соли с получением твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, где стадия (а) включает осуществление реакции **B1** или его фармацевтически приемлемой соли с **D1** в присутствии катализатора на основе комплекса

палладий-фосфин, а именно *бис*(три-*трет*-бутилфосфин)Pd, и основания, а именно карбоната калия.

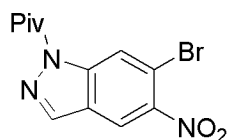
3. Способ по п. 1 или п. 2, где стадия (а) включает осуществление реакции **B1** или его фармацевтически приемлемой соли с **D1** в присутствии растворителя, а именно 2-метилтетрагидрофурана.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где стадия (а) включает осуществление реакции **B1** или его фармацевтически приемлемой соли с **D1** при температуре, составляющей приблизительно 75°C.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где стадия (b) включает осуществление деэтерификации **C58B** или его фармацевтически приемлемой соли с использованием основания, а именно гидроксида натрия, и в присутствии растворителя, а именно тетрагидрофурана.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где стадия (b) включает осуществление деэтерификации **C58B** или его фармацевтически приемлемой соли при температуре, составляющей приблизительно 55-65°C.

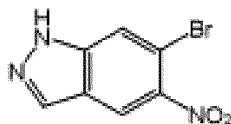
7. Способ по любому из пп. 1-6, где способ дополнительно включает:



A1

(a2) осуществление реакции или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторфенилбороновой кислотой с образованием **B1** или его фармацевтически приемлемой соли.

8. Способ по п. 7, где способ дополнительно включает:



A0

(a1) осуществление реакции или его фармацевтически приемлемой соли с пивалоилхлоридом с образованием **A1** или его фармацевтически приемлемой соли.

9. Способ по п. 8, где стадия (a1) включает осуществление реакции **A0** или его фармацевтически приемлемой соли с пивалоилхлоридом в присутствии основания, а именно *трет*-амилата натрия, и растворителя, а именно тетрагидрофурана.

10. Способ по п. 8 или п. 9, где стадия (a1) включает осуществление реакции **A0** или его фармацевтически приемлемой соли с пивалоилхлоридом при температуре, составляющей приблизительно 10-20°C.

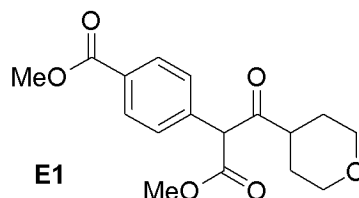
11. Способ по любому из пп. 6-10, где стадия (a2) включает осуществление реакции **A1** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторфенилбороновой кислотой в присутствии катализатора на основе оксида фосфетана, а именно

гексаметилоксосфетана, и растворителя, а именно толуола.

12. Способ по любому из пп. 6-11, где стадия (a2) включает осуществление реакции **A1** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторфенилбороновой кислотой в присутствии восстанавливающего средства, а именно диметилсилилокси(диметил)силана.

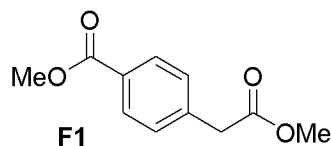
13. Способ по любому из пп. 6-12, где стадия (a2) включает осуществление реакции **A1** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторфенилбороновой кислотой при температуре, составляющей приблизительно 90°C.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где способ дополнительно включает:



(b2) осуществление реакции с водным раствором хлорида натрия с образованием **D1**.

15. Способ по п. 14, где способ дополнительно включает:

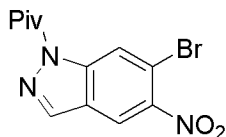


(b1) осуществление реакции с оксан-4-карбонилхлоридом с образованием **E1**.

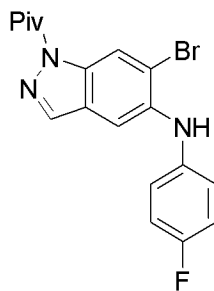
16. Способ по п. 14 или п. 15, где стадия (b2) включает осуществление реакции **E1** с водным раствором хлорида натрия при температуре, составляющей приблизительно 150°C.

17. Способ по любому из пп. 14-16, где стадия (b2) включает осуществление реакции **E1** с водным раствором хлорида натрия в присутствии растворителя, а именно диметилсульфоксида.

18. Способ по любому из пп. 14-17, где стадия (b1) включает осуществление реакции **F1** с оксан-4-карбонилхлоридом в присутствии основания, а именно *трет*-бутоксид калия, и растворителя, а именно тетрагидрофурана.

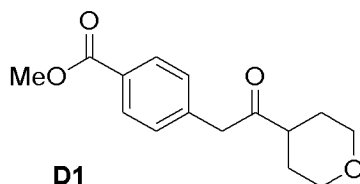


19. Соединение **A1** или его фармацевтически приемлемая соль.

**B1**

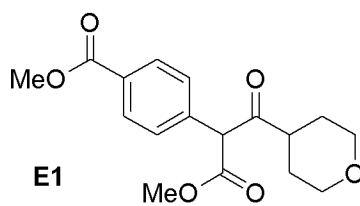
20. Соединение
соль.

или его фармацевтически приемлемая

**D1**

21. Соединение
приемлемая соль.

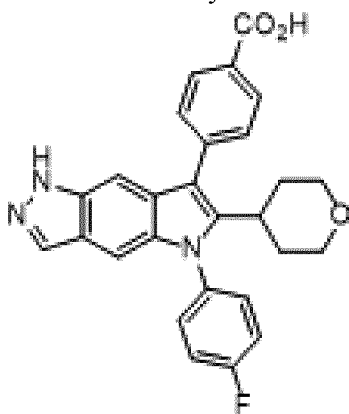
или его фармацевтически

**E1**

22. Соединение
приемлемая соль.

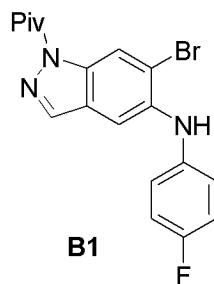
или его фармацевтически

23. Способ получения твердой формы соединения 1:

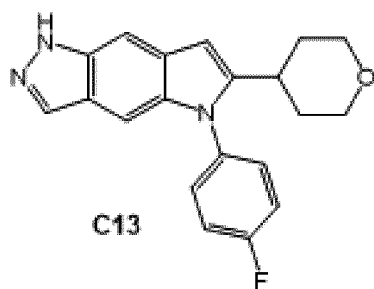


(соединение 1),

или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

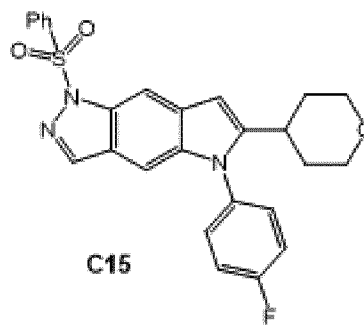


(i) осуществление реакции **B1** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)силаном с образованием



или его фармацевтически приемлемой соли;

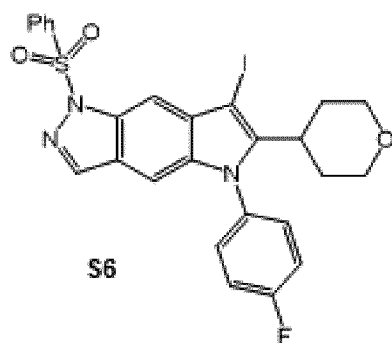
(ii) осуществление реакции **C13** или его фармацевтически приемлемой соли с



бензолсульфонилхлоридом с образованием фармацевтически приемлемой соли;

или его

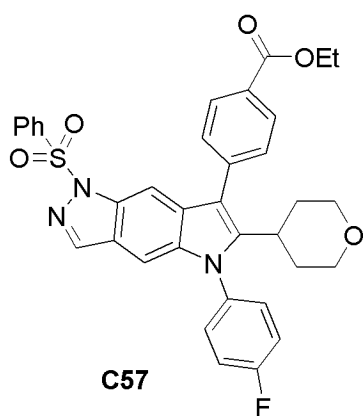
(iii) галогенирование **C15** или его фармацевтически приемлемой соли с



образованием

или его фармацевтически приемлемой соли;

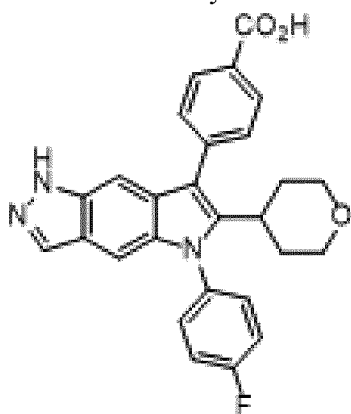
(iv) осуществление реакции **S6** или его фармацевтически приемлемой соли с (4-(этоксикарбонил)фенил)бороновой кислотой с образованием



или его фармацевтически приемлемой соли и

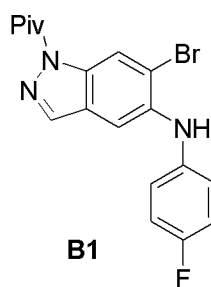
(v) осуществление дезэтерификации **C57** или его фармацевтически приемлемой соли с получением твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

24. Способ получения твердой формы соединения 1:

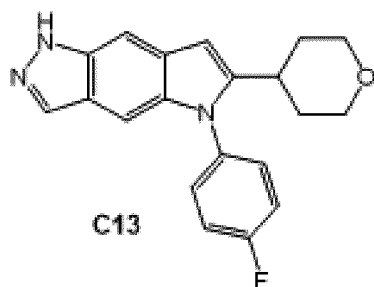


(соединение 1),

или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

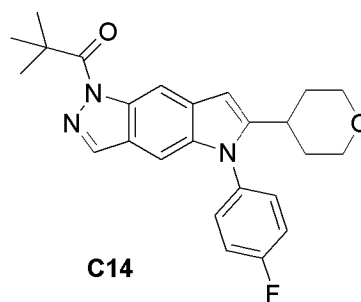


(i) осуществление реакции или его фармацевтически приемлемой соли с триметил((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)силаном с образованием



или его фармацевтически приемлемой соли;

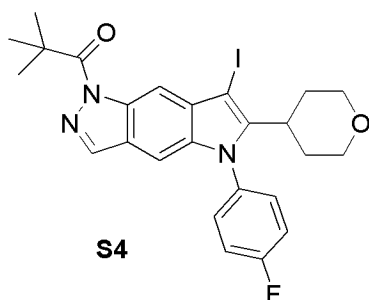
(ii) осуществление реакции **C13** или его фармацевтически приемлемой соли с



пивалоилхлоридом с образованием
фармацевтически приемлемой соли;

или его

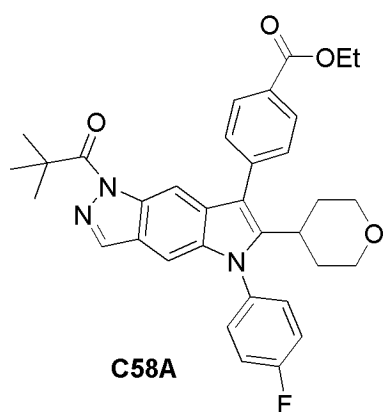
(iii) галогенирование **C14** или его фармацевтически приемлемой соли с



образованием

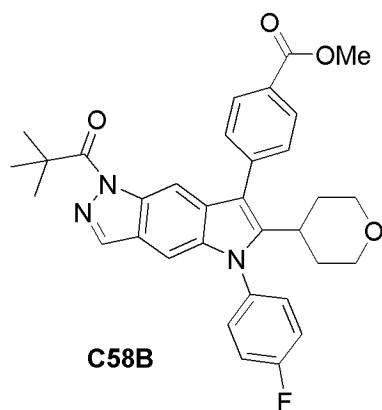
или его фармацевтически приемлемой соли;

(iv) осуществление реакции **S4** или его фармацевтически приемлемой соли с (4-(этоксикарбонил)фенил)бороновой кислотой с образованием



или его фармацевтически приемлемой соли или в

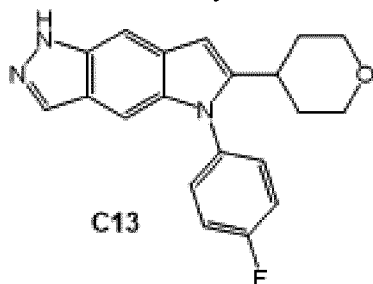
качестве альтернативы осуществление реакции **S6** или его фармацевтически приемлемой соли с (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислотой с образованием



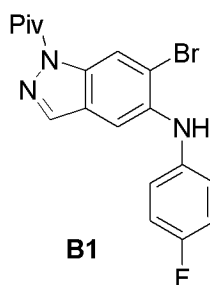
или его фармацевтически приемлемой соли и

(v) осуществление деэтерификации **C58A** или его фармацевтически приемлемой соли или **C58B** или его фармацевтически приемлемой соли с получением твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

25. Способ получения **C13**:



или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:



(i) осуществление реакции **B1** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)силаном с получением **C13** или его фармацевтически приемлемой соли.

26. Способ по любому из пп. 23-25, где стадия (i) включает осуществление реакции **B1** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)силаном в присутствии основания, а именно гидроксида калия, йодида меди, катализатора на основе комплекса палладий-фосфин, а именно дихлорида бис(трифенилфосфин)Pd, спирта, а именно 2-пропанола, и кислоты, а именно уксусной кислоты.

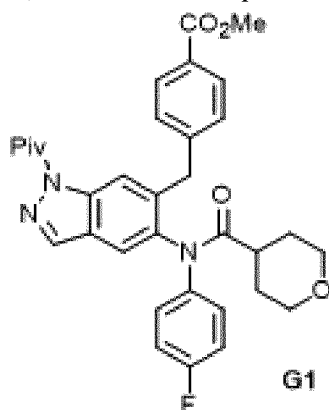
27. Способ по п. 23 или п. 24, где стадия (ii) включает осуществление реакции **C13** или его фармацевтически приемлемой соли с бензолсульфонилхлоридом или пивалоилхлоридом в присутствии основания, а именно *трет*-бутоксид калия, и растворителя, а именно тетрагидрофурана.

28. Способ по любому из п. 23, п. 24 и п. 27, где стадия (iii) включает осуществление реакции **C15** или его фармацевтически приемлемой соли или **C14** или его фармацевтически приемлемой соли с 1-йодпирролидин-2,5-дионом и в присутствии растворителя, а именно дихлорметана.

29. Способ по любому из п. 23, п. 24, п. 27 и п. 28, где стадия (iv) включает осуществление реакции **S6** или его фармацевтически приемлемой соли или **S4** или его фармацевтически приемлемой соли с (4-(этоксикарбонил)фенил)бороновой кислотой или (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислотой в присутствии катализатора на основе комплекса палладий-фосфин, а именно 1,1'-

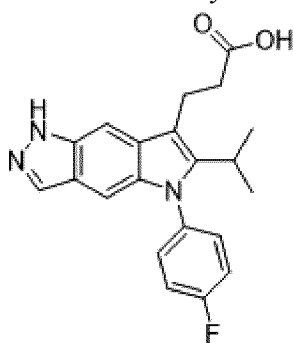
бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), который необязательно связан в комплекс с дихлорметаном, и в присутствии основания, выбранного из триэтиламина, карбоната натрия и карбоната калия.

30. Способ по любому из п. 23, п. 24 и пп. 27-29, где стадия (v) включает осуществление реакции **C58A** или его фармацевтически приемлемой соли или **C58B** или его фармацевтически приемлемой соли с основанием, а именно гидроксидом натрия, и в присутствии растворителя, а именно пиперидина.



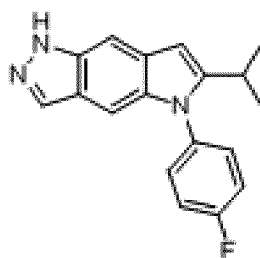
31. Соединение **G1** или его фармацевтически приемлемая соль.

32. Способ получения твердой формы соединения 2:

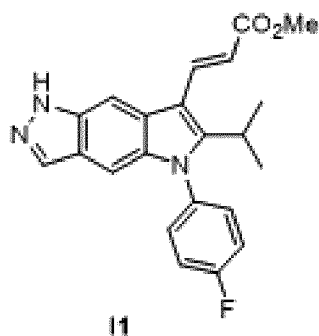


(соединение 2),

или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

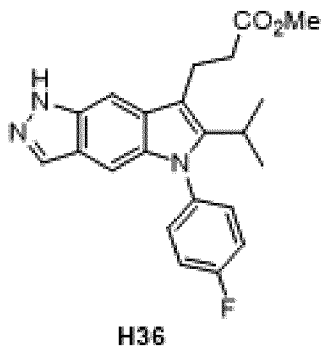


(а) осуществление реакции **T3** или его фармацевтически приемлемой соли с метил-3,3-диметоксипропаноатом с образованием



или его фармацевтически приемлемой соли;

(b) осуществление восстановления **II** или его фармацевтически приемлемой соли



до

или его фармацевтически приемлемой соли и

(c) осуществление деэтерификации **H36** или его фармацевтически приемлемой соли с получением твердой формы соединения 2 или его фармацевтически приемлемой соли.

33. Способ по п. 32, где стадия (a) включает осуществление реакции **T3** или его фармацевтически приемлемой соли с метил-3,3-диметоксипропаноатом в присутствии сульфоновой кислоты, а именно *n*-толуолсульфоновой кислоты, и растворителя, а именно дихлорметана.

34. Способ по п. 32 или п. 33, где стадия (a) включает осуществление реакции **T3** или его фармацевтически приемлемой соли с метил-3,3-диметоксипропаноатом при температуре, составляющей приблизительно 40-50°C, при взбалтывании.

35. Способ по любому из пп. 32-34, где стадия (b) включает осуществление восстановления **II** или его фармацевтически приемлемой с помощью газообразного водорода в присутствии тетраметилэтилендиамина, растворителя, а именно тетрагидрофурана, и катализатора, содержащего палладий на подложке из активированного угля.

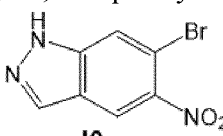
36. Способ по п. 35, где стадия (b) включает осуществление восстановления **II** или его фармацевтически приемлемой с помощью газообразного водорода при уровне давления, составляющем приблизительно 1-10 бар, и при температуре, составляющей приблизительно 25-35°C.

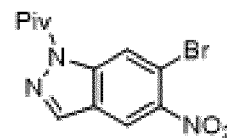
37. Способ по любому из пп. 32-36, где стадия (c) включает осуществление деэтерификации **H36** или его фармацевтически приемлемой соли с использованием основания, а именно гидроксида калия, и в присутствии спирта, а именно этанола.

38. Способ по любому из пп. 32-37, где стадия (c) включает осуществление

деэтерификации **Н36** или его фармацевтически приемлемой соли при температуре, составляющей приблизительно 20-30°C.

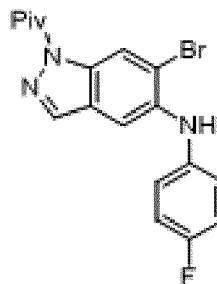
39. Способ по любому из пп. 32-38, где способ дополнительно включает по меньшей мере одну дополнительную стадию, выбранную из:

(a0) осуществления реакции  **J0** или его фармацевтически



приемлемой соли с пивалоилхлоридом с образованием **J1** или его фармацевтически приемлемой соли;

(a1) осуществления реакции **J1** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-



фторфенилбороновой кислотой с образованием **K1** или его фармацевтически приемлемой соли и

(a2) удаления защитной группы в **K1** или его фармацевтически приемлемой соли и добавления триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силана с образованием **T3** или его фармацевтически приемлемой соли.

40. Способ по п. 39, где стадия (a0) включает осуществление реакции **J0** с пивалоилхлоридом в присутствии основания, а именно *трет*-амилата натрия, и растворителя, а именно тетрагидрофурана.

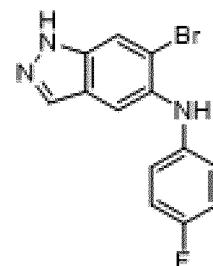
41. Способ по п. 39 или п. 40, где стадия (a0) включает осуществление реакции **J0** с пивалоилхлоридом при температуре, составляющей приблизительно 10-20°C.

42. Способ по любому из пп. 39-41, где стадия (a1) включает осуществление реакции **J1** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторфенилбороновой кислотой в присутствии катализатора на основе оксида фосфетана, а именно гексаметилоксифосфетана, и восстанавливающего средства, а именно метилсилилокси(диметил)силана.

43. Способ по любому из пп. 39-42, где стадия (a2) включает удаление защитной группы в **K1** или его фармацевтически приемлемой соли с использованием основания, а именно гидроксида калия.

44. Способ по любому из пп. 39-43, где стадия (a1) включает осуществление реакции **J1** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторфенилбороновой кислотой при температуре, составляющей приблизительно 85-95°C.

45. Способ по любому из пп. 39-44, где стадия (a2) включает удаление защитной



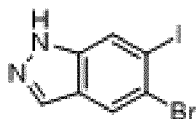
H184

группы в **K1** или его фармацевтически приемлемой соли с образованием или его фармацевтически приемлемой соли и осуществление реакции **H184** или его фармацевтически приемлемой с триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силаном.

46. Способ по п. 45, где стадия (a2) включает осуществление реакции **H184** или его фармацевтически приемлемой с триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силаном в присутствии катализатора на основе комплекса палладий-фосфин, а именно дихлорида бис(трифенилфосфин)Pd, йодида меди, основания, а именно гидроксида калия, и спирта, а именно изопропилового спирта.

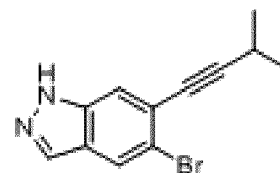
47. Способ по п. 45 или п. 46, где стадия (a2) включает удаление защитной группы в **K1** или его фармацевтически приемлемой соли и осуществление реакции **H184** или его фармацевтически приемлемой с триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силаном при температуре, составляющей приблизительно 75-85°C.

48. Способ по любому из пп. 32-47, где способ дополнительно включает по меньшей мере одну дополнительную стадию, выбранную из:



H7

(a1') осуществления реакции или его фармацевтически приемлемой соли с



H8

триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силаном с образованием или его фармацевтически приемлемой соли и

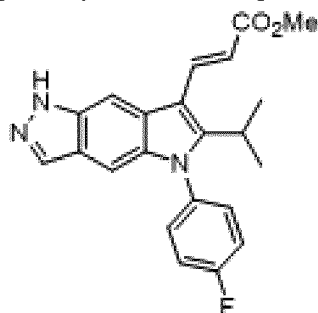
(a2') осуществления реакции **H8** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторанилином с образованием **T3** или его фармацевтически приемлемой соли.

49. Способ по п. 48, где стадия (a1') включает осуществление реакции **H7** или его

фармацевтически приемлемой соли с триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силаном в присутствии катализатора на основе комплекса палладий-фосфин, а именно дихлорида *бис*(трифенилфосфин)Pd, йодида меди, основания, а именно гидроксида калия, и спирта, а именно этанола.

50. Способ по п. 48 или п. 49, где стадия (a1') включает осуществление реакции **H7** или его фармацевтически приемлемой соли с триметил(3-метилбут-1-ин-1-ил)силаном при температуре, составляющей приблизительно 70-80°C.

51. Способ по любому из пп. 48-50, где стадия (a2') включает осуществление реакции **H8** или его фармацевтически приемлемой соли с 4-фторанилином в присутствии катализатора на основе комплекса палладий-фосфин, а именно tBuXPhosPd, йодида меди, основания, а именно *трет*-бутоксид натрия, и спирта, а именно этанола.

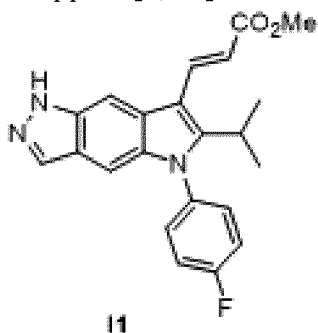


52. Соединение

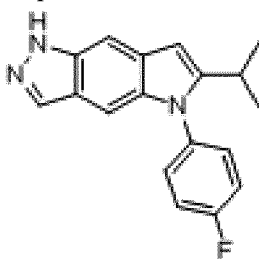
II

или его фармацевтически приемлемая соль.

53. Способ получения метил-(E)-3-(5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)акрилата (**II**):



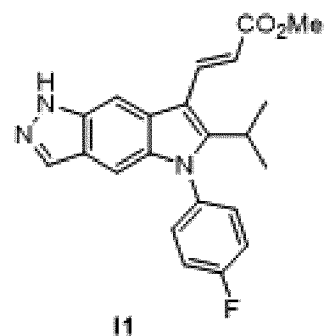
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:



осуществление реакции

T3

или его фармацевтически приемлемой



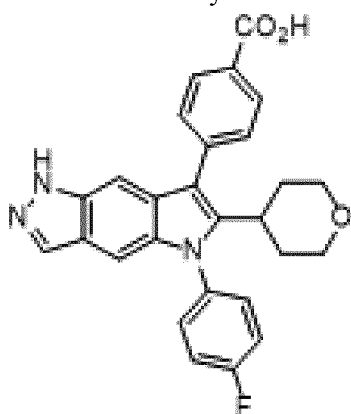
соли с метил-3,3-диметоксипропаноатом с образованием
фармацевтически приемлемой соли.

или его

54. Способ по п. 53, где стадия (а) включает осуществление реакции **T3** или его фармацевтически приемлемой соли с метил-3,3-диметоксипропаноатом в присутствии сульфоновой кислоты, а именно *n*-толуолсульфоновой кислоты, и растворителя, а именно дихлорметана.

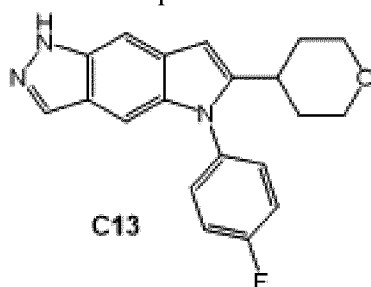
55. Способ по п. 53 или п. 54, где стадия (а) включает осуществление реакции **T3** или его фармацевтически приемлемой соли с метил-3,3-диметоксипропаноатом при температуре, составляющей приблизительно 40-50°C, при взбалтывании.

56. Способ получения твердой формы соединения 1:



(соединение 1),

или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:



(i) образование

или его фармацевтически приемлемой

соли с помощью способа, включающего:

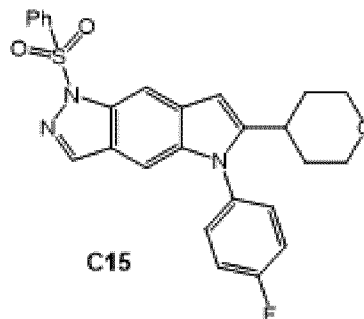
(а) осуществление реакции 5-бром-6-йод-1H-индазола с триметил((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)силаном с образованием 5-бром-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-индазола;

(б) осуществление реакции 5-бром-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-индазола с 4-фторанилином с образованием N-(4-фторфенил)-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-

ил)этинил)-1H-индазол-5-амин и

(с) осуществление реакции N-(4-фторфенил)-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-1H-индазол-5-амин с AcOH с образованием **C13** или его фармацевтически приемлемой соли;

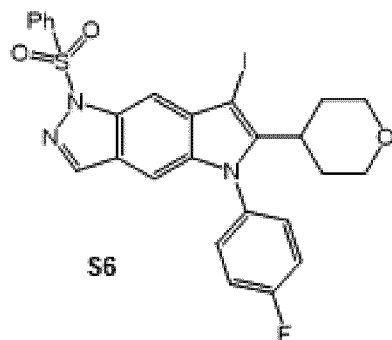
(ii) осуществление реакции **C13** или его фармацевтически приемлемой соли с



бензолсульфонилхлоридом с образованием
фармацевтически приемлемой соли;

или его

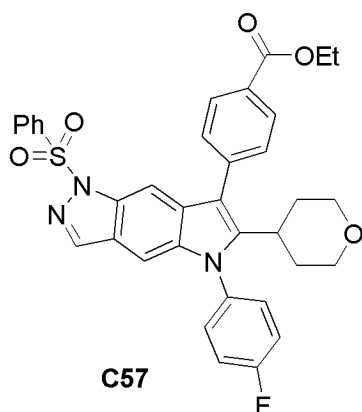
(iii) галогенирование **C15** или его фармацевтически приемлемой соли с



образованием

или его фармацевтически приемлемой соли;

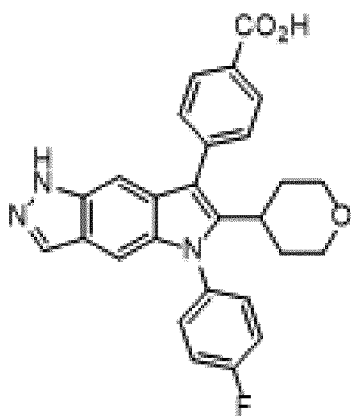
(iv) осуществление реакции **S6** или его фармацевтически приемлемой соли с (4-(этоксикарбонил)фенил)бороновой кислотой с образованием



или его фармацевтически приемлемой соли и

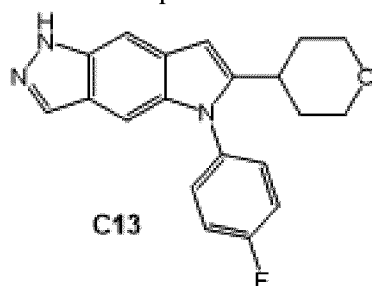
(v) осуществление дезэтерификации **C57** или его фармацевтически приемлемой соли с получением твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

57. Способ получения твердой формы соединения 1:



(соединение 1),

или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

**C13**

(i) образование

или его фармацевтически приемлемой

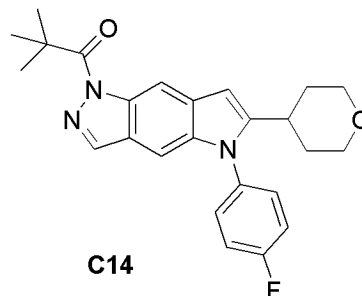
соли с помощью способа, включающего:

(а) осуществление реакции 5-бром-6-йод-1H-индазола с триметил((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)силаном с образованием 5-бром-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-индазола;

(b) осуществление реакции 5-бром-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-индазола с 4-фторанилином с образованием N-(4-фторфенил)-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-индазол-5-амин и

(с) осуществление реакции N-(4-фторфенил)-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-индазол-5-амин с AcOH с образованием **C13** или его фармацевтически приемлемой соли;

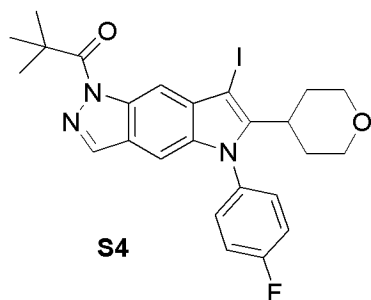
(ii) осуществление реакции **C13** или его фармацевтически приемлемой соли с

**C14**

пивалоилхлоридом с образованием
фармацевтически приемлемой соли;

или его

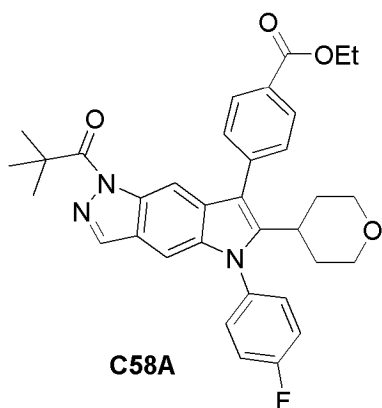
(iii) галогенирование **C14** или его фармацевтически приемлемой соли с



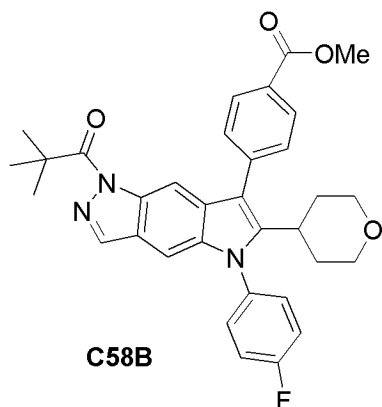
образованием
соли;

или его фармацевтически приемлемой

(iv) осуществление реакции **S4** или его фармацевтически приемлемой соли с (4-(этоксикарбонил)фенил)бороновой кислотой с образованием



или его фармацевтически приемлемой соли или в качестве альтернативы осуществление реакции **S6** или его фармацевтически приемлемой соли с (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислотой с образованием



или его фармацевтически приемлемой соли и

(v) осуществление деэтерификации **C58A** или его фармацевтически приемлемой соли или **C58B** или его фармацевтически приемлемой соли с получением твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

58. Способ по п. 56 или п. 57, где стадия (ii) включает осуществление реакции **C13** или его фармацевтически приемлемой соли с бензолсульфонилхлоридом или пивалоилхлоридом в присутствии основания, а именно *трет*-бутоксид калия, и растворителя, а именно тетрагидрофурана.

59. Способ по любому из пп. 56-58, где стадия (iii) включает осуществление реакции **C15** или его фармацевтически приемлемой соли или **C14** или его фармацевтически приемлемой соли с 1-йодпирролидин-2,5-дионом и в присутствии растворителя, а именно дихлорметана.

60. Способ по любому из пп. 56-59, где стадия (iv) включает осуществление реакции **S6** или его фармацевтически приемлемой соли или **S4** или его фармацевтически приемлемой соли с (4-(этоксикарбонил)фенил)бороновой кислотой или (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислотой в присутствии катализатора на основе комплекса палладий-фосфин, а именно 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), который необязательно связан в комплекс с дихлорметаном, и в присутствии основания, выбранного из триэтиламина, карбоната натрия и карбоната калия.

61. Способ по любому из пп. 56-60, где стадия (v) включает осуществление реакции **C58A** или его фармацевтически приемлемой соли или **C58B** или его фармацевтически приемлемой соли с основанием, а именно гидроксидом натрия, и в присутствии растворителя, а именно пиперидина.

По доверенности