

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390622** (13) **A2**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.28

(51) Int. Cl. *C07D 213/75* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.08.28

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ 4-{8-АМИНО-3-[(2S)-1-(БУТ-2-ИНОИЛ)ПИРРОЛИДИН-2-ИЛ]ИМИДАЗО[1,5-a]ПИРАЗИН-1-ИЛ}-N-(ПИРИДИН-2-ИЛ)БЕНЗАМИДА

(31) 62/724,228

(32) 2018.08.29

(33) US

(62) 202190557; 2019.08.28

(71) Заявитель:
АСЕРТА ФАРМА Б.В. (NL)

(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.
(RU)

(72) Изобретатель:
Бетел Пол Аллен, Чань Лай Чунь,
Купер Кейти Грейс, Кокс Роберт
Джон, Голден Майкл Дэвид, Хьюс
Шон Алан, Джексон Люсинда
Виктория, Миллард Кирсти Джейн,
Филлипс Эндрю Джон, Телфорд
Александр Джеймс (GB), Эвартс
Джерри, Лоулер Майкл Джозеф,
Литйенс Реми Е. Дж. Н., Ван Эйк
Петер Йоаннес Серваас Савио,
Ферстаппен Матильда Мария
Генрика, Вос Франк Л. М., Зейп
Эрик Юррин (US), Цзюньин Цю,
Ван Аньган (CN), Гэррей Рустам
Фердинанд, Шорт Дэвид Аллен (US)

(57) Изобретение в целом относится к улучшенным способам получения 4-{8-амино-3-[(2S)-1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил}-N-(пиридин-2-ил)бензамида, особенно крупномасштабным способом производства 4-{8-амино-3-[(2S)-1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил}-N-(пиридин-2-ил)бензамида и промежуточных соединений, используемых в таких способах.

A2

202390622

202390622

A2

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ 4-{8-АМИНО-3-[(2S)-1-(БУТ-2-ИНОЛ)-ПИРРОЛИДИН-2-ИЛ]ИМИДАЗО[1,5-а]-ПИРАЗИН-1-ИЛ}-N-(ПИРИДИН-2-ИЛ)-БЕНЗАМИДА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

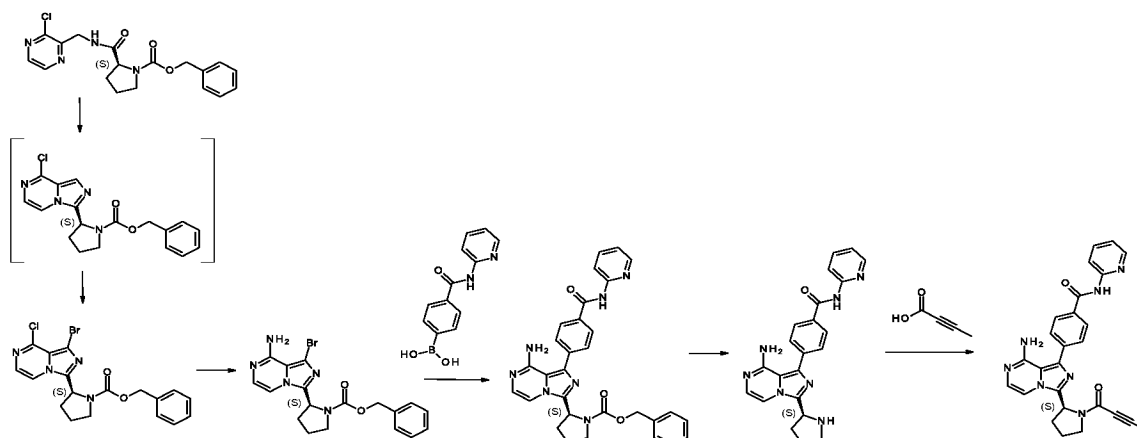
[001] Настоящее изобретение в целом относится к улучшенным способам получения 4-{8-амино-3-[(2S)-1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-N-(пиридин-2-ил)бензамида, особенно крупномасштабным способам производства 4-{8-амино-3-[(2S)-1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-N-(пиридин-2-ил)бензамида и/или промежуточных соединений, используемых в таких способах.

ПРЕДПОСЫЛКИ К СОЗДАНИЮ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[002] 4-{8-Амино-3-[(2S)-1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-N-(пиридин-2-ил)бензамид (также известный под международным непатентованным названием акалабрутиниб) является активным фармацевтическим ингредиентом готового лекарства CALQUENCE®. В 2017 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило регистрацию CALQUENCE® для лечения мантийноклеточной лимфомы у взрослых пациентов, которые уже прошли по крайней мере одну терапию. Клинические испытания по оценке использования CALQUENCE® для лечения по дополнительным показаниям, включая хронический лимфоцитарный лейкоз и макроглобулинемию Вальденстрема, продолжаются.

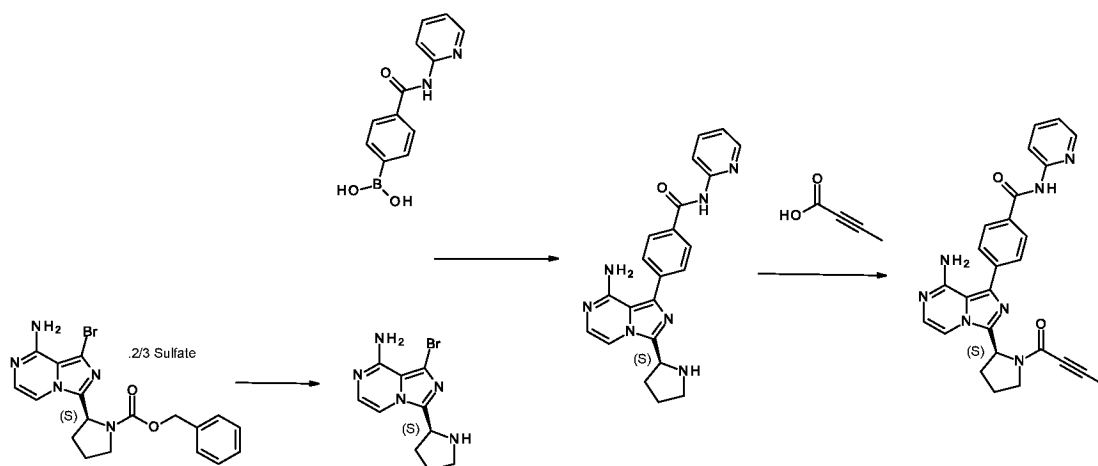
[003] Пример 6 в патенте США № 9290504 раскрывает акалабрутиниб и сообщает о синтезе, приведенном на схеме 1 ниже:

2
CXEMA 1



[004] В базе данных Research Disclosure Database № 631028 (опубликована в цифровом виде 6 октября 2016 г.) сообщается о синтезе акалабрутиниба, приведенном на схеме 2 ниже:

CXEMA 2

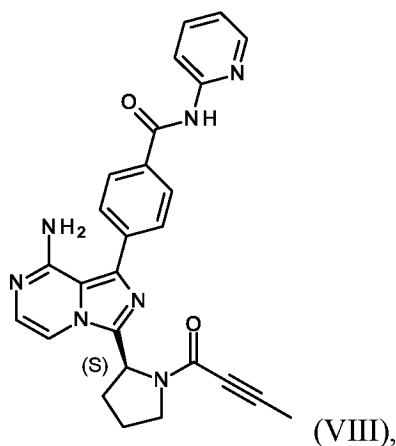


[005] Однако ранее описанные синтетические методы не подходят для крупномасштабного, особенно коммерческого производства акалабрутиниба. В настоящем описании представлены усовершенствованные способы, пригодные для крупномасштабного производства, которые обеспечивают одно или несколько преимуществ по сравнению с ранее описанными методами синтеза, такие как улучшенная чистота соединения, улучшенное выделение соединения (например, фильтруемость), сокращенное время цикла, менее строгие требования к контролю процесса, более высокий выход, сниженная стоимость, улучшенное соответствие нормативным требованиям в отношении фармацевтических исходных материалов, промежуточных продуктов и продуктов и т.п.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

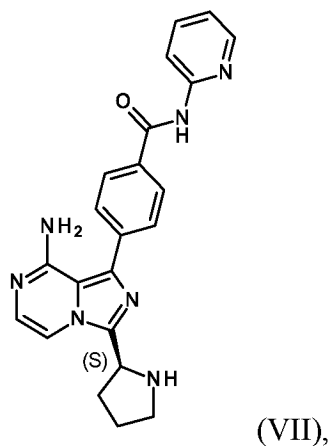
[006] Как отмечалось выше, настоящее изобретение относится к усовершенствованным способам крупномасштабного получения акалабрутиниба и/или промежуточных продуктов, используемых при получении акалабрутиниба.

[007] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (VIII):



или его соли, причем способ включает:

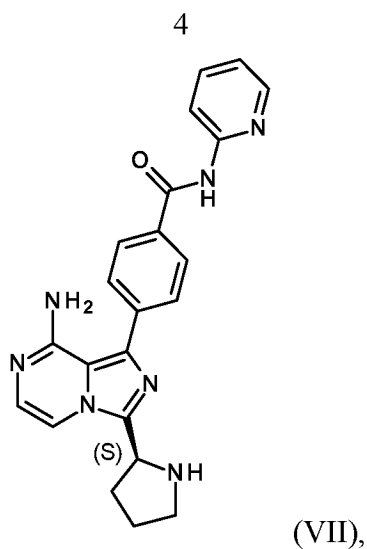
осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (VII):



или его соли с 2-бутиновой кислотой или ее солью в присутствии 1-пропилфосфонового ангидрида и основания в реакционной среде с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VIII) или его соль, и один или несколько побочных продуктов реакции; и

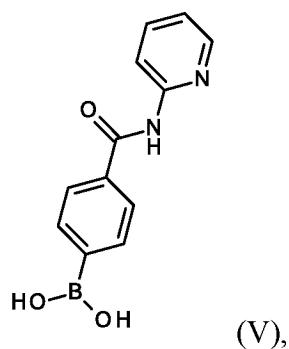
избирательное выделение соединения формулы (VIII) или его соли из реакционной смеси, отделяя его от одного или нескольких побочных продуктов реакции.

[008] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (VII):

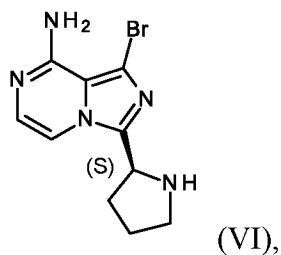


или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (V):



или его соли, с соединением, соответствующим структурной формуле (VI):

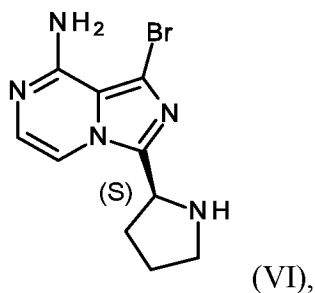


или его солью в присутствии основания и палладиевого катализатора в водной реакционной среде, содержащей органический растворитель, с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VII) или его соль;

уменьшение содержания воды в реакционной смеси с получением практически безводной смеси, содержащей соединение формулы (VII) или его соль; и

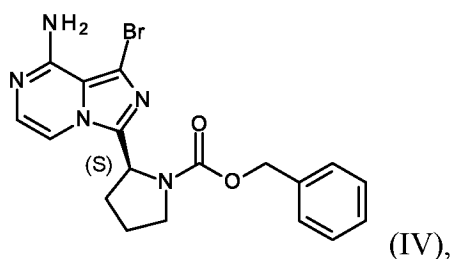
выделение соединения формулы (VII) или его соли из практически безводной смеси.

[009] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (VI):



или его соли, причем способ включает:

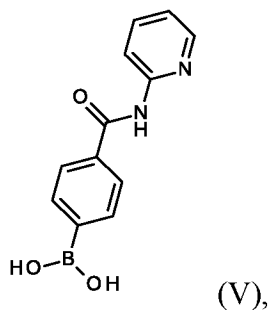
осуществление контактирования соединения формулы (IV):



или его соли с кислотной средой в условиях, пригодных для снятия защиты с соединения формулы (IV) и получения реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VI) или его соль и бензилгалогенидный побочный продукт; и

выделение соединения формулы (VI) или его соли из реакционной смеси в условиях, пригодных для того, чтобы по существу избежать образования аминальной примеси.

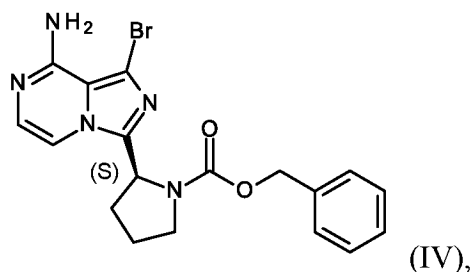
[0010] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (V):



или его соли, где способ включает осуществление контактирования 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли с тионилхлоридом и катализатором в реакционной среде, содержащей органический растворитель, с получением промежуточного ацилхлоридного соединения, а затем осуществляют его контактирование

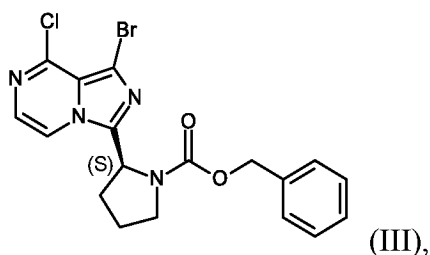
in situ с 2-аминопиридином с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (V) или его соль.

[0011] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения сульфатной соли соединения, соответствующего структурной формуле (IV):



где способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (III):

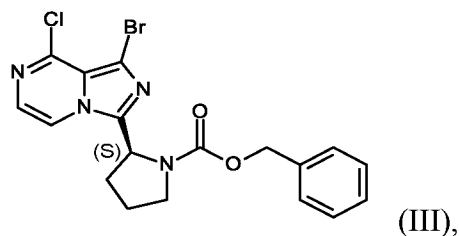


или его соли с аминирующим реагентом в реакционной среде с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (IV);

получение сульфатной соли соединения формулы (IV); и

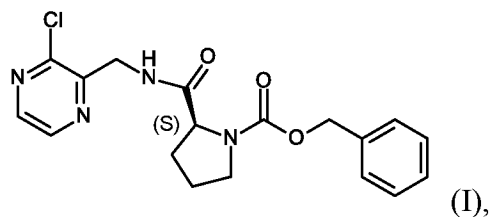
выделение сульфатной соли.

[0012] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (III):

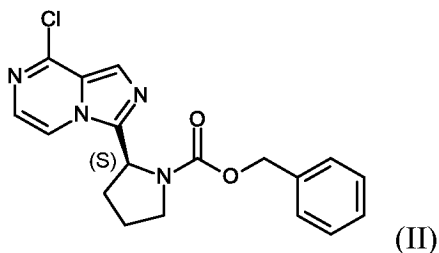


или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (I):

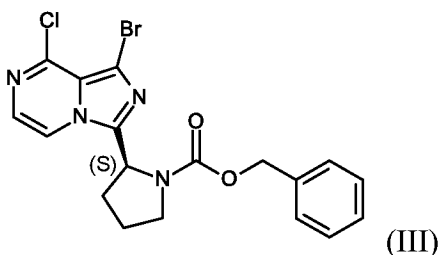


или его соли с циклизующим агентом в присутствии катализатора в реакционной среде с получением соединения формулы (II):



или его соли; и

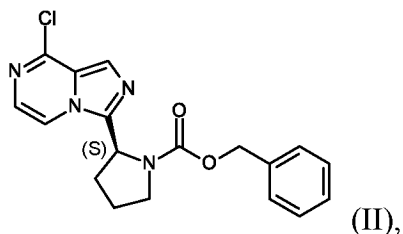
бромирование соединения формулы (II) или его соли бромлирующим реагентом с получением соединения, соответствующего структурной формуле (III):



или его соли;

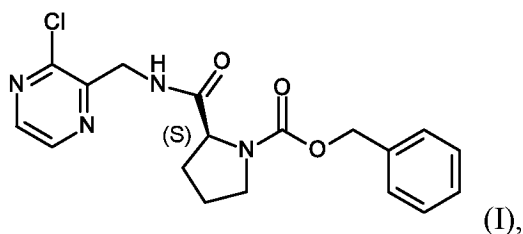
при этом температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования регулируют таким образом, чтобы поддерживать хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли не ниже примерно 80%.

[0013] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (II):



или его соли, причем способ включает:

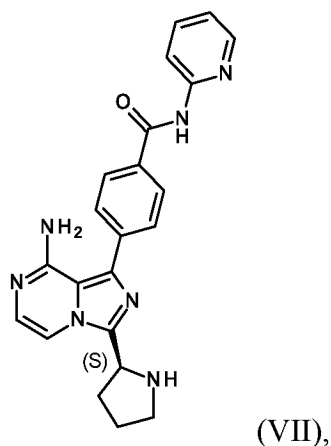
осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (I):



или его соли с циклизующим агентом в присутствии катализатора в реакционной среде с получением соединения формулы (II) или его соли;

при этом температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования регулируют таким образом, чтобы поддерживать хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли не ниже примерно 80%.

[0014] В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения, соответствующего структурной формуле (VII):

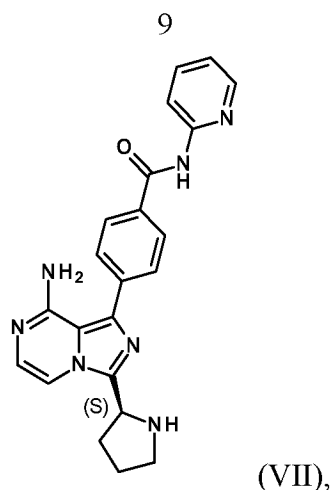


при этом кристаллическая форма характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции в режиме отражения, выбранной из:

картины порошковой рентгеновской дифракции в режиме отражения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из $9,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $14,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $19,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, и

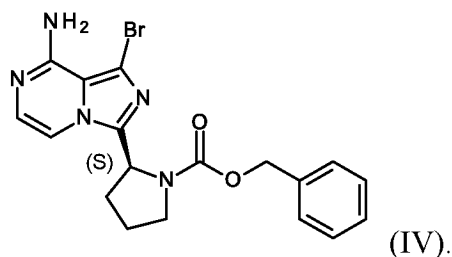
картины порошковой рентгеновской дифракции в режиме отражения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из $7,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $21,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

[0015] В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения, соответствующего структурной формуле (VII):



при этом кристаллическая форма характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции в режиме отражения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из $9,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $14,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $19,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

[0016] В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической сульфатной соли соединения, соответствующего структурной формуле (IV):



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0017] На фигуре 1 представлена картина порошковой рентгеновской дифракции (PXRD), измеренная в режиме отражения от образца кристаллической сульфатной соли бензил-(2S)-2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)-1-пирролидинкарбоксилата, имеющий стехиометрическое соотношение примерно одной молекулы сульфата и одной молекулы гидросульфата на каждые три молекулы свободного основания.

[0018] На фигуре 2 представлена картина порошковой рентгеновской дифракции (PXRD), измеренная в режиме отражения от образца кристаллической формы 2-го типа 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил}-N-(2-пиридинил)бензамида.

[0019] На фигуре 3 представлена картина порошковой рентгеновской дифракции (PXRD), измеренная в режиме отражения от образца кристаллической формы 3-го типа 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил}-N-(2-пиридинил)бензамида.

[0020] На фигуре 4 представлена картина порошковой рентгеновской дифракции (PXRD), измеренная в режиме отражения от образца формы С кристаллической формы 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а] пиразин-1-ил}-N-(2-пиридинил)бензамида.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0021] В этом письменном описании используются примеры, раскрывающие изобретение, а также дающие возможность любому специалисту в данной области применить изобретение на практике, включая изготовление и использование любых из раскрываемых солей, веществ или композиций, а также выполнение любого из раскрываемых способов или процессов. Патентуемый объем изобретения определяется формулой изобретения и может включать другие примеры, которые приходят на ум специалистам в данной области. Предполагается, что такие другие примеры находятся в пределах объема формулы изобретения, если они имеют элементы, которые не отличаются от буквального языка формулы изобретения, или если они включают эквивалентные элементы с несущественными отличиями от буквального языка формулы изобретения.

I. Определения

[0022] Заголовки разделов, используемые в этом разделе и во всем изобретении, не предназначены для ограничения.

[0023] Если приводится числовой промежуток, каждое промежуточное число в пределах промежутка явно рассматривается с одинаковой степенью точности. Например, для промежутка от 6 до 9 предусмотрены числа 7 и 8 в дополнение к 6 и 9, а для промежутка от 6,0 до 7,0 явным образом предусмотрены числа 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9 и 7.0. Таким же образом, все перечисленные соотношения также включают все подотношения, попадающие в более широкое соотношение.

[0024] Формы единственного числа включают определяемые объекты во множественном числе, если из контекста явно не следует иное.

[0025] Выражение «примерно» обычно относится к числовому промежутку, который специалист в данной области будет рассматривать, как эквивалентный указанному значению (т.е. имеющему такую же функцию или результат). Во многих случаях выражение «примерно» может включать в себя числа, которые округлены до первого значащего знака.

[0026] Если контекст не требует иного, термины «содержать»/«включать», «содержит»/«включает» и «содержащий»/«включающий» используются на основе и четком понимании того, что они должны интерпретироваться включительно, а не исключительно, и что заявитель предполагает, что каждое из этих слов будет так

истолковано при толковании данного патента, включая формулу изобретения, приведенную ниже.

[0027] Термин «сульфатная соль (2:3)» относится к сульфатной соли, имеющей стехиометрическое соотношение сульфата к свободному основанию примерно 2:3, включая сульфатную соль, имеющую одну молекулу сульфата и одну молекулу гидросульфата на каждые три молекулы свободного основания.

[0028] Термин «кристаллическая чистота», если он используется в отношении кристаллической формы соединения, относится к процентному содержанию кристаллической формы относительно другой кристаллической формы или аморфной формы соединения в указанной композиции.

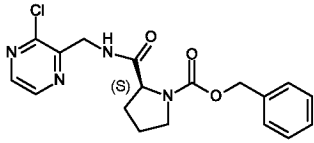
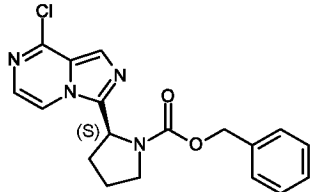
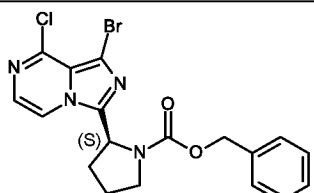
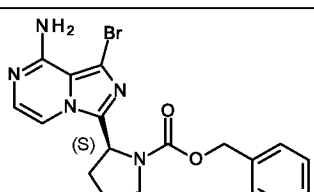
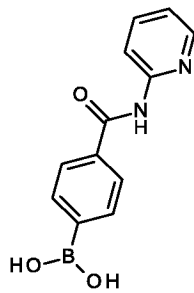
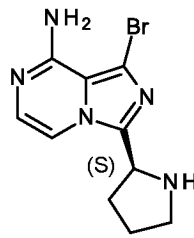
[0029] Аббревиатуры, используемые в этом изобретении, имеют значения, указанные в таблице 1 ниже.

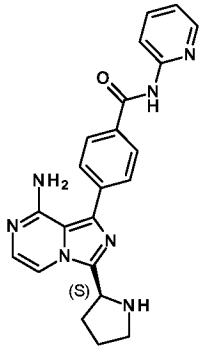
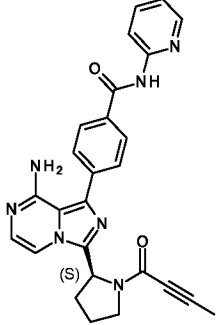
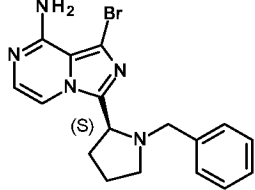
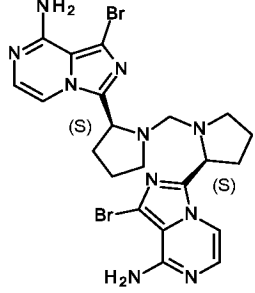
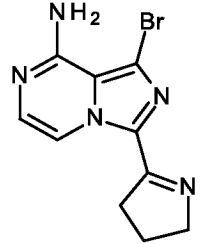
12
ТАБЛИЦА 1

СОКРАЩЕНИЕ	ЗНАЧЕНИЕ
2-BuOH	2-бутанол
DCM	дихлорметан
DMCC	диметилкарбамоилхлорид
DMF	N,N-диметилформамид
EtOH	этанол
HCl	хлористоводородная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
H ₂ SO ₄	серная кислота
IPA	изопропанол
кг	килограмм(ы)
KI	йодид калия
мбар	миллибар
MeCN	ацетонитрил
MeTHF	2-метилтетрагидрофуран
мол.экв.	молярная масса эквивалента
MTBE	метил-трет-бутиловый эфир
NaCl	хлорид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NEt ₃	триэтиламин
NH ₃	аммиак
NMP	N-метил-2-пирролидон
POCl ₃	фосфорилхлорид
отн.об.	относительный(ые) объем(ы)
SOCl ₂	тионилхлорид
TBA-Cl	тетраметиламмоний хлорид
ТЗР	ангидрид 1-пропилфосфоновой кислоты
об./об.	объем/объем
масс.	массовая доля

[0030] Для ясности в таблице 2 ниже приведены идентификатор соединения, химическое название и структура, которые взаимозаменяемо используются в данной заявке в отношении каждого обсуждаемого соединения.

ТАБЛИЦА 2

ИДЕНТИФИКАТОР СОЕДИНЕНИЙ	НАЗВАНИЕ	СТРУКТУРА
Соединение I	Бензил-(2S)-2-[(3-хлорпиразин-2-ил)метилкарбамоил]пирролидин-1-карбоксилат	
Соединение II	Бензил-(2S)-2-(8-хлоримидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат	
Соединение III	Бензил-(2S)-2-(1-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат	
Соединение IV	Бензил-(2S)-2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)-1-пирролидинкарбоксилат	
Соединение V	[4-(2-Пиридилкарбамоил)фенил]бороновая кислота	
Соединение VI	1-Бром-3-[(2S)-пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин	

ИДЕНТИФИКАТОР СОЕДИНЕНИЙ	НАЗВАНИЕ	СТРУКТУРА
Соединение VII	4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил}-N-(2-пиридинил)бензамид	
Соединение VIII	4-{8-Амино-3-[(2S)-1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил}-N-(пиридин-2-ил)бензамид (т.е. акалабрутиниб)	
Соединение IX	3-[(2S)-1-бензилпирролидин-2-ил]-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-8-амин	
Соединение X	3-[(2S)-1-[[[(2S)-2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-ил]метил]пирролидин-2-ил]-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-8-амин	
Соединение XI	1-бром-3-(3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-8-амин	

ИДЕНТИФИКАТОР СОЕДИНЕНИЙ	НАЗВАНИЕ	СТРУКТУРА
Соединение XII	4-[8-амино-3-[(2S)-пирролидин-2-ил-]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил]- бензойная кислота	
Соединение XIII	4-[8-амино-3-[(2S)-1-[4-[8-амино-3- [(2S)-пирролидин-2-ил]имидазо[1,5- а]пиразин-1-ил]бензоил]пирролидин- 2-ил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил]-N- (2-пиридил)бензамид	
Соединение XIV	4-[9-[(2S)-1-бут-2-иноилпирролидин- 2-ил]-2-метил-4- оксоимидазо[2,3]пиразино[2,6-а]- пиримидин-11-ил]-N-(2- пиридил)бензамид	

[0031] В настоящем изобретении также обсуждаются кристаллические формы некоторых соединений, перечисленных в таблице 2, включая картины порошковой рентгеновской дифракции, характеризующие такие кристаллические формы. Известно из уровня техники, что может быть получена картина порошковой рентгеновской дифракции (дифрактограмма), которая характеризуется одной или несколькими погрешностями измерения в зависимости от условий измерения (таких как оборудование, способ подготовки образца или применяемый прибор). В частности, общеизвестно, что значения интенсивности на порошковой рентгеновской дифрактограмме могут колебаться в зависимости от условий измерения и способа подготовки образца. Например, специалисту в области порошковой рентгеновской дифрактометрии будет понятно, что относительные

значения интенсивности пиков могут различаться в зависимости от ориентации образца во время измерения и от типа и настройки применяемого устройства. Специалисту в данной области техники также будет понятно, что на положение отражений могут влиять точная высота, на которой находится образец в дифрактометре, и калибровка нуля дифрактометра. Плоскостность поверхности образца также может оказывать незначительный эффект. Следовательно, специалисту в данной области техники будет понятно, что представленные в данном документе данные картины дифракции не следует понимать как абсолютные, и любая кристаллическая форма, которая обеспечивает получение картины порошковой рентгеновской дифракции, по сути, идентичной раскрываемой в данном документе, находится в пределах объема настоящего изобретения (дополнительную информацию см. в Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffraction' John Wiley & Sons, 1996).

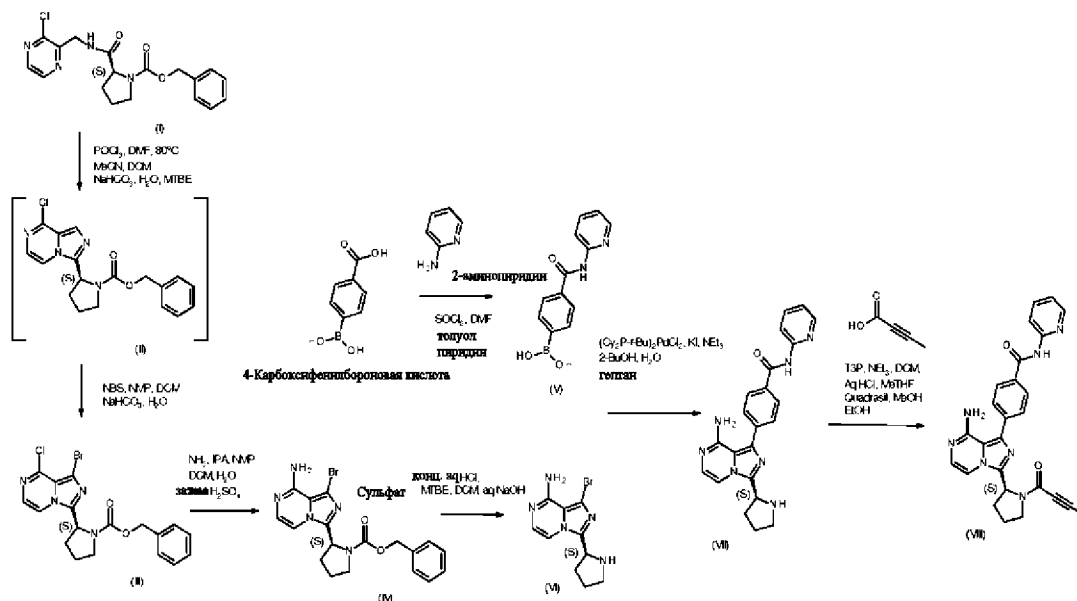
II. Синтез согласно Патенту США № 9290504

[0032] Как отмечалось ранее, синтез, описанный в примере 6 патента США № 9290504, не подходит для крупномасштабного производства акалабрутиниба. Помимо других ограничений, описанный способ не дает информации о хиральной или ахиральной чистоте промежуточных продуктов, использует хроматографию для выделения промежуточных продуктов в различные моменты в ходе способа, и конечный продукт получают в миллиграммовых количествах. Общий выход акалабрутиниба в результате этого лабораторного синтеза, исходя из соединения I, составлял примерно 5%.

III. Способ производства для поставок для клинических испытаний

[0033] На схеме 3 ниже показан способ производства, разработанный впоследствии для поставок акалабрутиниба для клинических испытаний. Отдельные стадии схемы 3 обсуждаются более подробно в этом изобретении.

17
СХЕМА 3



[0034] Хотя этот способ использовался для производства примерно 100-150 килограммов акалбрутиниба для использования в клинических испытаниях, этот способ неустойчив, сложен в эксплуатации и имеет длительный цикл. Следовательно, этот способ был признан непригодным для крупномасштабного производства акалбрутиниба.

[0035] В частности, способ, представленный на схеме 3, имеет ряд ограничений, включая следующие:

(1) Рацемизацию хирального центра на стадии получения соединения (II) трудно контролировать, что привело к получению нескольких бракованных партий.

(2) На нескольких стадиях используется ряд экологически нежелательных растворителей.

(3) Одним из наиболее проблематичных используемых растворителей является дихлорметан. Помимо проблем, связанных с окружающей средой, использование дихлорметана на стадиях с участием аминов имеет еще один недостаток, связанный с образованием аминальных примесей в результате реакции амина с дихлорметаном, что иногда даже приводит к получению бракованных партии. На стадии получения соединения (VI), например, могут образовываться димеры с метиленовыми мостиковыми связями. Кроме того, аналитический кислотный метод жидкостной хроматографии, используемый в связи со стадией получения соединения (VI), не позволял обнаруживать аминальные примеси.

(4) Использование комбинации *N,N*-диметилформамида и тионилхлорида, используемой для получения соединения (V), потенциально может привести к образованию токсичного диметилкарбамоилхлорида.

(5) Реакция сочетания на стадии получения соединения (VII) склонна останавливаться. Добавление большего количества палладиевого катализатора увеличивает нагрузку на стадию улавливания во время заключительной стадии получения акалабрутиниба, которая уже требует чрезмерного повторения циклов с поглотителем на основе диоксида кремния.

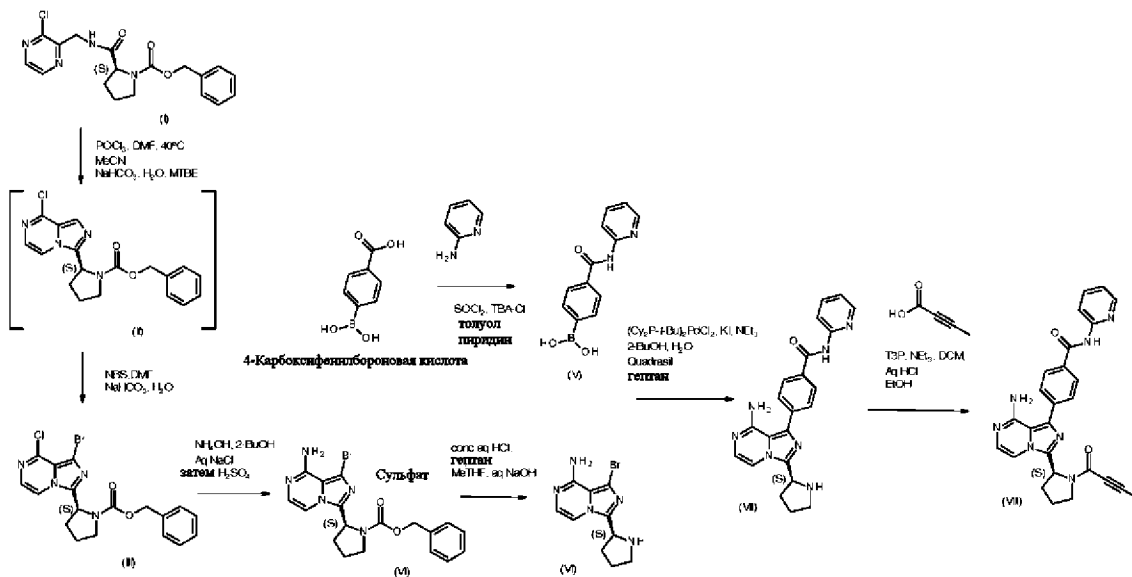
(6) Выделение соединения (VII) фильтрацией сложно и непригодно для крупномасштабного производства. В масштабе 50 кг потребовалось использование двух фильтр-прессов и нескольких разгрузок продукта вручную в виде влажной пасты, что потребовало значительного времени.

(7) Множество бракованных партий было получено из-за множества различных срывов ацилирования при получении акалабрутиниба.

(8) Выделение акалабрутиниба с помощью осаждения дистилляцией не позволяет контролировать свойства частиц выделенного продукта.

IV. Способ для крупномасштабного процесса

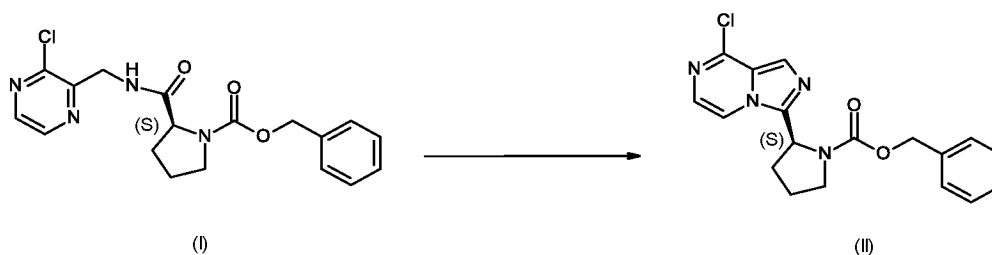
[0036] Ввиду ограничений способа, использованного для поставок для клинических испытаний, был разработан улучшенный способ, который преодолел эти недостатки и удовлетворяет требованиям крупномасштабного производства акалабрутиниба. Схема 4, приведенная ниже, иллюстрирует один типичный вариант осуществления этого способа крупномасштабного производства акалабрутиниба. В этом изобретении отдельные стадии схемы 4 обсуждаются более подробно.



V. Получение бензил-(2S)-2-(8-хлоримидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (соединение II)

[0037] Настоящее изобретение частично относится к способам получения бензил-(2S)-2-(8-хлоримидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (соединения II) или его соли из бензил-(2S)-2-[(3-хлорпиразин-2-ил)метилкарбамоил]пирролидин-1-карбоксилата (соединения I) или его соли. Схема 5 ниже иллюстрирует способ в общем виде:

CXEMA 5

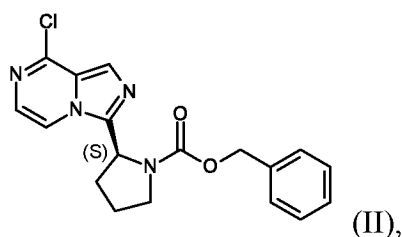


[0038] Циклизация соединения (I) с образованием имидазольного кольца, присутствующего в соединении (II), имеет преимущества, поскольку она придает стабильность хиральному центру последующих промежуточных соединений, используемых при производстве акалабрутиниба. Однако недостатком способа для поставок для клинических испытаний является то, что нециклизованное соединение (I) легко рацемизируется в кислотных условиях реакции циклизации. Эта нежелательная реакция рацемизации трудно поддается контролю, и она привела к отбраковке нескольких партий. Использование продувки азотом для удаления выделяющейся

хлористоводородной кислоты в некоторой степени ограничивает эти хиральные потери, но степень хиральных потерь все еще сильно варьируется.

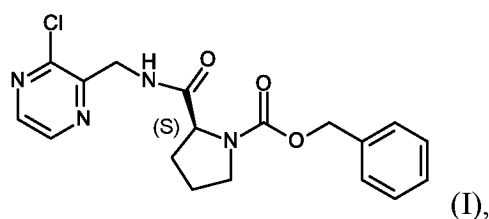
[0039] В способе для поставок для клинических испытаний использовали температуру реакции примерно 80°C с загрузкой катализатора *N,N*-диметилформамида в примерно 0,2 молярной массы эквивалента. Было найдено, что увеличение загрузки *N,N*-диметилформамида (например, до примерно 0,6 молярной массы эквивалента) и снижение температуры реакции (например, до примерно 40°C) ограничивает наблюдаемую хиральную деградацию и обычно приводит к получению хирально чистого соединения (II). Уменьшенная загрузка катализатора *N,N*-диметилформамида, используемая в способе для поставок для клинических испытаний, привела к скорости реакции, которая требовала более высокой температуры для завершения реакции, что затем привело к хиральной деградации. Напротив, увеличенная загрузка катализатора *N,N*-диметилформамида в усовершенствованном способе приводит к более высокой скорости реакции и позволяет проводить реакцию при более низкой температуре, что подавляет рацемизацию. Хиральная деградация снижается, хиральная целостность сохраняется, и, следовательно, увеличивается выход.

[0040] Соответственно, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (II):



или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (I):



или его соли с циклизующим агентом в присутствии катализатора в реакционной среде с получением соединения формулы (II) или его соли;

при этом температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования регулируют таким образом, чтобы поддерживать хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли не ниже примерно 80%.

[0041] Как отмечалось выше, соответствующий контроль температуры реакции во время реакции циклизации важен для поддержания подходящей хиральной чистоты продукта. Обычно температуру реакционной среды регулируют во время реакции циклизации таким образом, чтобы поддерживать хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли не ниже примерно 85%. В одном аспекте температуру реакционной среды регулируют во время стадии контактирования таким образом, чтобы поддерживать хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли не ниже примерно 90%. В другом аспекте температуру реакционной среды регулируют во время стадии контактирования таким образом, чтобы поддерживать хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли не ниже примерно 95%. В другом аспекте температуру реакционной среды регулируют во время стадии контактирования таким образом, чтобы поддерживать хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли не ниже примерно 99%.

[0042] Поддержание температуры реакционной среды ниже примерно 80°C во время стадии контактирования обычно улучшает хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли. В одном аспекте температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают ниже примерно 70°C. В другом аспекте температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают ниже примерно 60°C. В другом аспекте температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают ниже примерно 50°C. В другом аспекте температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают в интервале от примерно 30°C до примерно 50°C. В другом аспекте температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают при примерно 40°C.

[0043] Катализатор может быть любым подходящим катализатором, особенно катализатором, выбранным из группы, состоящей из *N,N*-диметилформаида и *N*-метилформанилида. В одном аспекте катализатор включает *N,N*-диметилформамид. В другом аспекте катализатор включает *N*-метилформанилид. Как отмечалось выше, количество катализатора, загруженного в реакционную среду, также может влиять на хиральную чистоту продукта. В реакционную среду обычно загружают не менее примерно 0,1 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли. В одном аспекте в реакционную среду загружают не менее примерно 0,4 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению

формулы (I) или его соли. В дополнительном аспекте в реакционную среду загружают не менее примерно 0,6 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли. В дополнительном аспекте в реакционную среду загружают от примерно 0,1 до примерно 1,0 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли. В дополнительном аспекте в реакционную среду загружают от примерно 0,4 до примерно 1,0 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли. В дополнительном аспекте катализатор включает *N,N*-диметилформамид и в реакционную среду загружают от примерно 0,1 до примерно 1,0 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли. В дополнительном аспекте катализатор включает *N,N*-диметилформамид и в реакционную среду загружают от примерно 0,4 до примерно 1,0 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли. В дополнительном аспекте катализатор включает *N,N*-диметилформамид и в реакционную среду загружают примерно 0,6 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли.

[0044] Циклизующий агент может представлять собой любой подходящий циклизующий агент, в частности оксихлорид фосфора. Обычно осуществляют контактирование соединения формулы (I) или его соли с примерно 0,7-10 молярными массами эквивалента циклизующего агента по отношению к соединению формулы (I) или его соли. В одном аспекте осуществляют контактирование соединения формулы (I) или его соли с примерно 1,5-2,5 молярными массами эквивалента циклизующего агента по отношению к соединению формулы (I) или его соли. В другом аспекте осуществляют контактирование соединения формулы (I) или его соли с примерно 2,0 молярными массами эквивалента циклизующего агента по отношению к соединению формулы (I) или его соли.

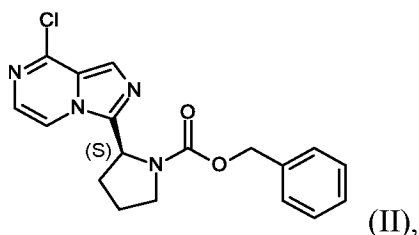
[0045] Реакционная среда может быть любой подходящей реакционной средой, в частности, содержащей по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из ароматических углеводородов, хлорированных углеводородов, простых эфиров и нитрилов. В одном аспекте реакционная среда включает по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из ацетонитрила, бутиронитрила, дихлорметана, толуола, анизол, тетрагидрофурана и 2-метилтетрагидрофурана. В другом аспекте реакционная среда включает ацетонитрил. Объем реакционной среды обычно составляет от примерно 2 литров до примерно 20 литров реакционной среды на килограмм соединения формулы (I) или его соли, загруженного в реакционную среду. В

одном аспекте объем реакционной среды составляет от примерно 3 литров до примерно 10 литров реакционной среды на килограмм соединения формулы (I) или его соли, загруженного в реакционную среду.

[0046] Стадию контактирования обычно проводят в режиме периодической реакции, в частности, в режиме, при котором в периодическую реакцию загружают не менее примерно 50 кг соединения формулы (I) или его соли. В одном аспекте в периодическую реакцию загружают по меньшей мере примерно 100 кг соединения формулы (I) или его соли. В другом аспекте, в периодическую реакцию загружают по меньшей мере примерно 200 кг соединения формулы (I) или его соли. В другом аспекте, в периодическую реакцию загружают по меньшей мере примерно 300 кг соединения формулы (I) или его соли.

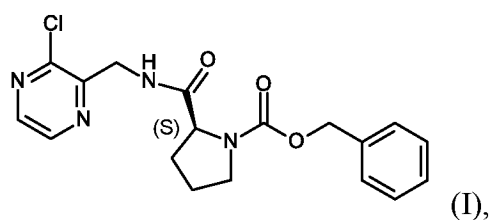
[0047] Стехиометрический выход соединения формулы (II) или его соли в данном способе обычно не ниже примерно 50%. В одном аспекте стехиометрический выход соединения формулы (II) или его соли составляет не ниже примерно 65%. В другом аспекте стехиометрический выход соединения формулы (II) или его соли составляет не ниже примерно 80%. В другом аспекте стехиометрический выход соединения формулы (II) или его соли составляет не ниже примерно 90%. Фактически, усовершенствованный способ позволил обеспечить выход примерно 95% материала хорошего качества на уровне производства более 300 кг (по исходному количеству).

[0048] В другом типичном варианте осуществления изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (II):



или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (I):



или его соли с оксихлоридом фосфора в присутствии катализатора в реакционной среде с получением соединения формулы (II) или его соли;

где температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают ниже примерно 80°C;

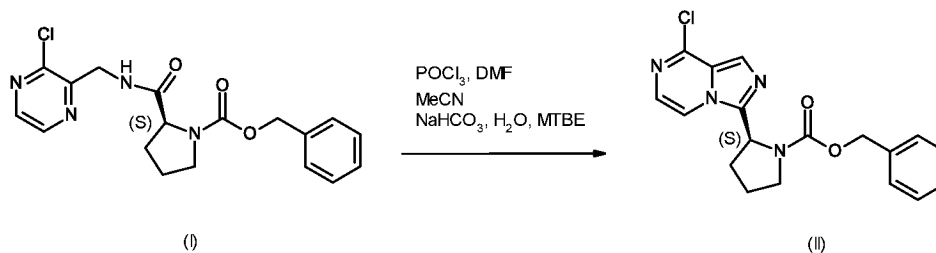
где в реакционную среду загружают не менее примерно 0,4 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли; и

где хиральная чистота соединения формулы (II) или его соли составляет не ниже примерно 80%.

[0049] В одном аспекте температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают ниже примерно 70°C; в реакционную среду загружают от не менее чем примерно 0,4 до примерно 1,0 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли; и хиральная чистота соединения формулы (II) или его соли составляет не ниже примерно 85%. В другом аспекте температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают ниже примерно 60°C; в реакционную среду загружают от не менее чем примерно 0,4 до примерно 1,0 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли; и хиральная чистота соединения формулы (II) или его соли составляет не ниже примерно 90%. В другом аспекте температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают от примерно 30°C до примерно 50°C; в реакционную среду загружают от не менее чем примерно 0,4 до примерно 1,0 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли; и хиральная чистота соединения формулы (II) или его соли составляет не ниже примерно 90%. В другом аспекте температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают при примерно 40°C; в реакционную среду загружают примерно 0,6 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли; и хиральная чистота соединения формулы (II) или его соли составляет не ниже примерно 90%. В дополнительном аспекте катализатор включает *N,N*-диметилформамид.

[0050] Схема 6, приведенная ниже, соответствует способу, описанному в Примере 3, и иллюстрирует один типичный вариант усовершенствованного способа получения соединения (II).

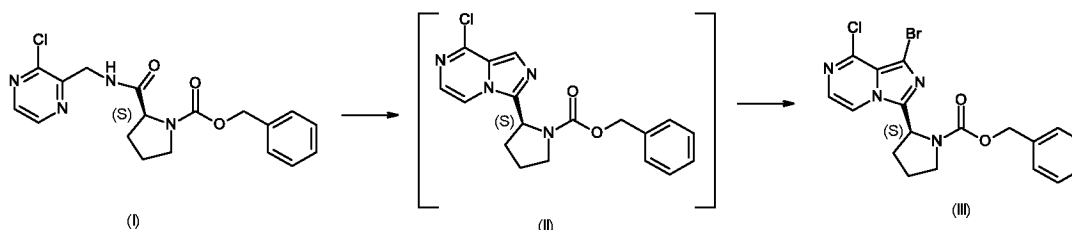
25
СХЕМА 6



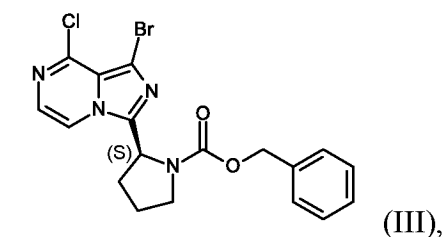
VI. Получение бензил-(2S)-2-(1-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (соединение III)

[0051] Настоящее изобретение частично относится к способам получения бензил-(2S)-2-(1-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (соединения III) или его соли из бензил (2S)-2-[(3-хлорпирозин-2-ил)метилкарбамоил]пирролидин-1-карбоксилата (соединения I) или его соли. Соединение (II) или его соль получают из соединения (I) или его соли, как обсуждалось ранее, а затем бромруют, получая соединение (III) или его соль. Схема 7 ниже иллюстрирует способ в общем виде:

СХЕМА 7

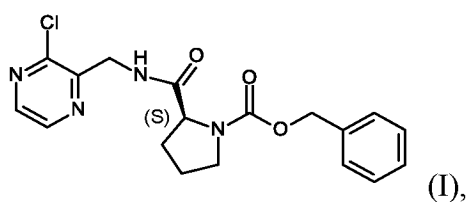


[0052] Соответственно, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (III):

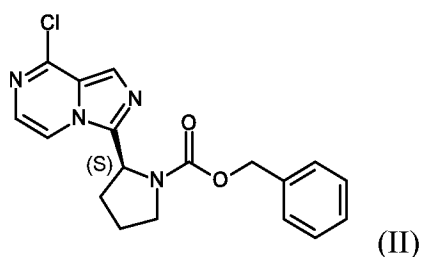


или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (I):

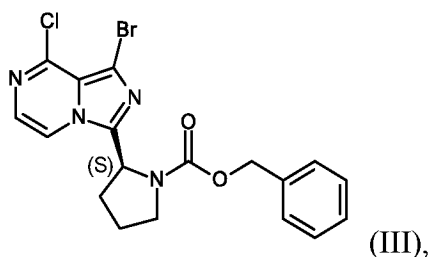


или его соли с циклизующим агентом в присутствии катализатора в реакционной среде с получением соединения формулы (II):



или его соли; и

бромирование соединения формулы (II) или его соли бромлирующим реагентом с получением соединения, соответствующего структурной формуле (III):



или его соли;

при этом температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования регулируют таким образом, чтобы поддерживать хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли не ниже примерно 80%.

[0053] Бромлирующий реагент может представлять собой любой подходящий бромлирующий реагент, в частности *N*-бромсукцинимид. Соединение формулы (III) или его соль можно получить из соединения формулы (II) или его соли без предварительного выделения соединения формулы (II) или его соли из реакционной смеси (т.е. бромированием *in situ*, которое может включать стадию замены растворителя), или, альтернативно, соединение формулы (II) или его соль можно выделить из реакционной среды, а затем бромировать с получением соединения формулы (III) или его соли. В одном аспекте соединение формулы (III) или его соль получают из соединения формулы (II) или его соли без предварительного выделения соединения формулы (II) или его соли из реакционной смеси (т.е. бромированием *in situ*). В другом аспекте соединение формулы (II) или его соль выделяют из реакционной среды (например, способом замены растворителя, включающим выделение масла, содержащего соединение формулы (II) или его соль), а затем проводят бромирование с получением соединения формулы (III) или его соли.

[0054] Если соединение формулы (II) или его соль выделяют из реакционной смеси и затем осуществляют контактирование с бромлирующим реагентом в среде бромирования, то среда бромирования может быть любой подходящей средой бромирования, в частности, содержащей по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из хлорированных углеводородов и полярных апротонных растворителей. В одном аспекте среда бромирования включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из *N,N*-диметилформамида, *N*-метилпирролидинона, *N*-бутилпирролидинона, диметилсульфоксида, диметилацетамида и дихлорметана. В другом аспекте среда бромирования включает *N,N*-диметилформамид. В другом аспекте среда бромирования включает *N*-метилпирролидинон.

[0055] Соединение формулы (II) или его соль вводят в контакт с эффективным количеством бромлирующего реагента, например, от примерно 0,8 до примерно 1,2 молярной массы эквивалента бромлирующего реагента по отношению к соединению формулы (II) или его соли. Во избежание слишком бурной реакции может быть удобнее «титровать» бромлирующий реагент на входе, контролировать температуру реакционной среды/среды бромирования во время добавления бромлирующего реагента и/или вести периодический производственный контроль в ходе добавления бромлирующего реагента. В одном аспекте в ходе стадии бромирования температуру реакционной среды/среды бромирования поддерживают в интервале от примерно 5°C до примерно 40°C. В другом аспекте в ходе стадии бромирования температуру реакционной среды/среды бромирования поддерживают при примерно 20°C. В другом аспекте бромлирующий реагент титруют в реакционную среду/среду бромирования.

[0056] Способ может дополнительно включать выделение соединения формулы (III) или его соли из конечной реакционной смеси. В одном из аспектов для осаждения соединения формулы (III) или его соли к конечной реакционной смеси добавляют водный раствор. В другом аспекте для осаждения соединения формулы (III) или его соли к конечной реакционной смеси добавляют водный раствор, имеющий щелочной pH. В другом аспекте для осаждения соединения формулы (III) или его соли к конечной реакционной смеси добавляют водный раствор бикарбоната натрия. В другом аспекте массовая доля бикарбоната натрия в растворе бикарбоната натрия составляет примерно от 1% до 10%. В другом аспекте массовая доля бикарбоната натрия в растворе бикарбоната натрия составляет примерно 2%.

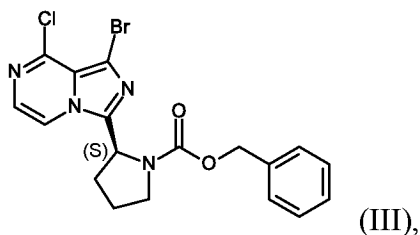
[0057] Если соединение (II) или его соль выделяют из реакционной смеси, а затем бромлируют, то бромирование обычно проводят в режиме периодической реакции, в

частности, в режиме, при котором в периодическую реакцию загружают не менее примерно 50 кг соединения формулы (II) или его соли. В одном аспекте в периодическую реакцию загружают по меньшей мере примерно 100 кг соединения формулы (II) или его соли. В другом аспекте, в периодическую реакцию загружают по меньшей мере примерно 200 кг соединения формулы (II) или его соли. В другом аспекте, в периодическую реакцию загружают по меньшей мере примерно 300 кг соединения формулы (II) или его соли.

[0058] Если соединение (II) или его соль бромруют *in situ*, то реакцию *in situ* обычно проводят в режиме периодической реакции, в частности, в режиме, при котором в периодическую реакцию изначально загружают не менее примерно 50 кг соединения формулы (I) или его соли. В одном аспекте в реакцию изначально загружают не менее примерно 100 кг соединения формулы (I) или его соли. В другом аспекте в реакцию изначально загружают не менее примерно 200 кг соединения формулы (I) или его соли. В другом аспекте в реакцию изначально загружают не менее примерно 300 кг соединения формулы (I) или его соли.

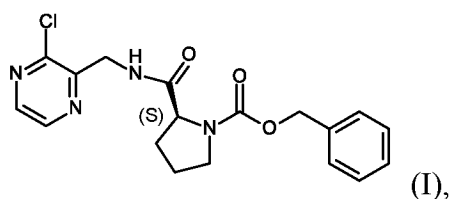
[0059] Взаимодействием соединения (II) или его соли с бромлирующим реагентом (например, *N*-бромсукцинимидом) получают соединение (III) или его соли, реакция, как правило, проходит хорошо и обеспечивает получение материала хорошего качества с высоким выходом. Стехиометрический выход соединения формулы (III) или его соли в данном способе обычно не ниже примерно 50%. В одном аспекте стехиометрический выход соединения формулы (III) или его соли составляет не ниже примерно 65%. В другом аспекте стехиометрический выход соединения формулы (III) или его соли составляет не ниже примерно 80%. В другом аспекте стехиометрический выход соединения формулы (III) или его соли составляет не ниже примерно 90%. Фактически, усовершенствованный способ позволил обеспечить выход примерно 95% материала хорошего качества на уровне производства более 300 кг (по исходному количеству).

[0060] В другом типичном варианте осуществления изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (III):

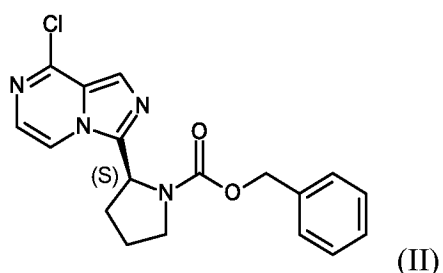


или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (I):

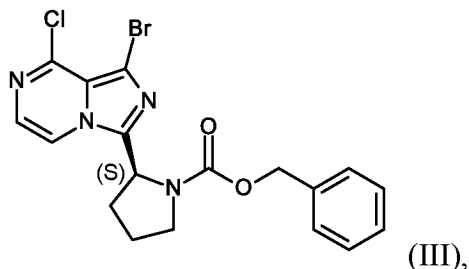


или его соли с оксихлоридом фосфора в присутствии катализатора в реакционной среде с получением соединения формулы (II):



или его соли; и

бромирование соединения формулы (II) или его соли *N*-бромсукцинимидом с получением соединения, соответствующего структурной формуле (III):



или его соли;

где температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают ниже примерно 80°C;

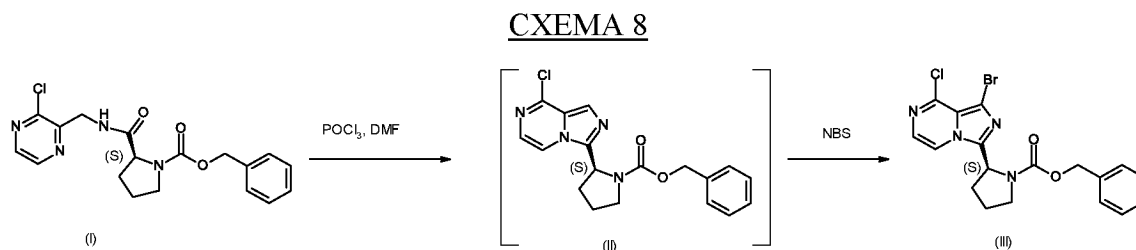
где в реакционную среду загружают не менее примерно 0,4 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли; и

где хиральная чистота соединения формулы (II) или его соли составляет не ниже примерно 80%.

[0061] В одном аспекте температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают ниже примерно 70°C; в реакционную среду загружают от не менее чем примерно 0,4 до примерно 1,0 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли; и хиральная чистота соединения формулы (II) или его соли составляет не ниже примерно 85%. В другом аспекте температуру реакционной

среды в ходе стадии контактирования поддерживают ниже примерно 60°C; в реакционную среду загружают от не менее чем примерно 0,4 до примерно 1,0 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли; и хиральная чистота соединения формулы (II) или его соли составляет не ниже примерно 90%. В другом аспекте температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают от примерно 30°C до примерно 50°C; в реакционную среду загружают от не менее чем примерно 0,4 до примерно 1,0 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли; и хиральная чистота соединения формулы (II) или его соли составляет не ниже примерно 90%. В другом аспекте температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают при примерно 40°C; в реакционную среду загружают примерно 0,6 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли; и хиральная чистота соединения формулы (II) или его соли составляет не ниже примерно 90%. В дополнительном аспекте катализатор включает *N,N*-диметилформамид.

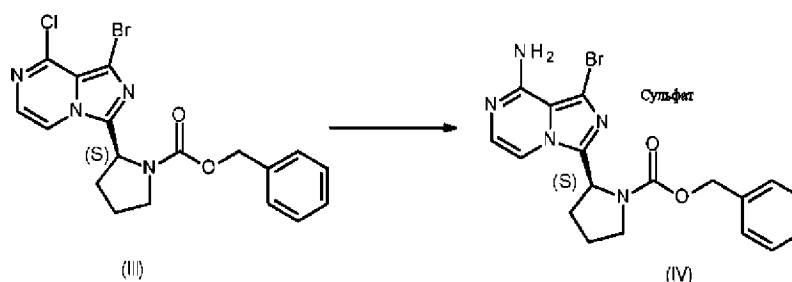
[0062] Схема 8, приведенная ниже, соответствует способу, описанному в Примере 3, и иллюстрирует один типичный вариант усовершенствованного способа получения соединения (II) или его соли.



VII. Получение бензил-(2S)-2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)-1-пирролидинкарбоксилата (соединение IV) и соответствующей сульфатной соли (2:3)

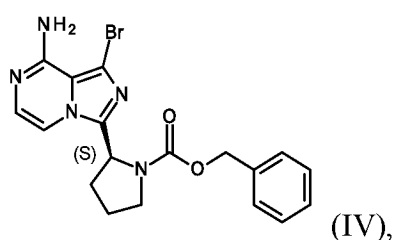
[0063] Настоящее изобретение частично относится к способам получения бензил-(2S)-2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)-1-пирролидинкарбоксилата (соединения IV) или его соли из бензил-(2S)-2-(1-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (соединения III) или его соли. Схема 9 ниже иллюстрирует способ в общем виде:

31
СХЕМА 9



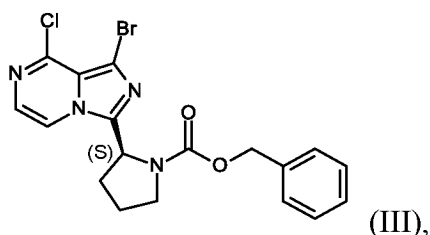
[0064] Как показано на схеме 9 выше, соединение (III) или его соль аминируют аминирующим реагентом (например, аммиаком, гидроксидом аммония и т.д.) с получением соединения (IV), которое необязательно можно преобразовать в соль, в частности сульфатную соль соединения (IV), как дополнительно обсуждается ниже. Поскольку реакция аминирования может приводить к присутствию остаточного аммиака, может быть полезно (особенно, когда требуется сульфатная соль соединения (IV)) уменьшить содержание остаточного аммиака перед получением соли соединения (IV) (например, путем перегонки сырого продуктового соединения (IV)). Если остаточный аммиак, присутствующий с соединением (IV), в достаточной степени не удалять при получении сульфатной соли, например, наряду с сульфатной солью соединения (IV) может образовываться неорганический сульфат аммония, что будет вызывать трудности в определении точной стехиометрии производимой сульфатной соли. С нормативной точки зрения может потребоваться понимание точной стехиометрии производимой сульфатной соли (например, где сульфатная соль является зарегистрированным исходным материалом для нормативных целей).

[0065] Соответственно, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения сульфатной соли соединения, соответствующего структурной формуле (IV):



где способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (III):



или его соли с аминирующим реагентом в реакционной среде с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (IV);

получение сульфатной соли соединения формулы (IV); и

выделение сульфатной соли.

[0066] Как правило, сульфатная соль соединения, соответствующего структурной формуле (IV), имеет стехиометрическое соотношение одной молекулы сульфата и одной молекулы гидросульфата к трем молекулам свободного основания. В одном аспекте сульфатная соль представляет собой кристаллическую соль. В другом аспекте кристаллическая сульфатная соль характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции в режиме отражения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из $7,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $10,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $13,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$. В другом аспекте кристаллическая сульфатная соль характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции в режиме отражения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из $7,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $10,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $19,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $21,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

[0067] Выделенная кристаллическая сульфатная соль обычно имеет кристаллическую чистоту не ниже 50%. В одном аспекте выделенная кристаллическая сульфатная соль имеет кристаллическую чистоту не ниже 60%. В другом аспекте выделенная кристаллическая сульфатная соль имеет кристаллическую чистоту не ниже 70%. В другом аспекте выделенная кристаллическая сульфатная соль имеет кристаллическую чистоту не ниже 80%. В другом аспекте выделенная кристаллическая сульфатная соль имеет кристаллическую чистоту не ниже 90%. В другом аспекте выделенная кристаллическая сульфатная соль имеет кристаллическую чистоту не ниже 95%. В другом аспекте выделенная кристаллическая сульфатная соль имеет кристаллическую чистоту не ниже 96%. В другом аспекте выделенная кристаллическая сульфатная соль имеет кристаллическую чистоту не ниже 97%. В другом аспекте выделенная кристаллическая сульфатная соль имеет кристаллическую чистоту не ниже 98%. В другом аспекте выделенная кристаллическая сульфатная соль имеет кристаллическую чистоту не ниже

99%. В другом аспекте выделенная кристаллическая сульфатная соль по существу является фазово-чистой.

[0068] Аминирующий реагент может быть любым подходящим аминирующим реагентом, в частности, аммиаком или гидроксидом аммония. В одном из аспектов аминирующий реагент представляет собой газообразный аммиак. В другом аспекте аминирующий реагент представляет собой гидроксид аммония. Обычно осуществляют контактирование соединения формулы (III) или его соли с эффективным количеством аминирующего реагента, например, с примерно 5-20 молярными массами эквивалента аминирующего реагента по отношению к соединению формулы (III) или его соли.

[0069] Реакционная среда может быть любой подходящей реакционной средой, в частности, содержащей по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из алкильных углеводородов, ароматических углеводородов, хлорированных углеводородов, ароматических гетероциклов, спиртов, простых эфиров и диполярных апротонных растворителей. В одном аспекте реакционная среда включает по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из метанола, этанола, пропанола, бутанола, пентанола, *N*-метилпирролидинона и *N,N*-диметилформамида. В другом аспекте реакционная среда включает алифатический спирт. В другом аспекте реакционная среда включает бутанол. В другом аспекте реакционная среда включает 2-бутанол. Объем реакционной среды обычно составляет от примерно 1,5 литров до примерно 40 литров реакционной среды на килограмм соединения формулы (III) или его соли, загруженного в реакционную среду. В одном аспекте объем реакционной среды составляет от примерно 2,0 литров до примерно 30 литров реакционной среды на килограмм соединения формулы (III) или его соли, загруженного в реакционную среду.

[0070] В ходе стадии контактирования температуру реакционной среды обычно поддерживают выше 70°C. В одном аспекте в ходе стадии контактирования температуру реакционной среды обычно поддерживают выше 90°C. В другом аспекте температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают в интервале от примерно 50°C до примерно 100°C. В другом аспекте температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают в интервале от примерно 60°C до примерно 95°C.

[0071] Стадию контактирования обычно проводят в режиме периодической реакции, в частности, в режиме, при котором в периодическую реакцию загружают не менее примерно 50 кг соединения формулы (III) или его соли. В одном аспекте в периодическую реакцию загружают по меньшей мере примерно 100 кг соединения формулы (III) или его

соли. В другом аспекте, в периодическую реакцию загружают по меньшей мере примерно 200 кг соединения формулы (II) или его соли. В другом аспекте, в периодическую реакцию загружают по меньшей мере примерно 300 кг соединения формулы (III) или его соли.

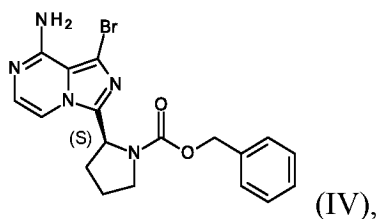
[0072] Если требуется сульфатная соль соединения (IV), то стадия ее получения обычно включает осуществление контактирования соединения формулы (IV) с серной кислотой с получением смеси сульфатной соли, содержащей сульфатную соль. В одном аспекте осуществляют контактирование соединения формулы (IV) с не менее, чем примерно 0,8 молярной массы эквивалента серной кислоты по отношению к соединению формулы (III). В другом аспекте осуществляют контактирование соединения формулы (IV) с примерно 1,25-1,75 молярной массы эквивалента серной кислоты по отношению к соединению формулы (VII).

[0073] Способ необязательно включает выделение соединения формулы (IV) из реакционной смеси в виде свободного основания перед стадией получения. Выделение свободного основания перед превращением соли может быть полезно для уменьшения содержания остаточного аммиака, чтобы избежать потенциальных проблем, связанных с присутствием остаточного аммиака. В одном аспекте способ включает выделение соединения формулы (IV) из реакционной среды в виде свободного основания; осуществление контактирования свободного основания с серной кислотой с получением сульфатной соли; и выделение сульфатной соли. В другом аспекте способ включает промывку реакционной смеси с целью уменьшения содержания аммиака в реакционной смеси; выделение соединения формулы (IV) из промытой реакционной среды в виде свободного основания; осуществление контактирования свободного основания с серной кислотой с получением сульфатной соли; и выделение сульфатной соли. В другом аспекте способ включает промывку реакционной смеси соляным раствором; перегонку промытой реакционной смеси с целью уменьшения содержания аммиака в реакционной смеси; выделение соединения формулы (IV) из перегнанной реакционной среды в виде свободного основания; осуществление контактирования свободного основания с серной кислотой с получением сульфатной соли; и выделение сульфатной соли. В другом аспекте сульфатную соль выделяют фильтрованием.

[0074] Стехиометрический выход сульфатной соли формулы (IV) в данном способе обычно не ниже примерно 50%. В одном аспекте стехиометрический выход соединения сульфатной соли формулы (IV) составляет не ниже примерно 65%. В другом аспекте стехиометрический выход сульфатной соли формулы (IV) составляет не менее примерно

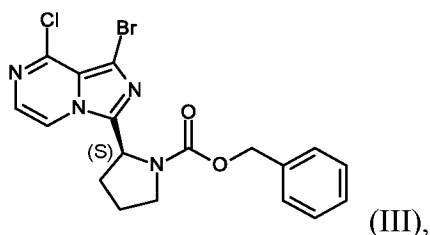
75%. Фактически, усовершенствованный способ позволил обеспечить выход примерно 85% материала хорошего качества на уровне производства более 300 кг (по исходному количеству).

[0075] В другом типичном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения сульфатной соли соединения, соответствующего структурной формуле (IV):



где способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (III):



или его соли с аминирующим реагентом в реакционной среде с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (IV);

выделение соединения формулы (IV) из реакционной смеси в виде свободного основания;

осуществление контактирования свободного основания с серной кислотой с получением сульфатной соли соединения формулы (IV); и

выделение сульфатной соли;

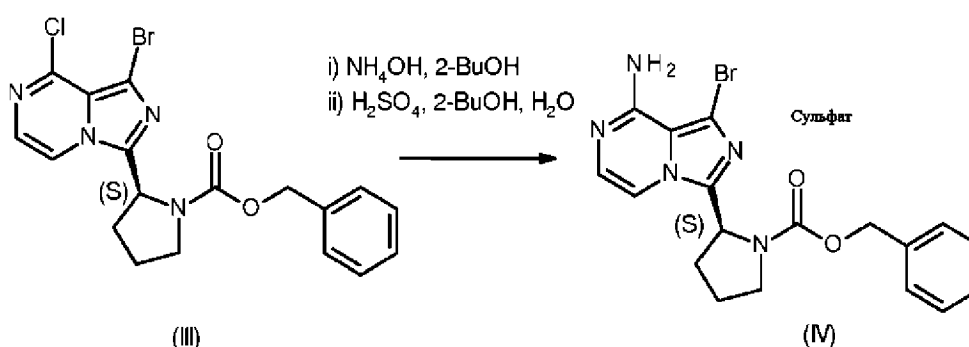
где сульфатная соль соединения характеризуется стехиометрическим соотношением одной молекулы сульфата и одной молекулы гидросульфата к трем молекулам свободного основания.

[0076] В одном аспекте сульфатная соль представляет собой кристаллическую соль. В другом аспекте кристаллическая сульфатная соль характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции в режиме отражения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из $7,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $10,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $13,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$. В другом аспекте кристаллическая сульфатная соль характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции в режиме отражения, содержащей по

меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из $7,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $10,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $19,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$, и $21,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$. В другом аспекте кристаллическая сульфатная соль характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции в режиме отражения, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из группы пиков.

[0077] Схема 10, приведенная ниже, соответствует способу, описанному в Примере 5, и иллюстрирует один типичный вариант усовершенствованного способа получения соединения (II).

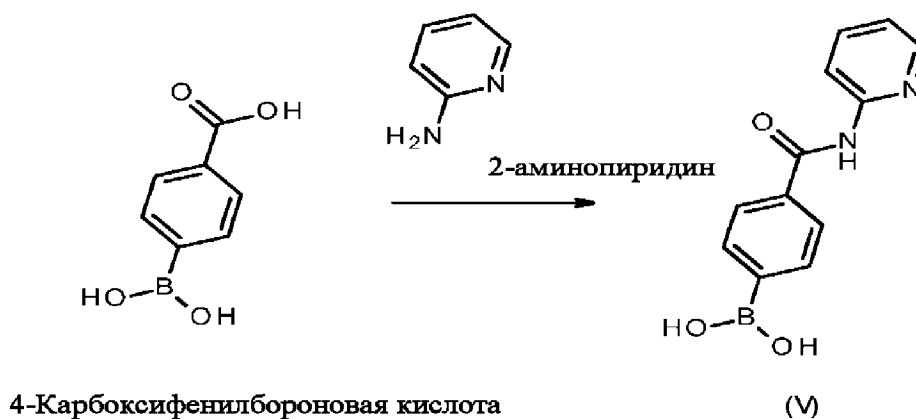
СХЕМА 10



VIII. Получение 4-(2-пиридилкарбамоил)фенил]бороновой кислоты (соединение V)

[0078] Настоящее изобретение частично относится к способам получения 4-(2-пиридилкарбамоил)фенил]бороновой кислоты (соединения V) или ее соли из 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли и 2-аминопиридина. Схема 11 ниже иллюстрирует способ в общем виде:

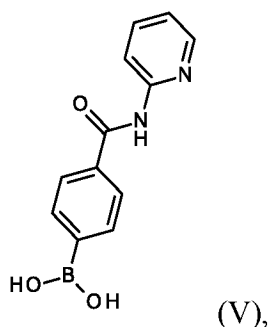
СХЕМА 11



[0079] В способе для поставки для клинических испытаний 4-карбоксифенилбороновая кислота взаимодействует с 2-аминопиридином с получением соединения (V). Эту реакцию

сочетания проводят в присутствии тионилхлорида и *N,N*-диметилформамида. Однако, тионилхлорид и *N,N*-диметилформамид потенциально могут взаимодействовать с образованием токсичного диметилкарбамоилхлорида. Чтобы избежать этой проблемы, в усовершенствованном способе *N,N*-диметилформамид заменяют соединением (например, хлоридом тетрабутиламмония), которое не образует этот токсичный побочный продукт и обеспечивает повышенную безопасность на этой стадии.

[0080] Соответственно, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (V):



или его соли, где способ включает осуществление контактирования 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли с тионилхлоридом и катализатором в реакционной среде, содержащей органический растворитель, с получением промежуточного ацилхлоридного соединения, а затем осуществляют его контактирование *in situ* с 2-аминопиридином с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (V) или его соль. В одном аспекте способ дополнительно включает выделение соединения формулы (V) или его соли из реакционной смеси.

[0081] Обычно в реакционную среду добавляют молярный избыток 2-аминопиридина относительно 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли. В одном аспекте в реакционную среду загружают от примерно 1,5 до примерно 5 молярной массы эквивалента 2-аминопиридина по отношению к 4-карбоксифенилбороновой кислоте или ее соли. В другом аспекте в реакционную среду загружают от примерно 1,5 до примерно 3,5 молярной массы эквивалента 2-аминопиридина по отношению к 4-карбоксифенилбороновой кислоте или ее соли. В другом аспекте в реакционную среду загружают примерно 2 молярные массы эквивалента 2-аминопиридина по отношению к 4-карбоксифенилбороновой кислоте или ее соли.

[0082] Обычно в реакционную среду добавляют молярный избыток тионилхлорида относительно 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли. В одном аспекте осуществляют контактирование 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли с

примерно 2-5 молярными массами эквивалента тионилхлорида по отношению к 4-карбоксифенилбороновой кислоте или ее соли. В другом аспекте осуществляют контактирование 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли с примерно 2-3,5 молярными массами эквивалента тионилхлорида по отношению к 4-карбоксифенилбороновой кислоте или ее соли. В другом аспекте осуществляют контактирование 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли с примерно 2,75 молярными массами эквивалента тионилхлорида по отношению к 4-карбоксифенилбороновой кислоте или ее соли.

[0083] Катализатор может быть любым подходящим катализатором, особенно катализатором, выбранным из группы, состоящей из хлорида тетрабутиламмония и *N*-метилформанилида. В одном аспекте катализатор включает хлорид тетрабутиламмония. В другом аспекте катализатор включает *N*-метилформанилид. В другом аспекте катализатор не содержит *N,N*-диметилформамид. В реакционную среду обычно загружают от примерно 0,01 до примерно 0,1 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к 4-карбоксифенилбороновой кислоте или ее соли.

[0084] Реакционная среда может быть любой подходящей реакционной средой, в частности, содержащей по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из ароматических углеводородов, ароматических гетероциклов и нитрилов. В одном аспекте реакционная среда включает соединение, выбранное из группы, состоящей из толуола, ацетонитрила и пиридина. В другом аспекте реакционная среда включает толуол. В другом аспекте реакционная среда не содержит *N,N*-диметилформамид. В другом аспекте ни реакционная среда, ни катализатор не содержат *N,N*-диметилформамид. Объем реакционной среды обычно составляет от примерно 3 литров до примерно 30 литров реакционной среды на килограмм 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли, загруженных в реакционную среду. В одном аспекте объем реакционной среды составляет от примерно 5 литров до примерно 15 литров реакционной среды на килограмм 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли, загруженных в реакционную среду.

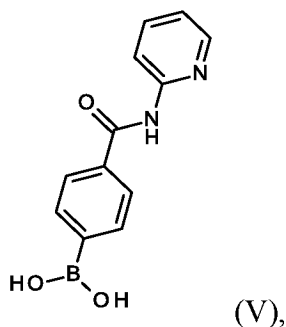
[0085] Температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования обычно поддерживают в интервале от примерно 50°C до примерно 90°C. В одном аспекте температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают в интервале от примерно 60°C до примерно 80°C.

[0086] Стадию контактирования обычно проводят в режиме периодической реакции, в частности, в режиме, при котором в периодическую реакцию загружают не менее

примерно 50 кг 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли. В одном аспекте в периодическую реакцию загружают по меньшей мере примерно 100 кг 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли.

[0087] Стехиометрический выход соединения формулы (V) или его соли в данном способе обычно не ниже примерно 50%. В одном аспекте стехиометрический выход соединения формулы (V) или его соли составляет не ниже примерно 60%. В другом аспекте стехиометрический выход соединения формулы (V) или его соли составляет не ниже примерно 65%. В другом аспекте стехиометрический выход соединения формулы (V) или его соли составляет не ниже примерно 70%.

[0088] В другом типичном варианте осуществления изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (V):

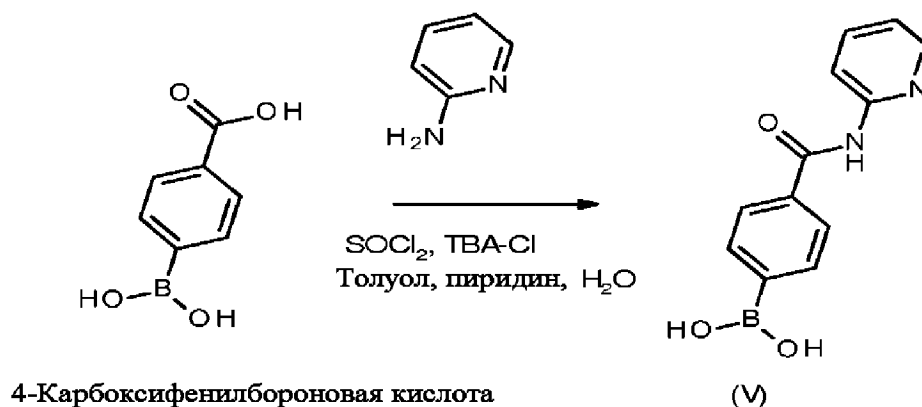


или его соли, где способ включает осуществление контактирования 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли с тионилхлоридом и катализатором в реакционной среде, содержащей органический растворитель, с получением промежуточного ацилхлоридного соединения, а затем осуществляют его контактирование *in situ* с 2-аминопиридином с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (V) или его соль; где ни реакционная среда, ни катализатор не содержат *N,N*-диметилформамид.

[0089] В одном аспекте катализатор включает катализатор, выбранный из группы, состоящей из тетрабутиламмония хлорида и *N*-метилформанилида. В одном аспекте катализатор включает тетрабутиламмония хлорид. В другом аспекте катализатор включает *N*-метилформанилид. В другом аспекте температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают в интервале от примерно 50°C до примерно 90°C. В другом аспекте способ дополнительно включает выделение соединения формулы (V) или его соли из реакционной смеси.

[0090] Схема 12, приведенная ниже, соответствует способу, описанному в Примере 11, и иллюстрирует один типичный вариант усовершенствованного способа получения соединения (V).

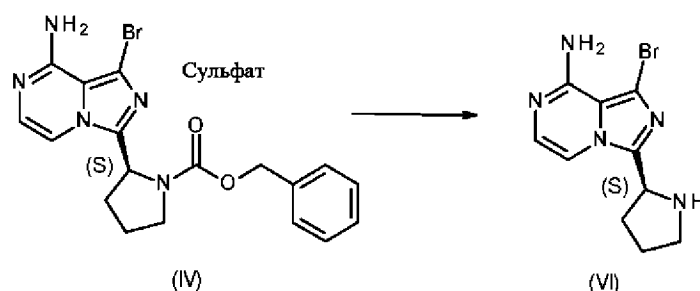
СХЕМА 12



IX. Получение 1-бром-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пирозин-8-амина (соединение VI)

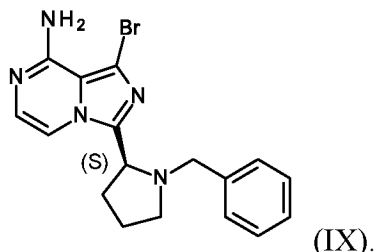
[0091] Настоящее изобретение частично относится к способам получения 1-бром-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пирозин-8-амина (соединение VI) или его соли, из бензил-(2S)-2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)-1-пирролидинкарбоксилата (соединение IV) или его соли. Схема 13 ниже иллюстрирует способ в общем виде:

СХЕМА 13

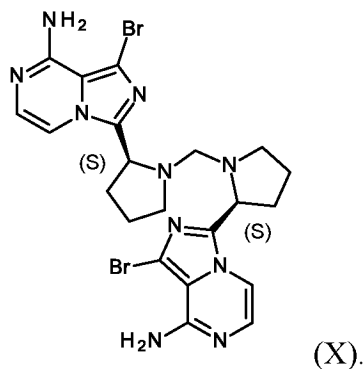


[0092] Первоначальные попытки при разработке избежать агрессивных кислотных условий путем использования гидрирования для снятия защиты с соединения (IV) или его соли и получения соединения (VI) или его соли были безуспешными из-за присутствия активного брома на имидазольном кольце. Дальнейшая разработка столкнулась с проблемами, связанными с образованием и/или удалением нескольких примесей.

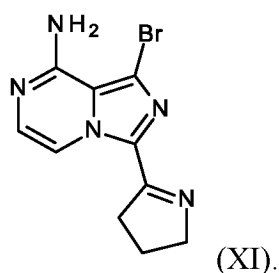
[0093] Во-первых, реакция снятия защиты дает бензилгалогенид (например, бензилхлорид), который потенциально может далее реагировать с соединением (VI) или его солью с образованием *N*-бензильной примеси, имеющей структуру соединения (IX):



[0094] Во-вторых, использование дихлорметана в реакции снятия защиты может привести к образованию аминальной примеси, имеющей структуру соединения (X):



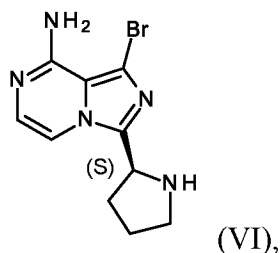
[0095] В-третьих, в нескольких партиях этой стадии процесса была обнаружена окислительная примесь, имеющая структуру соединения (XI) ниже:



[0096] Усовершенствованный способ решает проблему *N*-бензиловой примеси путем удаления бензилгалогенида из реакционной смеси, содержащей неочищенное продуктивное соединение (VI) (например, путем экстракции гептаном) перед выделением соединения (VI) или его соли из реакционной смеси. В усовершенствованном способе устранены аминальные примеси за счет выбора растворителя, не образующего аминальные примеси (например, заменяя дихлорметан 2-метилтетрагидрофураном). Усовершенствованный способ устраняет окисленные примеси за счет надлежащего контроля за содержанием кислорода в реакционном сосуде в ходе процесса. Правильный контроль режима создания инертной атмосферы (например, продувка азотом) и материалы конструкции сосуда

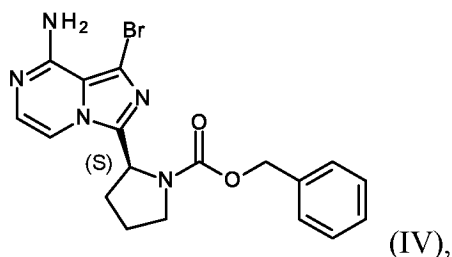
улучшают качество продукта, существенно предотвращая обесцвечивание продукта и образование окисленных примесей, наблюдавшихся в предыдущих кампаниях, что устранило существовавшую ранее необходимость в обработке углем.

[0097] Соответственно, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (VI):



или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения формулы (IV):



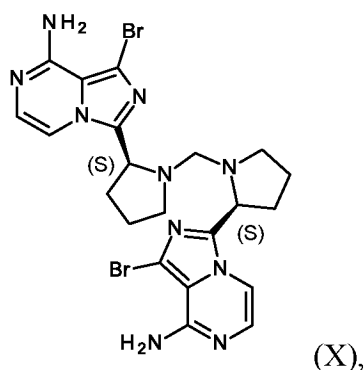
или его соли с кислотной средой в условиях, пригодных для снятия защиты с соединения формулы (IV) или его соли и получения реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VI) или его соль и бензилгалогенидный побочный продукт;

удаление по меньшей мере части побочного бензилгалогенидного продукта из реакционной смеси; и

выделение соединения формулы (VI) или его соли из реакционной смеси в условиях, пригодных для того, чтобы по существу избежать образования аминальной примеси.

[0098] В одном аспекте осуществляют контактирование сульфатной соли соединения формулы (IV) с кислотной средой.

[0099] Аминальная примесь обычно включает соединение, соответствующее структурной формуле (X):



или его соль. В одном аспекте массовая доля аминальной примеси в выделенном соединении формулы (VI) или его соли составляет менее 5%. В другом аспекте массовая доля аминальной примеси в выделенном соединении формулы (VI) или его соли составляет менее 3%. В другом аспекте массовая доля аминальной примеси в выделенном соединении формулы (VI) или его соли составляет менее 1%.

[00100] В одном аспекте кислотная среда представляет собой водную кислотную среду. Водная кислотная среда обычно включает минеральную кислоту, особенно хлористоводородную кислоту, и по меньшей мере примерно 10 молярных масс эквивалента кислоты по отношению к соединению формулы (IV) или его соли. В одном аспекте водная кислотная среда содержит от примерно 10 до примерно 40 молярных масс эквивалента кислоты по отношению к соединению формулы (IV) или его соли. В другом аспекте водная кислотная среда содержит от примерно 10 до примерно 25 молярных эквивалентов кислоты по отношению к соединению формулы (IV) или его соли. Объем водной кислотной среды обычно составляет от примерно 2 литров до примерно 10 литров водной кислотной среды на килограмм соединения формулы (IV) или его соли, загруженного в кислотную среду. В одном аспекте объем водной кислотной среды составляет от примерно 3 литров до примерно 4 литров водной кислотной среды на килограмм соединения формулы (IV) или его соли, загруженных в водную кислотную среду. В ходе стадии контактирования температуру водной кислотной среды обычно поддерживают в интервале от примерно 25°C до примерно 70°C. В одном аспекте в ходе стадии контактирования температуру водной кислотной среды поддерживают в интервале от примерно 40°C до примерно 50°C.

[00101] В другом варианте способ включает удаление по меньшей мере части бензилгалогенидного побочного продукта из реакционной смеси; повышение pH полученной реакционной смеси до основного pH с получением основной реакционной среды, содержащей соединение формулы (VI) или его соль; и выделение соединения формулы (VI) или его соли из основной реакционной смеси.

[00102] В другом варианте осуществления способ включает удаление по меньшей мере части бензилгалогенидного побочного продукта из реакционной смеси путем избирательного экстрагирования бензилгалогенидного побочного продукта из реакционной смеси перед выделением соединения формулы (VI) или его соли. В одном аспекте бензилгалогенидный побочный продукт селективно экстрагируют относительно соединения формулы (VI) или его соли из реакционной смеси в отбрасываемую органическую фазу. В другом аспекте в отбрасываемую органическую фазу экстрагируют не менее, чем примерно 80 масс.% соединения побочного бензилгалогенидного продукта, присутствующего в реакционной смеси. В другом аспекте в отбрасываемую органическую фазу экстрагируют менее, чем примерно 20 масс.% соединения формулы (VI) или его соли, содержащегося в реакционной смеси. В другом аспекте в отбрасываемую органическую фазу экстрагируют не менее, чем примерно 80 масс.% побочного бензилгалогенидного продукта, содержащегося в реакционной смеси, и менее, чем примерно 20 масс.% соединения формулы (VI) или его соли, содержащегося в реакционной смеси. В другом аспекте в отбрасываемую органическую фазу экстрагируют не менее, чем примерно 90 масс.% побочного бензилгалогенидного продукта, содержащегося в реакционной смеси, и менее, чем примерно 10 масс.% соединения формулы (VI) или его соли, содержащегося в реакционной смеси. В другом аспекте в отбрасываемую органическую фазу экстрагируют не менее, чем примерно 95 масс.% побочного бензилгалогенидного продукта, содержащегося в реакционной смеси, и менее, чем примерно 5 масс.% соединения формулы (VI) или его соли, содержащегося в реакционной смеси.

[00103] Отбрасываемая органическая фаза обычно включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из алкильных углеводородов, ароматических углеводородов, хлорированных углеводородов и простых эфиров. В одном аспекте отбрасываемая органическая фаза включает по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из пентана, гексана, гептана, октана, нонана, толуола, дихлорметана, метил-трет-бутилового эфира и 2-метилтетрагидрофурана. В другом аспекте отбрасываемая органическая фаза включает гептан.

[00104] В дополнительных вариантах осуществления способ включает повышение pH реакционной смеси после экстрагирования бензилгалогенидного побочного продукта с получением основной реакционной среды, содержащей соединение формулы (VI) или его соль; и экстрагирование соединения формулы (VI) или его соли из основной реакционной среды в продуктовую органическую фазу. В одном аспекте способ включает

экстрагирование по меньшей мере части бензилгалогенидного побочного продукта из реакционной смеси в отбрасываемую органическую фазу; повышение pH полученной реакционной смеси (например, путем добавления гидроксида натрия) до основного значения pH с получением основной реакционной среды, содержащей соединение формулы (VI) или его соль; экстрагирование соединения формулы (VI) или его соли из основной реакционной среды в продуктовую органическую фазу; и выделение соединения формулы (VI) или его соли из продуктовой органической фазы. pH основной реакционной смеси обычно повышают до не ниже, чем примерно 8,0. В одном аспекте pH основной реакционной смеси обычно повышают до не ниже, чем примерно 10,0.

[00105] Продуктовая органическая фаза обычно включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из алкильных углеводородов, ароматических углеводородов, хлорированных углеводородов и простых эфиров. В одном аспекте продуктовая органическая фаза включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из 2-метилтетрагидрофурана и анизола. В другом аспекте продуктовая органическая фаза содержит 2-метилтетрагидрофуран. В другом аспекте продуктовая органическая фаза не содержит 2-метилтетрагидрофуран.

[00106] Может быть полезно промыть продуктовую органическую фазу (например, промывка водой) перед выделением соединения формулы (VI) или его соли. Также может быть полезно отгонять продуктовую органическую фазу в условиях, пригодных для уменьшения содержания воды в продуктовой органической фазе перед выделением соединения формулы (VI) или его соли. В одном аспекте способ включает промывку продуктовой органической фазы водой и перегонку продуктовой органической фазы в условиях, пригодных для уменьшения содержания воды в продуктовой органической фазе. В другом аспекте продуктовую органическую фазу перегоняют при атмосферном давлении. В другом аспекте продуктовая органическая фаза содержит 2-метилтетрагидрофуран, а дополнительный 2-метилтетрагидрофуран загружают в продуктовую органическую фазу в ходе стадии дистилляции.

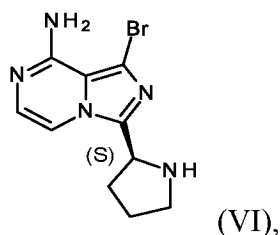
[00107] Соединение формулы (VI) или его соль можно выделить из реакционной смеси любыми подходящими способами, в частности путем кристаллизации соединения формулы (VI) или его соли из реакционной смеси. В одном аспекте стадия выделения включает внесение в реакционную смесь затравки из кристаллической формы соединения формулы (VI) или его соли для ускорения кристаллизации. В другом аспекте стадия выделения включает внесение в реакционную смесь затравки в количестве не менее примерно 0,005 относительного веса кристаллической формы соединения формулы (VI)

или его соли для ускорения кристаллизации. В другом аспекте стадия выделения включает внесение в реакционную смесь затравки в количестве не менее примерно 0,01 относительного веса кристаллической формы соединения формулы (VI) или его соли для ускорения кристаллизации. В другом аспекте стадия выделения включает внесение в реакционную смесь затравки в количестве от не менее примерно 0,005 до примерно 0,02 относительного веса кристаллической формы соединения формулы (VI) или его соли для ускорения кристаллизации. Также для ускорения кристаллизации может быть полезно добавить антирастворитель в реакционную смесь. В одном аспекте антирастворителем является гептан.

[00108] Стадию контактирования обычно проводят в режиме периодической реакции, в частности, в режиме, при котором в реакцию изначально загружают по меньшей мере примерно 50 кг соединения формулы (IV) или его соли. В одном аспекте в реакцию изначально загружают по меньшей мере примерно 100 кг соединения формулы (IV) или его соли. В другом аспекте в реакцию изначально загружают по меньшей мере примерно 200 кг соединения формулы (IV) или его соли. В другом аспекте в реакцию изначально загружают по меньшей мере примерно 300 кг соединения формулы (IV) или его соли.

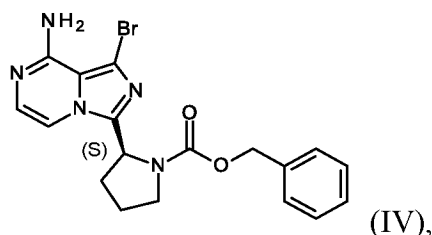
[00109] Стехиометрический выход соединения формулы (VI) или его соли в данном способе обычно не ниже примерно 50%. В одном аспекте стехиометрический выход соединения формулы (VI) или его соли составляет не ниже примерно 65%. В другом аспекте стехиометрический выход соединения формулы (VI) или его соли составляет не ниже примерно 75%. В другом аспекте стехиометрический выход соединения формулы (VI) или его соли составляет не ниже примерно 80%. Фактически, усовершенствованный способ позволил обеспечить выход примерно 85% материала хорошего качества на уровне производства более 300 кг (по исходному количеству).

[00110] В другом типичном варианте осуществления изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (VI):



или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения формулы (IV):



или его соли с кислотной средой в условиях, пригодных для снятия защиты с соединения формулы (IV) или его соли и получения реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VI) или его соль и бензилгалогенидный побочный продукт;

избирательное экстрагирование бензилгалогенидного побочного продукта по сравнению с соединением формулы (VI) или его солью из реакционной смеси в отбрасываемую органическую фазу;

повышение pH полученной реакционной смеси до pH выше примерно 7,0 с получением основной реакционной смеси;

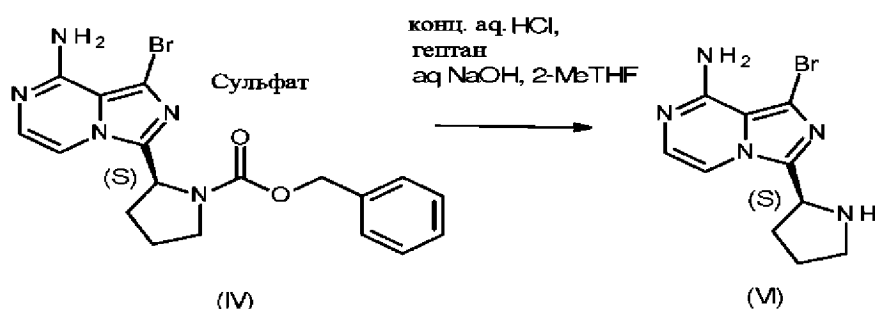
избирательное экстрагирование по меньшей мере части соединения формулы (VI) или его соли из основной реакционной смеси в органическую продуктовую фазу; и

перегонку продуктовой органической фазы в условиях, пригодных для уменьшения содержания воды в продуктовой органической фазе с получением перегнанной органической фазы, содержащей соединение формулы (VI) или его соли.

[00111] В одном аспекте отбрасываемая органическая фаза содержит гептан. В другом аспекте продуктовая органическая фаза содержит 2-метилтетрагидрофуран. В другом аспекте отбрасываемая органическая фаза содержит гептан, а продуктовая органическая фаза содержит 2-метилтетрагидрофуран. В другом аспекте способ дополнительно включает кристаллизацию соединения формулы (VI) или его соли из перегнанной органической фазы.

[00112] Схема 14 ниже соответствует способу, описанному в Примере 9, и иллюстрирует один типичный вариант усовершенствованного способа получения соединения (VI).

СХЕМА 14

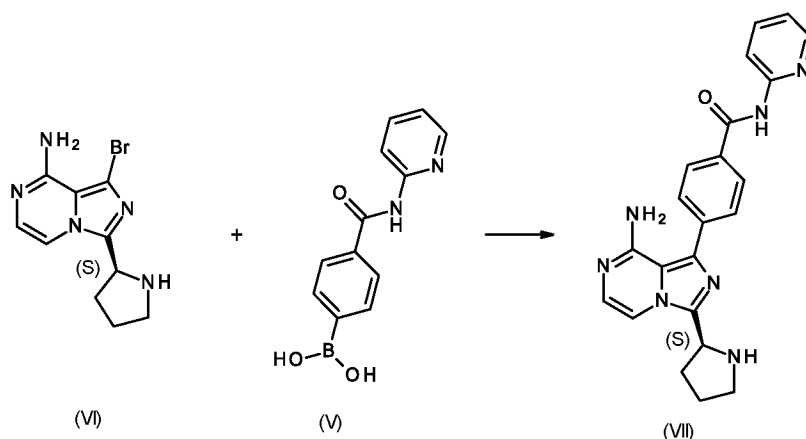


X.

Получение 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил}-N-(2-пиридирил)бензамид (соединение VII)

[00113] Настоящее изобретение частично относится к способам получения 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил}-N-(2-пиридирил)бензамида (соединение VII) или его соль из [4-(2-пиридилкарбамоил)фенил]бороновой кислоты (соединение V) или ее соли и 1-бром-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пирозин-8-амина (соединение VI) или его соль. Схема 15 ниже иллюстрирует способ в общем виде:

СХЕМА 15



[00114] В процессе используется реакция Сузуки для сочетания Соединения (V) и Соединения (VI) с получением Соединения (VII). В способе для поставок для клинических испытаний реакцию сочетания Сузуки проводили в водной среде с 2-бутанолом. Неочищенное соединение (VII) кристаллизовали из водной среды с 2-бутанолом в кристаллической форме (впоследствии идентифицированной как кристаллическая форма соединения (VII) 2-го типа), которую было чрезвычайно трудно отфильтровать из среды даже в масштабе 50 кг. Кристаллическую форму соединения (VII) 2-го типа выделяли в виде густого, похожего на глину продукта, который требовал сушки в печи для удаления большого объема воды, впитанного влажной пастой при выгрузке из фильтра.

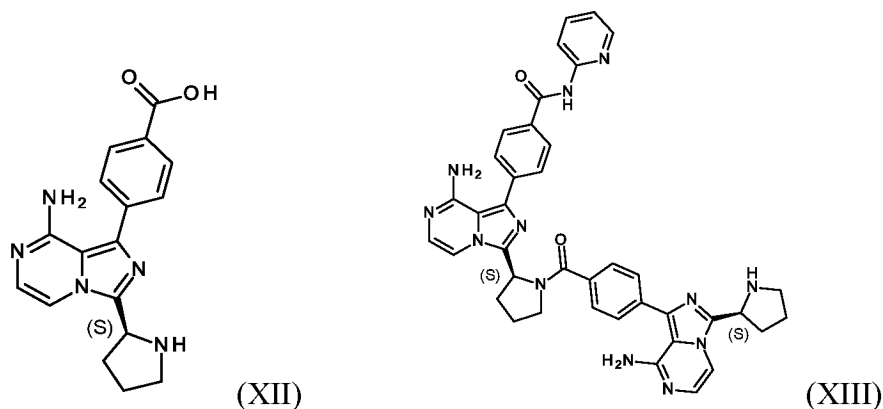
[00115] Попытки улучшить фильтруемость кристаллизованного соединения (VII) привели к открытию двух дополнительных кристаллических форм соединения (VII), обозначенных как кристаллическая форма 3-го типа и форма С кристаллической формы. Кристаллическая форма 2-го типа имеет очень тонкую игольчатую морфологию и по предположению представляет собой полу-бутаноловый сольват/гидрат. Кристаллическая форма 3-го типа имеет игольчатую морфологию и считается бутаноловым сольватом. Форма С кристаллической формы представляет собой ангидрат, имеющий улучшенную морфологию, что приводит к более крупным кристаллам. Было обнаружено, что при кристаллизации соединения (VII) из неводной (обычно менее 5 масс.% воды) среды можно получать кристаллическую форму 3-го типа и/или форму С кристаллической формы. Обе кристаллические формы фильтруются быстрее, чем кристаллическая форма 2-го типа, однако форма С кристаллической формы фильтруется даже быстрее, чем кристаллическая форма 3-го типа. Поэтому дальнейшие усилия были сосредоточены на уменьшении содержания или практическом удалении воды (например, путем перегонки) перед первичным выделением соединения (VII), чтобы воспроизводимо выделять соединение (VII) в виде формы С кристаллической формы

[00116] Хотя удаление воды перед выделением соединения (VII) обычно давало форму С кристаллической формы, отдельные партии все же кристаллизовались с различным содержанием в них кристаллической формы 3-го типа. Дальнейшее исследование показало, что форма С кристаллической формы является термодинамически устойчивой формой при температурах выше примерно 75°C. При этой температуре любая присутствующая кристаллическая форма 3-го типа обычно превращается в форму С кристаллической формы за относительно короткий период времени. Путем введения температурного цикла перед выделением соединения (VII) форму С кристаллической формы можно обычным образом получать как термодинамически устойчивую форму. Хотя форма С кристаллической формы может превращаться обратно в кристаллическую форму 3-го типа при охлаждении ниже 75°C (особенно в присутствии остаточной воды), это превращение достаточно медленное, что позволяет осуществлять охлаждение и фильтрование без существенного превращения назад в кристаллическую форму 3-го типа.

[00117] Кроме того было обнаружено, что оказалось полезно перенести обработку поглотителем на основе диоксида кремния с конечной стадии получения акалабрутиниба из соединения (VII) (как было в способе для поставок для клинических испытаний) на эту стадию получения соединения (VII). Это изменение в последовательности обработки

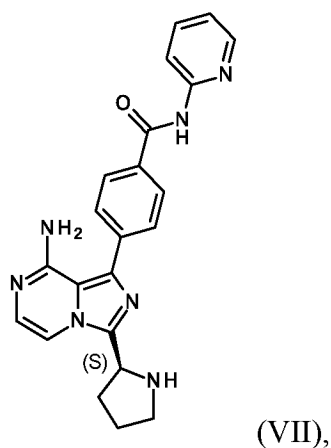
поглотителем на основе диоксида кремния обеспечивает лучший баланс между эффективным удалением палладия и потерей выхода продукта (с поглотителем).

[00118] Кроме того было обнаружено, что длительный нагрев в масштабе этого способа (например, обработка при 80°C и перегонка при атмосферном давлении при температуре от 80°C до 100°C) во время реакции Сузуки привели к образованию двух примесей - соединения (XII) и соединения (XIII), имеющих структуры, показанные ниже:



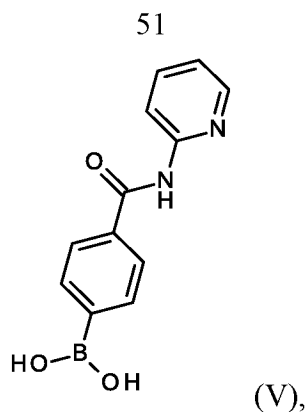
Однако, образование этих примесей можно подавить путем использования более низкой температуры (например, переработки и перегонки при атмосферном давлении и ниже 60°C).

[00119] Соответственно, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (VII):

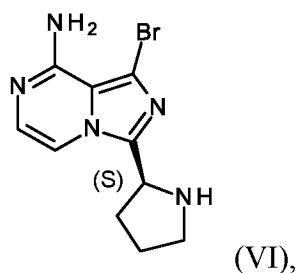


или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (V):



или его соли, с соединением, соответствующим структурной формуле (VI):



или его солью в присутствии основания и палладиевого катализатора в водной реакционной среде, содержащей органический растворитель, с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VII);

уменьшение содержания воды в реакционной смеси с получением практически безводной смеси, содержащей соединение формулы (VII) или его соль; и

выделение соединения формулы (VII) или его соли из практически безводной смеси.

[00120] Соединение формулы (VII) или его соль выделяют из практически безводной смеси в виде по существу кристаллической формы соединения формулы (VII) или его соли. В одном аспекте по существу кристаллическая форма соединения формулы (VII) характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции в режиме отражения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из $9,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $14,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $19,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$. В другом аспекте по существу кристаллическая форма соединения формулы (VII) характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции в режиме отражения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из $7,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $8,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $9,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $14,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $14,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $19,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, и $21,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$. В другом аспекте по существу кристаллическая форма соединения формулы (VII) характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции в режиме отражения, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из группы пиков. В другом аспекте

по существу кристаллическая форма представляет собой по существу безводную кристаллическую форму соединения формулы (VII).

[00121] По существу кристаллическая форма соединения формулы (VII), выделенная из практически безводной смеси, обычно имеет кристаллическую чистоту формы С не менее 50%. В одном аспекте выделенная по существу кристаллическая форма имеет кристаллическую чистоту формы С по меньшей мере 60%. В другом аспекте выделенная по существу кристаллическая форма имеет кристаллическую чистоту формы С по меньшей мере 70%. В другом аспекте выделенная по существу кристаллическая форма имеет кристаллическую чистоту формы С по меньшей мере 80%. В другом аспекте выделенная по существу кристаллическая форма имеет кристаллическую чистоту формы С по меньшей мере 90%. В другом аспекте выделенная по существу кристаллическая форма имеет кристаллическую чистоту формы С по меньшей мере 95%. В другом аспекте выделенная по существу кристаллическая форма имеет кристаллическую чистоту формы С по меньшей мере 96%. В другом аспекте выделенная по существу кристаллическая форма имеет кристаллическую чистоту формы С по меньшей мере 97%. В другом аспекте выделенная по существу кристаллическая форма имеет кристаллическую чистоту формы С по меньшей мере 98%. В другом аспекте выделенная по существу кристаллическая форма имеет кристаллическую чистоту формы С по меньшей мере 99%. В другом аспекте выделенная по существу кристаллическая форма представляет собой по существу фазово-чистую форму С кристаллической формы.

[00122] В другом варианте осуществления водная реакционная среда дополнительно содержит галогенид щелочного металла. В одном аспекте водная реакционная среда содержит иодид щелочного металла. В другом аспекте водная реакционная среда содержит йодид калия. В водную реакционную среду обычно загружают не менее примерно 0,1 молярной массы эквивалента галогенида щелочного металла по отношению к соединению формулы (VI) или его соли. В одном аспекте в водную реакционную среду обычно загружают от примерно 0,1 до примерно 1,0 молярной массы эквивалента галогенида щелочного металла по отношению к соединению формулы (VI) или его соли. В одном аспекте в водную реакционную среду обычно загружают от примерно 0,1 до примерно 1,0 молярной массы эквивалента йодида калия по отношению к соединению формулы (VI) или его соли. В другом аспекте в водную реакционную среду обычно загружают от примерно 0,2 до примерно 0,4 молярной массы эквивалента йодида калия по отношению к соединению формулы (VI) или его соли.

[00123] Обычно осуществляют контактирование соединения формулы (VI) или его соли с примерно 0,5-1,5 молярными массами эквивалента соединения формулы (V) или его соли по отношению к соединению формулы (VI) или его соли. В одном аспекте осуществляют контактирование соединения формулы (VI) или его соли с примерно 0,8-1,2 молярными массами эквивалента соединения формулы (V) или его соли по отношению к соединению формулы (VI) или его соли. В другом аспекте осуществляют контактирование соединения формулы (VI) или его соли с примерно 0,9-1,1 молярными массами эквивалента соединения формулы (V) или его соли по отношению к соединению формулы (VI) или его соли.

[00124] Основание может быть любым подходящим основанием, особенно основанием, содержащим по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из триэтиламина, карбоната калия, бикарбоната калия, карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната цезия, трипропиламина, трибутиламина, диизопропилэтиламина, *N*-метилморфолина, *N*-метилпирролидина, метилдициклогексиламина и фосфата калия. В одном аспекте основание включает в себя триэтиламин. В другом аспекте основание представляет собой карбонат калия. В другом аспекте основание включает триэтиламин и карбонат калия. В водную реакционную среду обычно загружают от примерно 0,5 до примерно 10 молярных масс эквивалента основания по отношению к соединению формулы (VI) или его соли. В одном аспекте основание включает триэтиламин, и в водную реакционную среду загружают от примерно 0,5 до примерно 10 молярных масс эквивалента триэтиламина по отношению к соединению формулы (VI) или его соли. В другом аспекте основание включает триэтиламин, и в водную реакционную среду загружают от примерно 1,0 до примерно 2,0 молярной массы эквивалента триэтиламина по отношению к соединению формулы (VI) или его соли. В другом аспекте основание включает карбонат калия, и в водную реакционную среду загружают от примерно 0,5 до примерно 10,0 молярной массы эквивалента карбоната калия по отношению к соединению формулы (VI) или его соли. В другом аспекте основание включает карбонат калия, и в водную реакционную среду загружают от примерно 2,0 до примерно 3,0 молярной массы эквивалента карбоната калия по отношению к соединению формулы (VI) или его соли. В другом аспекте основание включает карбонат калия, и в водную реакционную среду загружают от примерно 2,3 до примерно 2,7 молярной массы эквивалента карбоната калия по отношению к соединению формулы (VI) или его соли.

[00125] Палладиевым катализатором может быть любой подходящий палладиевый катализатор, в частности тот, который содержит бис(трет-бутилдициклогексилфосфин)дихлорпалладий(II). В водную реакционную среду обычно загружают от примерно 0,002 до примерно 0,05 молярной массы эквивалента палладиевого катализатора по отношению к соединению формулы (VI) или его соли. В одном аспекте в водную реакционную среду обычно загружают от примерно 0,007 до примерно 0,013 молярной массы палладиевого катализатора калия по отношению к соединению формулы (VI) или его соли.

[00126] Органический растворитель может быть любым подходящим органическим растворителем, в частности, выбранным из группы, состоящей из ароматических углеводородов, спиртов, кетонов, простых и сложных эфиров и нитрилов. В одном аспекте органический растворитель включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из метанола, этанола, пропанола, бутанола, пентанола, диоксана, толуола, ацетона, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, ацетонитрила, этилацетата, изопропилацетата, н-бутилацетата и этиллактата. В другом аспекте органический растворитель представляет собой 2-бутанол.

[00127] Объем водной реакционной среды обычно составляет от примерно 10 литров до примерно 20 литров водной реакционной среды на килограмм соединения формулы (I) или его соли, загруженного в водную реакционную среду. В одном аспекте объемное отношение воды к органическому растворителю в водной реакционной среде составляет от примерно 1:3 до примерно 3:1. В ходе стадии контактирования температуру водной реакционной среды обычно поддерживают в интервале от примерно 50°C до примерно 100°C. В одном аспекте в ходе стадии контактирования температуру водной реакционной среды поддерживают в интервале от примерно 70°C до примерно 90°C.

[00128] В одном варианте осуществления стадия уменьшения включает разделение реакционной смеси на отбрасываемую водную фазу и органическую фазу, содержащую соединение формулы (VII). В одном аспекте стадия уменьшения дополнительно включает отгонку органической фазы в условиях, пригодных для уменьшения содержания воды в органической фазе, и получения практически безводной смеси. В другом аспекте способ дополнительно включает промывку органической фазы водой перед перегонкой.

[00129] В дополнительных вариантах осуществления органическую фазу перед перегонкой обрабатывают поглотителем на основе диоксида кремния. В одном аспекте органическую фазу обрабатывают поглотителем на основе диоксида кремния перед перегонкой в течение периода не менее двух часов. Поглотитель на основе диоксида

кремния обычно представляет собой диоксид кремния, функционализированный пропантиолом. В одном из аспектов поглотитель на основе диоксида кремния представляет собой QuadraSil™ MP. Способ может дополнительно включать удаление поглотителя на основе диоксида кремния из органической фазы перед перегонкой. В одном аспекте поглотитель на основе диоксида кремния перед перегонкой удаляют из органической фазы фильтрованием. В другом аспекте способ дополнительно включает промывку органической фазы водным соляным раствором после удаления катализатора и перед перегонкой.

[00130] В другом варианте осуществления стадия уменьшения включает разделение реакционной смеси на отбрасываемую водную фазу и органическую фазу, содержащую соединение формулы (VII) или его соль; промывку органической фазы водой; обработку органической фазы поглотителем на основе диоксида кремния; удаление поглотителя на основе диоксида кремния из органической фазы; промывку органической фазы водным соляным раствором; и перегонку органической фазы в условиях, пригодных для уменьшения содержания воды в органической фазе.

[00131] Отгонку органической фазы можно проводить в подходящих условиях, в частности отгонку органической фазы путем вакуумной перегонки. В одном аспекте органическую фазу перегоняют вакуумной перегонкой с постоянным уровнем. В другом аспекте органическую фазу перегоняют при температуре, не превышающей примерно 60°C. В другом аспекте органическую фазу перегоняют при температуре от примерно 50°C до примерно 60°C. В другом аспекте органическая фаза содержит спирт. В другом аспекте на стадии перегонки в органическую фазу добавляют спирт. В другом аспекте органическая фаза содержит 2-бутанол. В другом аспекте на стадии перегонки в органическую фазу добавляют 2-бутанол.

[00132] Содержание воды в практически безводной смеси обычно составляет менее примерно 5 масс.%. В одном аспекте содержание воды в практически безводной смеси составляет менее примерно 3 масс.%. В другом аспекте содержание воды в практически безводной смеси составляет менее примерно 1 масс.%.

[00133] Стадия выделения обычно включает кристаллизацию соединения формулы (VII) из практически безводной смеси в виде формы С кристаллической формы. Для обеспечения кристаллизации продукта в форме С кристаллической формы по существу безводную смесь нагревают до температуры не ниже примерно 70°C (например, не ниже примерно 75°C), а затем охлаждают для кристаллизации соединения формулы (VII). Период времени, в течение которого по существу безводную смесь выдерживают при

температуре (или интервале температур) не ниже примерно 70°C до начала охлаждения, будет зависеть от выбранной температуры (или интервала температур). При более высокой температуре обычно требуется более короткий период выдержки для превращения любой имеющейся кристаллической формы, отличной от формы С, в форму С кристаллическую формы. Однако выбранная температура не должна приводить к разложению соединения формулы (VII) или превышать точку кипения практически безводной смеси. Кроме того, перемешивание практически безводной смеси во время периода выдержки и/или внесение в практически безводную смесь затравки формы С кристаллической формы может быть полезно для еще большего сокращения продолжительности любого требуемого периода выдержки. Таким образом, в различных вариантах осуществления практически безводную смесь поддерживают при выбранной температуре (или интервале температур) в течение периода времени после начала кристаллизации и до начала охлаждения, при этом температура (или интервал температур) и выбранный период времени должны быть достаточны для получения в основном формы С кристаллической формы соединения формулы (VII) при охлаждении практически безводной смеси.

[00134] В одном аспекте практически безводную смесь нагревают до температуры не ниже примерно 80°C. В другом аспекте температура составляет не ниже примерно 85°C. В другом аспекте температура составляет не ниже примерно 90°C. В другом аспекте температура составляет не ниже примерно 95°C. В другом аспекте температура составляет от примерно 70°C до примерно 105°C. В другом аспекте температура составляет от примерно 75°C до примерно 105°C. В другом аспекте температура составляет от примерно 80°C до примерно 105°C. В другом аспекте температура составляет от примерно 85°C до примерно 105°C. В другом аспекте температура составляет от примерно 90°C до примерно 105°C.

[00135] В одном аспекте выбранная температура высока настолько, чтобы не требовался дополнительный период выдержки перед началом охлаждения. В другом аспекте период выдержки перед охлаждением составляет не менее примерно 15 минут. В другом аспекте период выдержки перед охлаждением составляет не менее примерно 30 минут. В другом аспекте период выдержки перед охлаждением составляет не менее примерно 1 часа. В другом аспекте период выдержки перед охлаждением составляет не менее примерно 1,5 часов. В другом аспекте период выдержки перед охлаждением составляет не менее примерно 2 часов.

[00136] В одном из аспектов температура составляет не ниже примерно 75°C, а период выдержки перед охлаждением составляет не менее примерно двух часов. В другом аспекте температура составляет не ниже примерно 80°C, а период выдержки составляет не менее примерно 1,5 часов. В другом аспекте температура составляет не ниже примерно 85°C, а период выдержки составляет не менее примерно 1 часа. В другом аспекте температура составляет не ниже примерно 90°C, а период выдержки составляет не менее примерно 15 минут. В другом аспекте температура составляет не ниже примерно 90°C, а период выдержки не требуется. В другом аспекте температура составляет от примерно 75°C до примерно 105°C, а период выдержки составляет от примерно 15 минут до примерно 3 часов. В другом аспекте температура составляет от примерно 80°C до примерно 105°C, а период выдержки составляет от примерно 15 минут до примерно 3 часов. В другом аспекте температура составляет от примерно 85°C до примерно 105°C, а период выдержки составляет от примерно 15 минут до примерно 3 часов. В другом аспекте температура составляет от примерно 90°C до примерно 105°C, а период выдержки составляет от примерно 5 минут до примерно 2 часов. В другом аспекте температура составляет от примерно 90°C до примерно 105°C, и никакого дополнительного периода выдержки перед охлаждением не требуется.

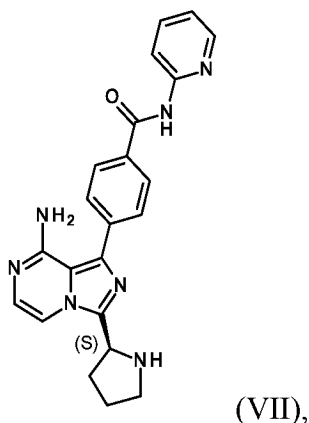
[00137] В каждом из вышеупомянутых аспектов в практически безводную смесь можно вносить затравку из формы С кристаллической формы соединения формулы (VII), чтобы дополнительно облегчить кристаллизацию требуемой кристаллической формы. Например, в практически безводную смесь можно внести затравку формы С кристаллической формы, выдержать при температуре от примерно 85°C до примерно 105°C в течение периода выдержки от примерно 5 минут до примерно 3 часов, а затем охладить для кристаллизации соединения формулы (VII).

[00138] Стадию контактирования обычно проводят в режиме периодической реакции, в частности, в режиме, при котором в реакцию изначально загружают не менее примерно 25 кг соединения формулы (VI) или его соли. В одном аспекте в реакцию изначально загружают не менее примерно 50 кг соединения формулы (VI) или его соли. В другом аспекте в реакцию изначально загружают не менее примерно 75 кг соединения формулы (VI) или его соли. В другом аспекте в реакцию изначально загружают не менее примерно 100 кг соединения формулы (VI) или его соли.

[00139] Стехиометрический выход соединения формулы (VII) или его соли в данном способе обычно не ниже примерно 50%. В одном аспекте стехиометрический выход соединения формулы (VII) или его соли составляет не ниже примерно 65%. В другом

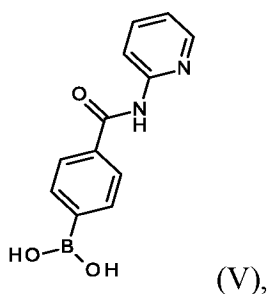
аспекте стехиометрический выход соединения формулы (VII) или его соли составляет не ниже примерно 75%. Фактически, усовершенствованный способ позволил обеспечить выход примерно 80% материала хорошего качества на уровне производства более 100 кг (по исходному количеству). Кроме того, усовершенствованный способ имеет более быстрое время фильтрации, что значительно сокращает время цикла данного способа до менее чем одной недели.

[00140] В другом типичном варианте осуществления изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (VII):

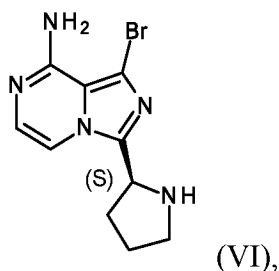


или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (V):



или его соли, с соединением, соответствующим структурной формуле (VI):



или его солью в присутствии основания и палладиевого катализатора в водной реакционной среде, содержащей органический растворитель, с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VII);

разделение реакционной смеси на водную отбрасываемую фазу и органическую фазу, содержащую соединение формулы (VII) или его соль;

обработку органической фазы поглотителем на основе диоксида кремния;

удаление поглотителя на основе диоксида кремния из органической фазы;

перегонку органической фазы в условиях, пригодных для уменьшения содержания воды в органической фазе, и получения практически безводной смеси, содержащей соединение формулы (VII) или его соль; и

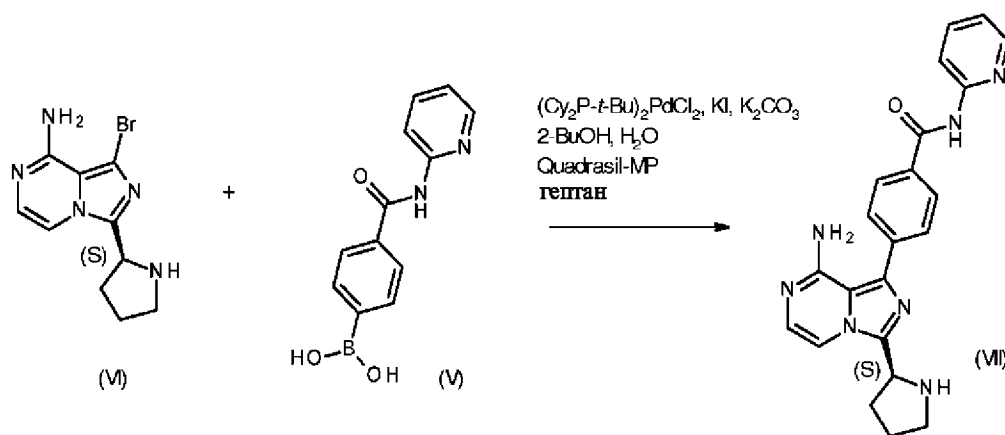
кристаллизацию соединения формулы (VII) из практически безводной смеси;

где соединение формулы (VII) кристаллизуется в виде формы С кристаллической формы.

[00141] В одном аспекте способ дополнительно включает промывку органической фазы водой перед стадией обработки. В другом аспекте способ дополнительно включает промывку органической фазы водным соляным раствором после стадии удаления и перед стадией перегонки. В другом аспекте органическую фазу перегоняют путем вакуумной перегонки, во время которой к органической фазе добавляют сухой бутанол с целью удаления присутствующей воды. В другом аспекте практически безводную смесь выдерживают при температуре выше 75°C до тех пор, пока любая присутствующая кристаллическая форма по существу не превратится в форму С кристаллической формы перед выделением соединения формулы (VII) из практически безводной смеси.

[00142] Схема 16 ниже соответствует способу, описанному в Примере 14, и иллюстрирует один типичный вариант осуществления усовершенствованного способа получения соединения (VII).

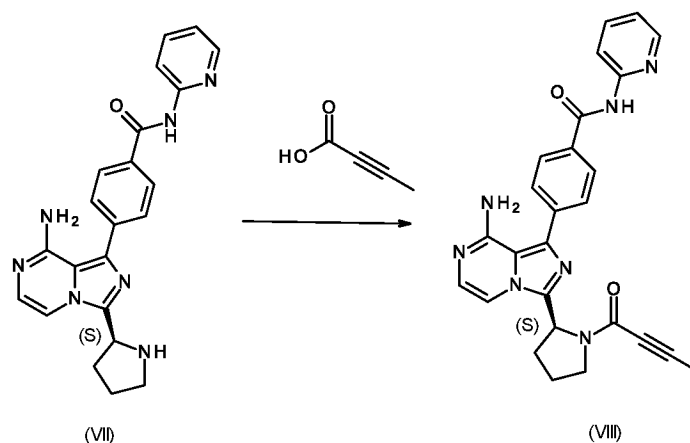
СХЕМА 16



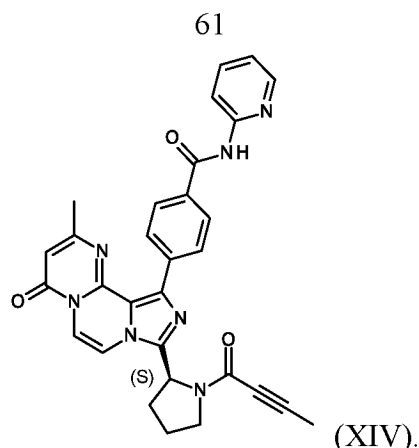
XII. Приготовление акалабрутиниба (соединение VIII)

[00143] Настоящее изобретение частично относится к способам получения акалабрутиниба или его соли из 4-{8-амино-3-[(2*S*)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-*N*-(2-пиридирил)бензамид (соединение VII) и 2-бутиновой кислоты или ее соли. Схема 17 ниже иллюстрирует способ в общем виде:

СХЕМА 17



[00144] Соединение (VII) реагирует с 2-бутиновой кислотой в присутствии реагента сочетания с получением акалабрутиниба. Эту стадию сочетания было трудно выполнить в способе производства для поставок для клинических испытаний. При добавлении небольшого избытка 2-бутиновой кислоты к соединению (VII) в дихлорметане образуется сравнительно густая смесь, содержащая тетролатную соль соединения (VII), которая с трудом поддается перемешиванию. Последующее добавление триэтиламина к густой смеси не привело к значительному улучшению вязкости. Добавление триэтиламина до 2-бутиновой кислоты, однако, позволяет избежать образования тетролатной соли соединения (VII) и приводит к относительно тонкой перемешиваемой суспензии. Однако, последующее добавление реагента сочетания (например, ангидрида 1-пропилфосфоновой кислоты) к полученной суспензии трудно поддавалось контролю, и оперативные параметры процесса приходилось строго контролировать, чтобы удовлетворить критериям качества продуктового акалабрутиниба. Внесение недостатка ангидрида 1-пропилфосфоновой кислоты не приводит к израсходованию всего исходного материала (т.е. соединения (VII)), а внесение избытка привело к образованию примеси, имеющей структуру соединения (XIV):



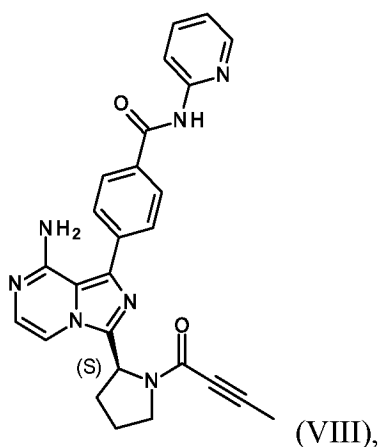
[00145] Как непрореагировавшее соединение (VII), так и примесь соединения (XIV) было трудно удалить при последующем выделении продуктового акалабрутиниба, и они были причиной получения нескольких бракованных партий в способе производства для поставок для клинических испытаний.

[00146] Было найдено, что трудности, связанные с удалением двух примесей, можно преодолеть, используя подход последовательного экстрагирования. Акалабрутиниб первоначально избирательно экстрагируют относительно примеси соединения (XIV) из реакционной смеси в водную фазу, имеющую первое кислотное значение pH (например, pH от 1,8 до 2,2), а реакционную смесь, содержащую примесь соединения (XIV), отбрасывают. Затем pH водной фазы, содержащей акалабрутиниб, доводят до второго значения pH (например, pH от 4,5 до 5,0), а акалабрутиниб избирательно экстрагируют относительно примеси соединения (VII) из водной фазы в органическую фазу, а водную фазу, содержащую примесь соединения (VII), отбрасывают. Поскольку метод последовательного экстрагирования приводит к эффективному удалению нежелательных примесей из конечного продукта, добавление ангидрида 1-пропилфосфоновой кислоты не требует такого же жесткого контроля, как в способе производства для поставок для клинических испытаний, и добавление ангидрида 1-пропилфосфоновой кислоты становится более устойчивым.

[00147] Другая проблема, с которой столкнулись в способе производства для поставок для клинических испытаний, заключалась в замене растворителя с дихлорметана на этанол, при которой использовалось несколько циклов перегонки по принципу «положи и возьми». Продукт акалабрутиниб постоянно омасливался или подвергался осмолению перед тем, как в конечном итоге кристаллизоваться. Было обнаружено, что кинетика кристаллизации акалабрутиниба из этанола была необычно медленной. Точку, в которой масло кристаллизовалось, невозможно было контролировать, и выкристаллизовавшийся акалабрутиниб связывал и уносил нежелательные количества

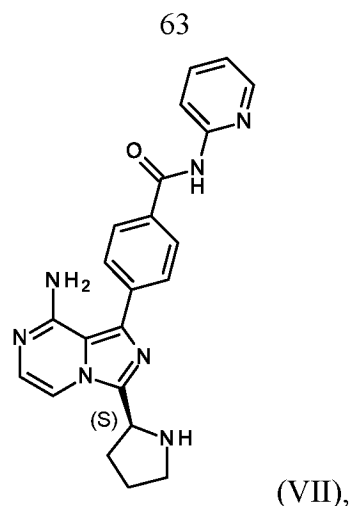
растворителя кристаллизации. В результате включение дихлорметана в кристаллическую решетку акалабрутиниба создавало трудности в способе производства для поставок для клинических испытаний. В настоящее время разработана процедура, которая лучше поддается контролю, и в которой используется вакуумная перегонка с постоянным уровнем (например, 18-20 отн. об. при 50°C), что позволяет поддерживать акалабрутиниб в растворе на протяжении всей дистилляции (даже при полной замене растворителя дихлорметана на этанол) и позволяет избежать проблемы омасливания. После завершения перегонки внесение затравки кристаллического акалабрутиниба и выдержка раствора с затравкой при подходящей температуре (например, 50°C) приводит к контролируемой кристаллизации, при которой выделяемый продуктовый акалабрутиниб имеет воспроизводимые свойства частиц. Кристаллизация дополнительно очищает продуктовый акалабрутиниб, особенно в отношении любого присутствующего переацилированного побочного продукта.

[00148] Соответственно, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (VIII):



или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (VII):

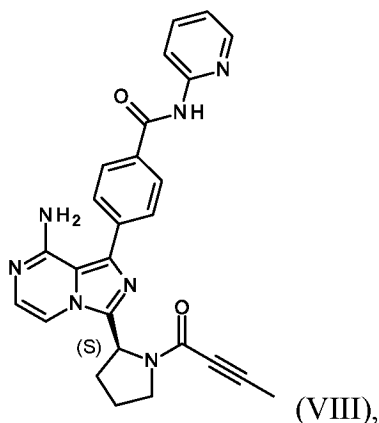


или его соли с 2-бутиновой кислотой или ее солью в присутствии 1-пропилфосфонового ангидрида и основания в реакционной среде с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VIII) и один или несколько побочных продуктов реакции; и

избирательное выделение соединения формулы (VIII) или его соли из реакционной смеси, отделяя его от одного или нескольких побочных продуктов.

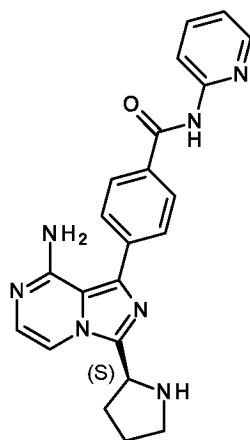
[00149] Как отмечалось ранее, в способе может иметь значение порядок внесения реагентов. Обычно стадия контактирования включает внесение соединения формулы (VII) или его соли и основания в реакционную среду; внесение 2-бутиновой кислоты или ее соли в реакционную среду, содержащую соединение формулы (VII) или его соль и основание; и внесение ангидрида 1-пропилфосфоновой кислоты в реакционную среду, содержащую соединение формулы (VII) или его соль; 2-бутиновую кислоту или ее соль; и основание.

[00150] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (VIII):



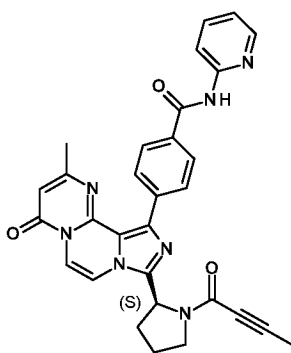
или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (VII):



(VII),

или его соли с 2-бутиновой кислотой или ее солью в присутствии 1-пропилфосфонового ангидрида и основания в реакционной среде с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VIII) или его соль; непрореагировавшее соединение формулы (VII) или его соль; и побочный продукт реакции; где побочный продукт реакции включает соединение, соответствующее структурной формуле (XIV):



(XIV),

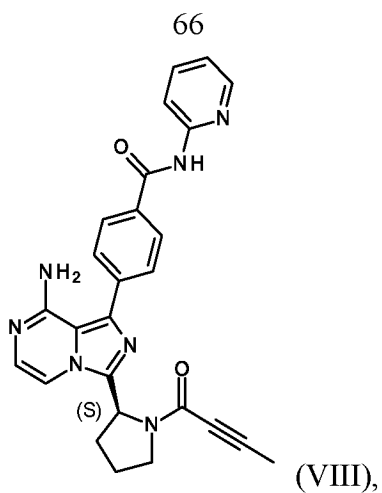
или его соль; и

избирательное выделение соединения формулы (VIII) или его соли из реакционной смеси по отношению к соединению формулы (VII) или его соли и соединению формулы (XIV) или его соли.

[00151] В одном аспекте избирательно выделенное соединение формулы (VIII) или его соль содержат массовую долю соединения формулы (VII) или его соли менее примерно 1,0%. В одном аспекте избирательно выделенное соединение формулы (VIII) или его соль содержат массовую долю соединения формулы (VII) или его соли менее примерно 0,8%. В одном аспекте избирательно выделенное соединение формулы (VIII) или его соль содержат массовую долю соединения формулы (VII) или его соли менее примерно 0,6%. В одном аспекте избирательно выделенное соединение формулы (VIII)

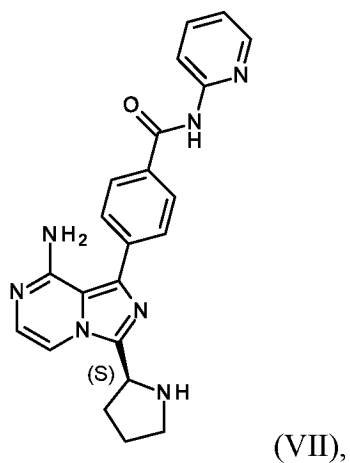
или его соль содержат массовую долю соединения формулы (VII) или его соли менее примерно 0,4%. В одном аспекте избирательно выделенное соединение формулы (VIII) или его соль содержат массовую долю соединения формулы (VII) или его соли менее примерно 0,3%. В одном аспекте избирательно выделенное соединение формулы (VIII) или его соль содержат массовую долю соединения формулы (XIV) или его соли менее примерно 1,0%. В одном аспекте избирательно выделенное соединение формулы (VIII) или его соль содержат массовую долю соединения формулы (XIV) или его соли менее примерно 0,8%. В одном аспекте избирательно выделенное соединение формулы (VIII) или его соль содержат массовую долю соединения формулы (XIV) или его соли менее примерно 0,6%. В одном аспекте избирательно выделенное соединение формулы (VIII) или его соль содержат массовую долю соединения формулы (XIV) или его соли менее примерно 0,4%. В одном аспекте избирательно выделенное соединение формулы (VIII) или его соль содержат массовую долю соединения формулы (XIV) или его соли менее примерно 0,3%. В одном аспекте избирательно выделенное соединение формулы (VIII) или его соль содержат массовую долю соединения формулы (VII) или его соли менее примерно 1,0% и массовую долю соединения формулы (XIV) или его соли менее примерно 1,0%. В одном аспекте избирательно выделенное соединение формулы (VIII) или его соль содержат массовую долю соединения формулы (VII) или его соли менее примерно 0,8% и массовую долю соединения формулы (XIV) или его соли менее примерно 0,8%. В одном аспекте избирательно выделенное соединение формулы (VIII) или его соль содержат массовую долю соединения формулы (VII) или его соли менее примерно 0,6% и массовую долю соединения формулы (XIV) или его соли менее примерно 0,6%. В одном аспекте избирательно выделенное соединение формулы (VIII) или его соль содержат массовую долю соединения формулы (VII) или его соли менее примерно 0,4% и массовую долю соединения формулы (XIV) или его соли менее примерно 0,4%. В одном аспекте избирательно выделенное соединение формулы (VIII) или его соль содержат массовую долю соединения формулы (VII) или его соли менее примерно 0,3% и массовую долю соединения формулы (XIV) или его соли менее примерно 0,3%.

[00152] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (VIII):

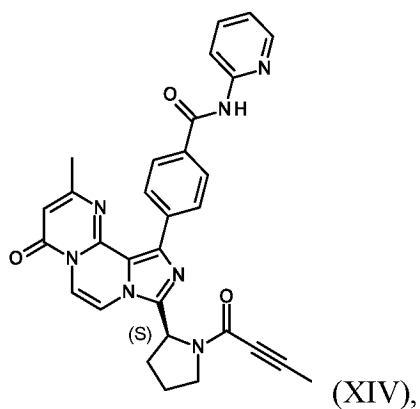


или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (VII):



или его соли с 2-бутиновой кислотой или ее солью в присутствии 1-пропилфосфонового ангидрида и основания в реакционной среде с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VIII) или его соль; непрореагировавшее соединение формулы (VII) или его соль; и побочный продукт реакции, где побочный продукт реакции включает соединение, соответствующее структурной формуле (XIV):



или его соль;

экстрагирование по крайней мере части соединения формулы (VIII) или его соли из реакционной смеси в водную фазу, где соединение формулы (VIII) или его соль избирательно экстрагируют в водную фазу по отношению к соединению формулы (XIV) или его соли;

регулирование pH водной фазы; и

экстрагирование по крайней мере части соединения формулы (VIII) или его соли из водной фазы в органическую фазу, где соединение формулы (VIII) или его соль избирательно экстрагируют в органическую фазу по отношению к соединению формулы (VII) или его соли.

[00153] В одном аспекте стадия контактирования включает внесение соединения формулы (VII) и основания в реакционную среду; внесение 2-бутиновой кислоты в реакционную среду, содержащую соединение формулы (VII) и основание; и внесение ангидрида 1-пропилфосфоновой кислоты в реакционную среду, содержащую соединение формулы (VII), 2-бутиновую кислоту и основание. В другом аспекте реакционную смесь промывают водой и промытую реакционную смесь разделяют на водную фазу и отбрасываемую фазу, где соединение формулы (VIII) избирательно экстрагируют в водную фазу. В другом аспекте способ дополнительно включает выделение соединения формулы (VIII) из органической фазы, в которую соединение формулы (VIII) было избирательно экстрагировано.

[00154] Обычно осуществляют контактирование соединения формулы (VII) с не менее, чем примерно 0,5 молярной массы эквивалента 2-бутиновой кислоты по отношению к соединению формулы (VII). В одном аспекте осуществляют контактирование соединения формулы (VII) с примерно 0,5-5,0 молярной массы эквивалента 2-бутиновой кислоты по отношению к соединению формулы (VII). В другом аспекте осуществляют контактирование соединения формулы (VII) с примерно 1,0-1,3 молярной массы эквивалента 2-бутиновой кислоты по отношению к соединению формулы (VII). В другом аспекте осуществляют контактирование соединения формулы (VII) с примерно 1,2 молярной массы эквивалента 2-бутиновой кислоты по отношению к соединению формулы (VII).

[00155] Обычно в реакционную среду загружают не менее примерно 0,3 молярной массы эквивалента 1-пропилфосфонового ангидрида по отношению к соединению формулы (VII). В одном аспекте в реакционную среду обычно загружают не менее примерно 0,5 молярной массы эквивалента 1-пропилфосфонового ангидрида по отношению к соединению формулы (VII). В другом аспекте в реакционную среду обычно

загружают не менее примерно 1,0 молярной массы эквивалента 1-пропилфосфонового ангидрида по отношению к соединению формулы (VII). В другом аспекте в реакционную среду обычно загружают от примерно 0,3 до примерно 3,0 молярной массы эквивалента 1-пропилфосфонового ангидрида по отношению к соединению формулы (VII). В другом аспекте в реакционную среду обычно загружают от примерно 0,5 до примерно 2,0 молярной массы эквивалента 1-пропилфосфонового ангидрида по отношению к соединению формулы (VII). В другом аспекте в реакционную среду обычно загружают от примерно 0,7 до примерно 1,5 молярной массы эквивалента 1-пропилфосфонового ангидрида по отношению к соединению формулы (VII). В другом аспекте в реакционную среду загружают от примерно 1,0 до примерно 1,2 молярной массы эквивалента 1-пропилфосфонового ангидрида по отношению к соединению формулы (VII).

[00156] Основание может быть любым подходящим основанием, особенно основанием, содержащим по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из триэтиламина, трипропиламина, трибутиламина, диизопропилэтиламина, *N*-метилморфолина, *N*-метилпирролидина, карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия и бикарбоната калия. В одном аспекте основание включает в себя триэтиламин. В реакционную среду обычно загружают от примерно 1,0 до примерно 10,0 молярной массы эквивалента основания по отношению к соединению формулы (VII). В другом аспекте в реакционную среду загружают от примерно 2,0 до примерно 5,0 молярной массы эквивалента основания по отношению к соединению формулы (VII). В другом аспекте в реакционную среду загружают от примерно 2,4 до примерно 3,0 молярной массы эквивалента основания по отношению к соединению формулы (VII).

[00157] Реакционная среда может быть любой подходящей реакционной средой, в частности реакционной средой, содержащей по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из алкильных углеводородов, ароматических углеводородов, галогенированных углеводородов, спиртов, кетонов, простых и сложных эфиров, нитрилов и полярных апротонных растворителей. В одном аспекте реакционная среда включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из дихлорметана, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, трет-амилового спирта, ацетона, метилизобутилкетона, 2-бутанола, метилэтилкетона, ацетонитрила и этилацетата. В другом аспекте реакционная среда включает дихлорметан. Объем реакционной среды обычно составляет от примерно 5 литров до примерно 20 литров реакционной среды на килограмм соединения формулы (VII), загруженного в реакционную среду. В ходе стадии

контактирования температуру реакционной среды обычно поддерживают в интервале от примерно 10°C до примерно 30°C.

[00158] Как правило, водная фаза содержит более примерно 75% по площади соединения формулы (VIII) и менее примерно 2,0% по площади соединения формулы (XIV) согласно измерению с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии («ВЭЖХ») по завершении экстрагирования водной фазы. В одном аспекте водная фаза содержит более чем примерно 80% по площади соединения формулы (VIII) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования водной фазы. В другом аспекте водная фаза содержит более чем примерно 85% по площади соединения формулы (VIII) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования водной фазы. В другом аспекте водная фаза содержит более чем примерно 90% по площади соединения формулы (VIII) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования водной фазы. В другом аспекте водная фаза содержит менее чем примерно 1,0% по площади соединения формулы (XIV) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования водной фазы. В другом аспекте водная фаза содержит менее чем примерно 0,8% по площади соединения формулы (XIV) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования водной фазы. В другом аспекте водная фаза содержит менее чем примерно 0,5% по площади соединения формулы (XIV) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования водной фазы. В другом аспекте водная фаза содержит менее чем примерно 0,2% по площади соединения формулы (XIV) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования водной фазы. В другом аспекте водная фаза содержит менее чем примерно 0,1% по площади соединения формулы (XIV) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования водной фазы. В другом аспекте водная фаза содержит более примерно 80% по площади соединения формулы (VIII) и менее примерно 1,0% по площади соединения формулы (XIV) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования водной фазы. В другом аспекте водная фаза содержит более примерно 85% по площади соединения формулы (VIII) и менее примерно 0,8% по площади соединения формулы (XIV) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования водной фазы. В другом аспекте водная фаза содержит более примерно 85% по площади соединения формулы (VIII) и менее примерно 0,5% по площади соединения формулы (XIV) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования водной фазы. В другом аспекте водная фаза содержит более примерно 85% по площади соединения формулы (VIII) и менее примерно 0,2% по

площади соединения формулы (XIV) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования водной фазы. В другом аспекте водная фаза содержит более примерно 90% по площади соединения формулы (VIII) и менее примерно 0,1% по площади соединения формулы (XIV) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования водной фазы. В ходе стадии экстрагирования водной фазы рН водной фазы обычно ниже, чем примерно 2,5. В одном аспекте рН водной фазы составляет от примерно 1,8 до примерно 2,2 в ходе стадии экстрагирования водной фазы.

[00159] В общем случае органическая фаза содержит более примерно 75% по площади соединения формулы (VIII) и менее примерно 2,0% по площади соединения формулы (VII) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования органической фазы. В одном аспекте органическая фаза содержит более чем примерно 80% по площади соединения формулы (VIII) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования органической фазы. В другом аспекте органическая фаза содержит более чем примерно 85% по площади соединения формулы (VIII) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования органической фазы. В другом аспекте органическая фаза содержит более чем примерно 90% по площади соединения формулы (VIII) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования органической фазы. В другом аспекте органическая фаза содержит менее чем примерно 1,0% по площади соединения формулы (VII) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования органической фазы. В другом аспекте органическая фаза содержит менее чем примерно 0,8% по площади соединения формулы (VII) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования органической фазы. В другом аспекте органическая фаза содержит менее чем примерно 0,6% по площади соединения формулы (VII) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования органической фазы. В другом аспекте органическая фаза содержит менее чем примерно 0,4% по площади соединения формулы (VII) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования органической фазы. В другом аспекте органическая фаза содержит менее чем примерно 0,3% по площади соединения формулы (VII) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования органической фазы. В другом аспекте органическая фаза содержит более примерно 80% по площади соединения формулы (VIII) и менее примерно 1,0% по площади соединения формулы (VII) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования органической фазы. В другом аспекте органическая фаза содержит более примерно 85% по площади соединения формулы (VIII) и менее примерно

0,8% по площади соединения формулы (VII) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования органической фазы. В другом аспекте органическая фаза содержит более примерно 85% по площади соединения формулы (VIII) и менее примерно 0,6% по площади соединения формулы (VII) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования органической фазы. В другом аспекте органическая фаза содержит более примерно 85% по площади соединения формулы (VIII) и менее примерно 0,4% по площади соединения формулы (VII) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования органической фазы. В другом аспекте органическая фаза содержит более примерно 90% по площади соединения формулы (VIII) и менее примерно 0,3% по площади соединения формулы (VII) согласно измерению с помощью ВЭЖХ по завершении экстрагирования органической фазы. В ходе стадии экстрагирования органической фазы pH водной фазы обычно выше, чем примерно 4,0. В одном аспекте pH водной фазы составляет от примерно 4,5 до примерно 5,0 в ходе стадии экстрагирования органической фазы.

[00160] Органическая фаза может включать любой подходящий растворитель, в частности, по меньшей мере один растворитель, выбранный из алкильных углеводов, ароматических углеводов, галогенированных углеводов, спиртов, кетонов, простых и сложных эфиров и нитрилов. В одном аспекте органическая фаза включает по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из дихлорметана и 2-метилтетрагидрофурана, трет-амилового спирта, метилизобутилкетона, 2-бутанола, метилэтилкетона, этилацетата, изопропилацетата, *N*-бутилацетата, бутиронитрила, толуола, ксилола, гептана, гексана, изогексана и хлороформа. В другом аспекте органическая фаза содержит дихлорметан.

[00161] Соединение формулы (VIII) можно выделять из органической фазы любыми подходящими способами, в частности, путем кристаллизации соединения формулы (VIII) из органической фазы. В одном аспекте органическая фаза включает растворитель органической фазы, и способ дополнительно включает замену растворителя органической фазы на замещающий растворитель с получением кристаллизационной смеси, содержащей соединение формулы (VIII). В другом аспекте соединение формулы (VIII) кристаллизуют из кристаллизационной смеси. В другом аспекте в кристаллизационную смесь вносят затравку кристаллической формы соединения формулы (VIII). В другом аспекте в кристаллизационную смесь вносят затравку в количестве не менее примерно 0,01 относительного веса кристаллической формы. В другом аспекте в кристаллизационную смесь вносят затравку в количестве не менее примерно 0,02

относительного веса кристаллической формы. В другом аспекте в кристаллизационную смесь вносят затравку в количестве не менее примерно 0,03 относительного веса кристаллической формы. В другом аспекте кристаллическая форма представляет собой безводную кристаллическую форму.

[00162] Растворитель органической фазы может содержать любой подходящий растворитель, в частности полярный растворитель. В одном аспекте растворитель органической фазы включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из хлорированных углеводородов и простых эфиров. В другом аспекте растворитель органической фазы включает по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из дихлорметана и 2-метилтетрагидрофурана. В другом аспекте растворитель органической фазы содержит дихлорметан.

[00163] Замещающий растворитель может включать любой подходящий растворитель. В одном аспекте замещающий растворитель включает в себя спирт. В другом аспекте замещающий растворитель представляет собой этанол. В другом аспекте растворитель органической фазы имеет точку кипения ниже точки кипения замещающего растворителя. В другом аспекте точка кипения растворителя органической фазы по меньшей мере примерно на 20°C ниже, чем точка кипения замещающего растворителя. В другом аспекте растворитель органической фазы включает полярный растворитель, а замещающий растворитель включает в себя спирт. В другом аспекте растворитель органической фазы включает дихлорметан, а замещающий растворитель представляет собой этанол.

[00164] В одном варианте осуществления растворитель органической фазы заменяют на замещающий растворитель путем перегонки с постоянным уровнем. В одном аспекте перегонку с постоянным уровнем проводят в условиях, пригодных для поддержания соединения формулы (VIII) в растворе во время перегонки с постоянным уровнем. В другом аспекте перегонка с постоянным уровнем представляет собой вакуумную перегонку с постоянным уровнем. В другом аспекте замещающий растворитель загружают в количестве, достаточном для поддержания по меньшей мере примерно 15 относительных объемов общего растворителя на килограмм соединения формулы (VIII) во время перегонки. В другом аспекте замещающий растворитель загружают в количестве, достаточном для поддержания по меньшей мере примерно 18 относительных объемов общего растворителя на килограмм соединения формулы (VIII) во время перегонки. В другом аспекте вакуумную перегонку с постоянным уровнем проводят при температуре, которая не превышает примерно 60°C.

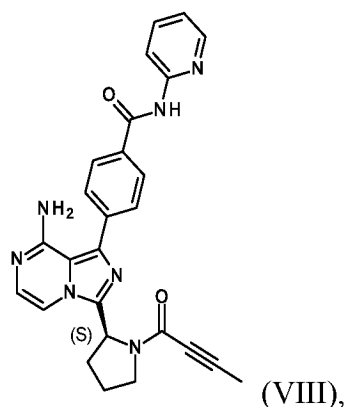
[00165] Как правило, может быть полезно поддерживать температуру кристаллизационной смеси выше примерно 40°C в течение некоторого периода времени после начала кристаллизации (например, после внесения затравки). В одном аспекте кристаллизационную смесь выдерживают при температуре выше примерно 40°C в течение не менее примерно одного часа после начала кристаллизации. В другом аспекте кристаллизационную смесь выдерживают при температуре выше примерно 40°C в течение не менее примерно двух часов после начала кристаллизации. В другом аспекте кристаллизационную смесь выдерживают при температуре выше примерно 40°C в течение не менее примерно трех часов после начала кристаллизации. В другом аспекте кристаллизационную смесь выдерживают при температуре выше примерно 40°C в течение не менее примерно четырех часов после начала кристаллизации. В другом аспекте кристаллизационную смесь выдерживают при температуре выше примерно 40°C в течение не менее примерно пяти часов после начала кристаллизации. В другом аспекте в кристаллизационную смесь вносят затравку из кристаллической формы соединения формулы (VIII). В другом аспекте кристаллизационную смесь охлаждают до температуры примерно 20°C в течение периода не менее пяти часов перед выделением соединения формулы (VIII). В другом аспекте в кристаллизационную смесь вносят затравку кристаллической формы соединения формулы (VIII), выдерживают при температуре выше примерно 40°C в течение не менее примерно пяти часов, а затем охлаждают до температуры примерно 20°C в течение периода не менее пяти часов перед выделением соединения формулы (VIII).

[00166] Стадию контактирования обычно проводят в режиме периодической реакции, в частности, в режиме, при котором в реакцию изначально загружают не менее примерно 25 кг соединения формулы (VII) или его соли. В одном аспекте в реакцию изначально загружают не менее примерно 50 кг соединения формулы (VII) или его соли. В другом аспекте в реакцию изначально загружают не менее примерно 75 кг соединения формулы (VII) или его соли. В другом аспекте в реакцию изначально загружают не менее примерно 100 кг соединения формулы (VII) или его соли.

[00167] Стехиометрический выход соединения формулы (VIII) или его соли в данном способе обычно не ниже примерно 50%. В одном аспекте стехиометрический выход соединения формулы (VIII) или его соли составляет не ниже примерно 60%. В другом аспекте стехиометрический выход соединения формулы (VIII) или его соли составляет не ниже примерно 65%. В другом аспекте стехиометрический выход соединения формулы (VIII) или его соли составляет не ниже примерно 70%. Фактически,

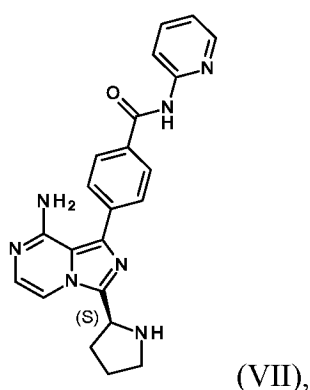
усовершенствованный способ позволил обеспечить выход примерно 75% материала хорошего качества на уровне производства более 100 кг (по исходному количеству).

[00168] В другом типичном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (VIII):

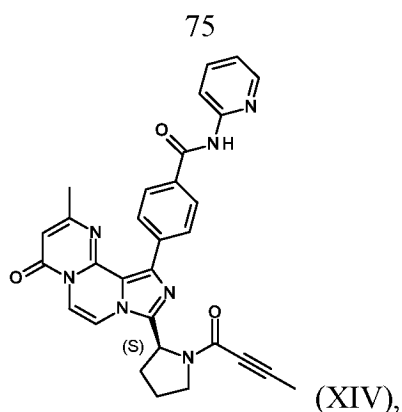


или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (VII):



или его соли с 2-бутиновой кислотой или ее солью в присутствии 1-пропилфосфонового ангидрида и основания в реакционной среде с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VIII); непрореагировавшее соединение формулы (VII); и побочный продукт реакции, где побочный продукт реакции включает соединение, соответствующее структурной формуле (XIV):



или его соль;

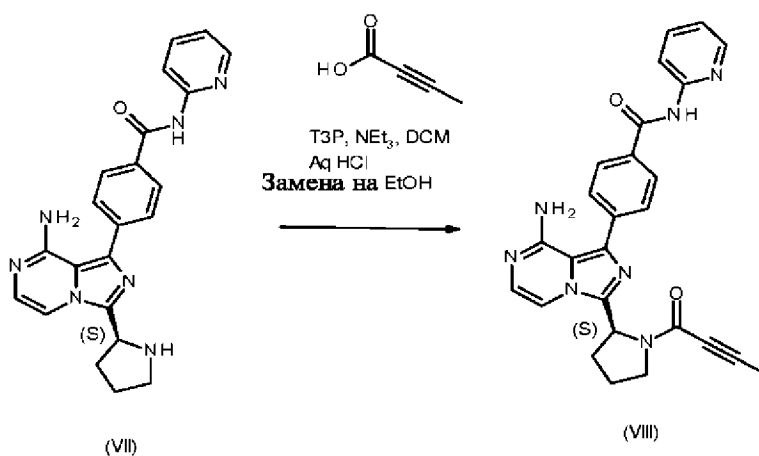
экстрагирование по крайней мере части соединения формулы (VIII) или его соли из реакционной смеси в водную фазу, pH которой составляет от примерно 1,8 до примерно 2,2, где соединение формулы (VIII) избирательно экстрагируют в водную фазу по отношению к соединению формулы (XIV);

доведение pH водной фазы от примерно 4,5 до примерно 5,0; и

экстрагирование по крайней мере части соединения формулы (VIII) или его соли из водной фазы в органическую фазу, где соединение формулы (VIII) избирательно экстрагируют в органическую фазу по отношению к соединению формулы (VII).

[00169] В одном аспекте стадия контактирования включает внесение соединения формулы (VII) и основания в реакционную среду; внесение 2-бутиновой кислоты в реакционную среду, содержащую соединение формулы (VII) и основание; и внесение ангидрида 1-пропилфосфоновой кислоты в реакционную среду, содержащую соединение формулы (VII), 2-бутиновую кислоту и основание. В другом аспекте реакционную смесь промывают водой и промытую реакционную смесь разделяют на водную фазу и отбрасываемую фазу, где соединение формулы (VIII) избирательно экстрагируют в водную фазу. В другом аспекте органическая фаза включает растворитель органической фазы, и способ дополнительно включает замену растворителя органической фазы на замещающий растворитель с получением кристаллизационной смеси, содержащей соединение формулы (VIII). В другом аспекте способ дополнительно включает выделение соединения формулы (VIII) из кристаллизационной смеси. В другом аспекте в кристаллизационную смесь вносят затравку из кристаллической формы соединения формулы (VIII) и выдерживают при температуре выше примерно 40°C в течение не менее примерно пяти часов после начала кристаллизации.

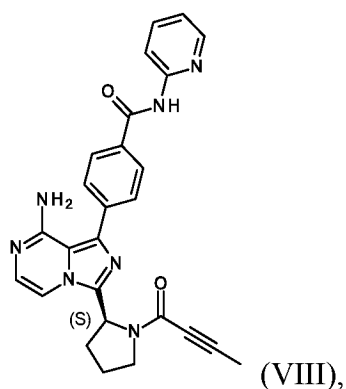
[00170] Схема 18 ниже соответствует способу, описанному в Примере 17, и иллюстрирует один типичный вариант усовершенствованного способа получения соединения (VI).



XIII. Дополнительные варианты осуществления

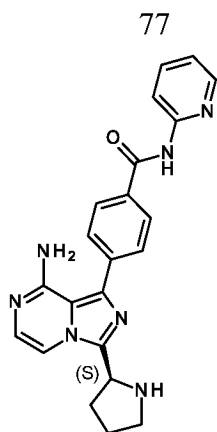
[00171] Различные варианты осуществления отдельных способов, описанных выше, можно объединить для получения дополнительных вариантов осуществления способа получения акалабрутиниба целиком. Описанные ниже варианты осуществления являются типичными вариантами осуществления, которые дополнительно описывают способ целиком. Они предназначены для иллюстрации, а не для ограничения всего способа.

[00172] В одном из вариантов осуществления соединение, соответствующее структурной формуле (VIII):



или его соль получают способом, включающим:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (VII):



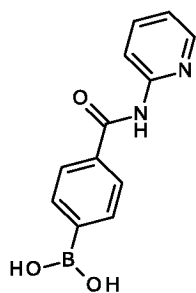
(VII),

или его соли с 2-бутиновой кислотой или ее солью в присутствии 1-пропилфосфонового ангидрида и основания в реакционной среде с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VIII) и один или несколько побочных продуктов реакции; и

избирательное выделение соединения формулы (VIII) или его соли из реакционной смеси, отделяя его от одного или нескольких побочных продуктов;

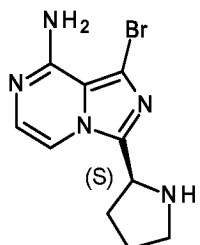
где соединение, соответствующее структурной формуле (VII), или его соль получают способом, включающим:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (V):



(V),

или его соли, с соединением, соответствующим структурной формуле (VI):



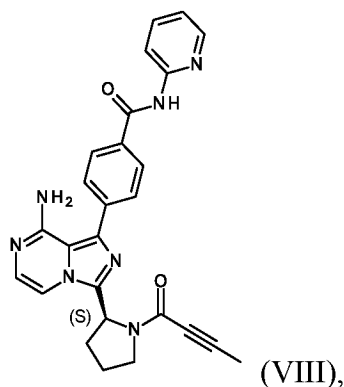
(VI),

или его солью в присутствии основания и палладиевого катализатора в водной реакционной среде, содержащей органический растворитель, с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VII);

уменьшение содержания воды в реакционной смеси с получением практически безводной смеси, содержащей соединение формулы (VII) или его соль; и

выделение соединения формулы (VII) или его соли из практически безводной смеси.

[00173] В другом варианте осуществления соединения, соответствующее структурной формуле (VIII):

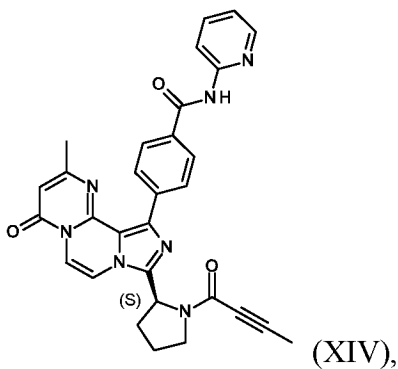


или его соль получают способом, включающим:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (VII):

(VII),

или его соли с 2-бутиновой кислотой или ее солью в присутствии реагента сочетания и основания в реакционной среде с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VIII) или его соль; непрореагировавшее соединение формулы (VII) или его соль; и побочный продукт реакции, где побочный продукт реакции включает соединение, соответствующее структурной формуле (XIV):



или его соль;

экстрагирование по крайней мере части соединения формулы (VIII) или его соли из реакционной смеси в водную фазу, где соединение формулы (VIII) или его соль

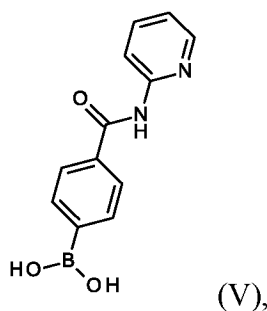
избирательно экстрагируют в водную фазу по отношению к соединению формулы (XIV) или его соли;

регулирование pH водной фазы; и

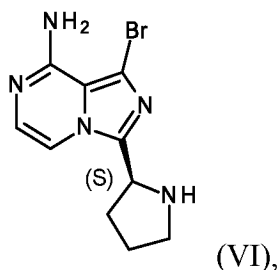
экстрагирование по крайней мере части соединения формулы (VIII) или его соли из водной фазы в органическую фазу, где соединение формулы (VIII) или его соль избирательно экстрагируют в органическую фазу по отношению к соединению формулы (VII) или его соли.

где соединение, соответствующее структурной формуле (VII), или его соль получают способом, включающим:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (V):



или его соли, с соединением, соответствующим структурной формуле (VI):



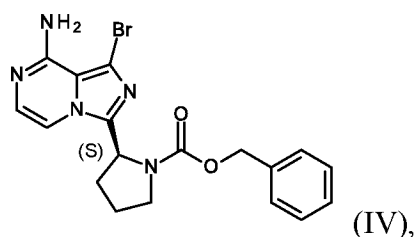
или его солью в присутствии основания и палладиевого катализатора в водной реакционной среде, содержащей органический растворитель, с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VII) или его соль;

уменьшение содержания воды в реакционной смеси с получением практически безводной смеси, содержащей соединение формулы (VII) или его соль; и

выделение соединения формулы (VII) или его соли из практически безводной смеси.

[00174] В другом варианте осуществления способ дополнительно включает получение соединения, соответствующего структурной формуле (VI), или его соли способом, включающим:

осуществление контактирования соединения формулы (IV):



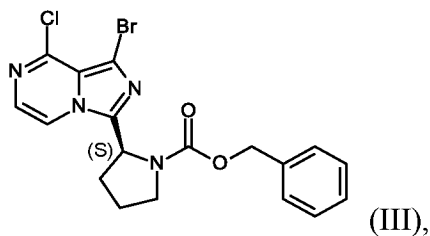
или его соли с кислотной средой в условиях, пригодных для снятия защиты с соединения формулы (IV) или его соли и получения реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VI) или его соль и бензилгалогенидный побочный продукт;

удаление по меньшей мере части побочного бензилгалогенидного продукта из реакционной смеси; и

выделение соединения формулы (VI) или его соли из реакционной смеси в условиях, пригодных для того, чтобы по существу избежать образования аминальной примеси.

[00175] В другом варианте осуществления способ дополнительно включает получение соединения, соответствующего структурной формуле (V), или его соли способом, включающим: осуществление контактирования 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли с тионилхлоридом и катализатором в реакционной среде, содержащей органический растворитель, с получением промежуточного ацилхлоридного соединения, а затем осуществляют его контактирование *in situ* с 2-аминопиридином с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (V) или его соль.

[00176] В другом варианте осуществления способ дополнительно включает получение соединения, соответствующего структурной формуле (IV), или его соли способом, включающим осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (III):

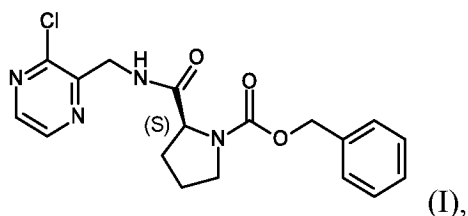


или его соли с аминирующим реагентом в реакционной среде с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (IV);

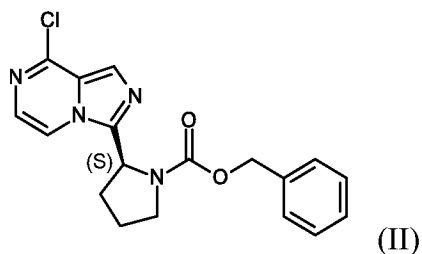
получение сульфатной соли соединения формулы (IV); и

выделение сульфатной соли.

[00177] В другом варианте осуществления способ дополнительно включает получение соединения, соответствующего структурной формуле (III), или его соли способом, включающим осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (I):

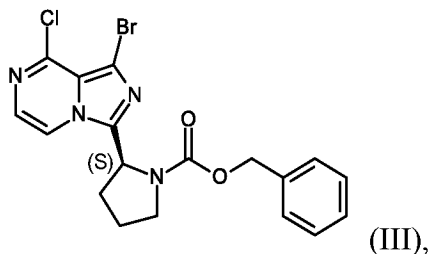


или его соли с циклизующим агентом в присутствии катализатора в реакционной среде с получением соединения формулы (II):



или его соли; и

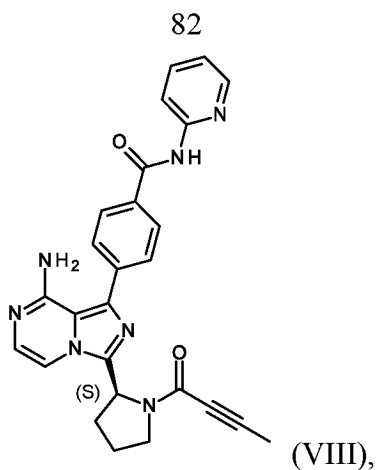
бромирование соединения формулы (II) или его соли бромлирующим реагентом с получением соединения, соответствующего структурной формуле (III):



или его соли;

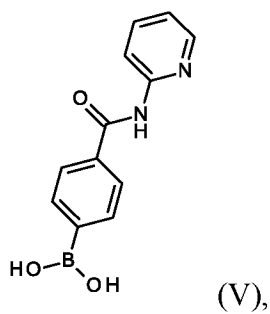
при этом температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования регулируют таким образом, чтобы поддерживать хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли не ниже примерно 80%.

[00178] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (VIII):

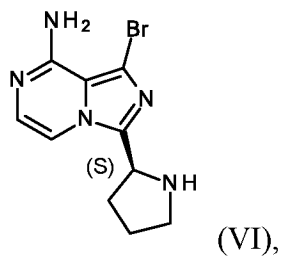


или его соли, причем способ включает:

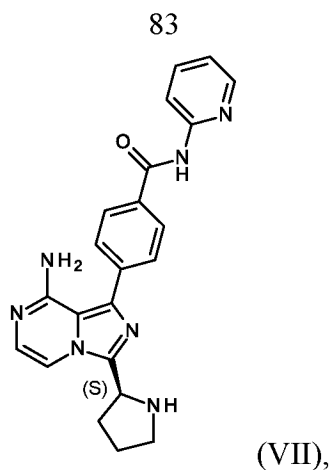
осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (V):



или его соли, с соединением, соответствующим структурной формуле (VI):



или его солью в присутствии основания и палладиевого катализатора в водной реакционной среде, содержащей органический растворитель, с получением реакционной смеси, содержащей соединение, соответствующее формуле (VII):



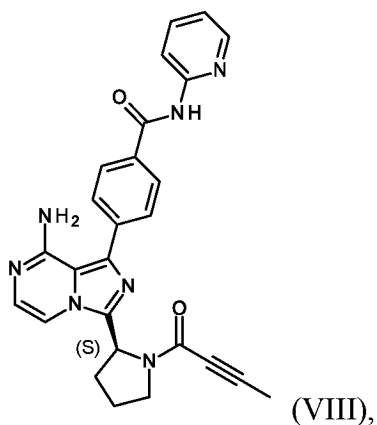
или его соль;

уменьшение содержания воды в реакционной смеси с получением практически безводной смеси, содержащей соединение формулы (VII) или его соль;

выделение соединения формулы (VII) или его соли из практически безводной смеси; и

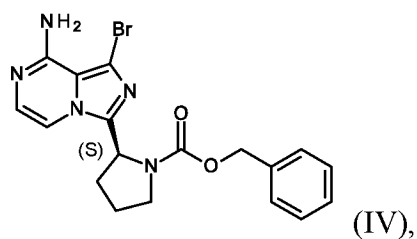
превращение соединения формулы (VII) или его соли в соединение формулы (VIII) или его соль.

[00179] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (VIII):

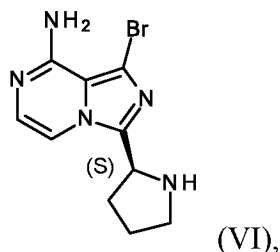


или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (IV):



или его соли, с кислотной средой в условиях, пригодных для снятия защиты с соединения формулы (IV) или его соли, и получения реакционной смеси, содержащей соединение, соответствующее структурной формуле (VI):



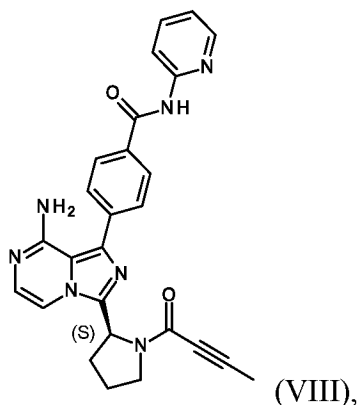
или его соль и бензилгалогенидный побочный продукт;

удаление по меньшей мере части бензилгалогенидного побочного продукта из реакционной смеси;

выделение соединения формулы (VI) или его соли из реакционной смеси в условиях, пригодных для того, чтобы по существу избежать образования аминальной примеси; и

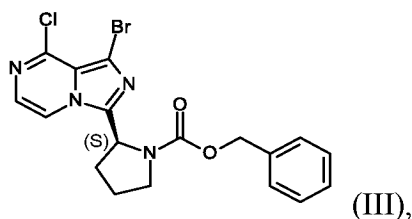
превращение соединения формулы (VI) или его соли в соединение формулы (VIII) или его соль.

[00180] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (VIII):

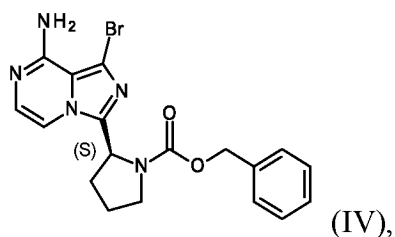


или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (III):



или его соли с аминирующим реагентом в реакционной среде с получением реакционной смеси, содержащей соединение, соответствующее структурной формуле (IV):

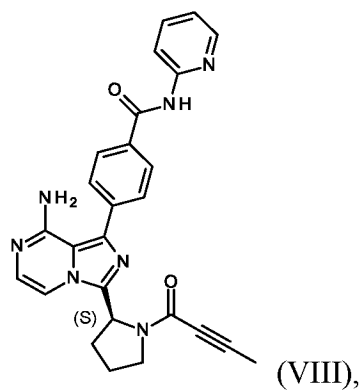


получение сульфатной соли соединения формулы (IV);

выделение сульфатной соли; и

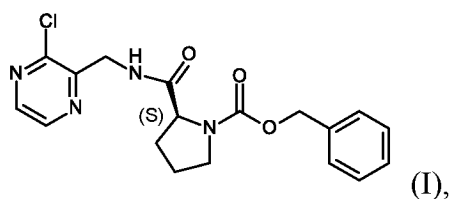
превращение сульфатной соли в соединение формулы (VIII) или его соль.

[00181] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (VIII):

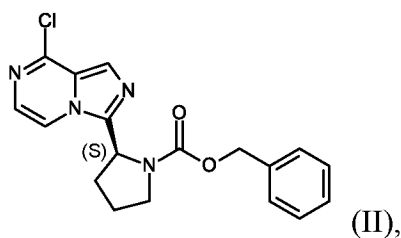


или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (I):

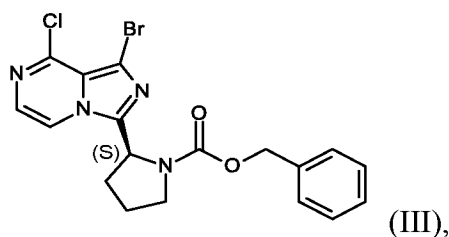


или его соли с циклизующим агентом в присутствии катализатора в реакционной среде с получением соединения формулы (II):



или его соли;

бромирование соединения формулы (II) или его соли бромлирующим реагентом с получением соединения, соответствующего структурной формуле (III):

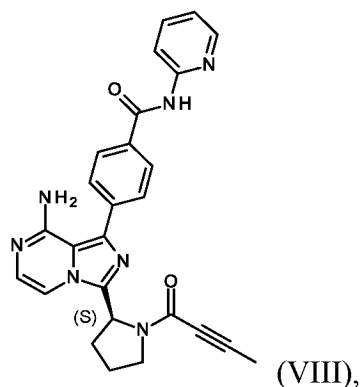


или его соли; и

превращение соединения формулы (III) или его соли в соединение формулы (VIII) или его соль;

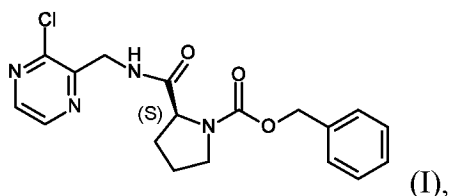
при этом температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования регулируют таким образом, чтобы поддерживать хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли не ниже примерно 80%.

[00182] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, соответствующего структурной формуле (VIII):

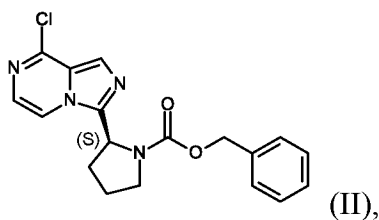


или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (I):



или его соли с циклизующим агентом в присутствии катализатора в реакционной среде с получением соединения, соответствующего структурной формуле (II):



или его соли; и

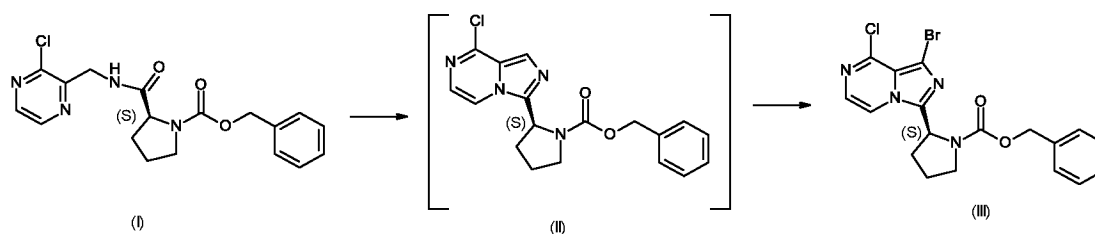
превращение соединения формулы (II) или его соли в соединение формулы (VIII) или его соль;

при этом температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования регулируют таким образом, чтобы поддерживать хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли не ниже примерно 80%.

[00183] В целом, усовершенствованный крупномасштабный способ позволил снизить количество бракованных партий и обеспечить высокое качество акалабрутиниба, который можно в обычном порядке производить из соединения (I) в больших масштабах с выходом более 32%.

XIV. Примеры

Пример 1. Получение бензил-(2S)-2-(1-бром-8-хлоримидазо[1,5-a]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (соединение (III))

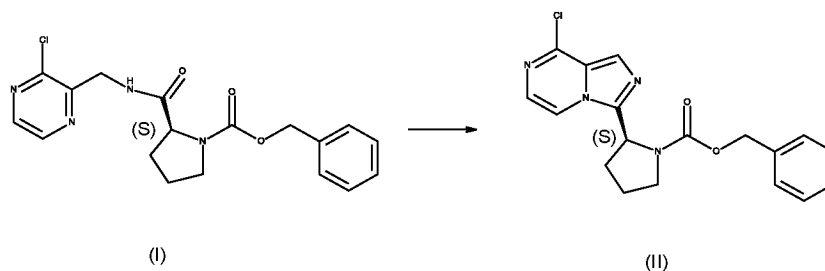


[00184] Бензил-(2S)-2-[(3-хлорпиазин-2-ил)метилкарбамоил]пирролидин-1-карбоксилат (соединение (I); 179,4 кг, 1,00 мол. экв.) смешивали с ацетонитрилом (809,6 кг, 4,5 отн. вес.) и медленно добавляли N, N-диметилформамид (6,8 кг, 0,1 мол. экв.) и оксихлорид фосфора (140,2 кг, 1,9 мол. экв.), поддерживая температуру ниже 25°C. Реакционную смесь нагревали при 72-82°C в атмосфере азота для удаления выделившейся соляной кислоты до завершения реакции. Смесь охлаждали до 35-45°C, затем концентрировали примерно до 3,6 отн. об., поддерживая температуру ниже 45°C. Добавляли ацетонитрил (350,2 кг, 1,95 отн. вес.) и смесь концентрировали до примерно 3,6 отн. об., поддерживая температуру ниже 45°C, повторяли эту операцию еще раз. Смесь охлаждали до 15-25°C, а затем медленно переносили в охлажденный раствор бикарбоната натрия (136,6 кг, 8,0 мол. экв.), воды (1139 л, 6,3 отн. об.) и льда (375,8 кг, 2,1 отн. вес.).

[00185] Затем продукт дважды экстрагировали из смеси дихлорметаном (905 кг, 5,0 отн. вес.). Затем объединенные органические экстракты промывали раствором бикарбоната натрия (114,4 кг) в воде (1139 л), затем раствором хлорида натрия (75 кг) в воде (376 л), фильтровали через целит (18 кг) и затем фильтровали через диоксид кремния (40 кг), дважды промывая осадок на фильтре из диоксида кремния дихлорметаном (909 кг). Растворитель удаляли перегонкой в вакууме до примерно 1,0 отн. об., поддерживая температуру ниже 40°C. Для растворения смеси добавляли *N*-метилпирролидон (819 кг, 4,6 отн. вес.) с последующим добавлением порций *N*-бромсукцинимид (77,3 кг, примерно 1,1 мол. экв.), перемешивая при 20-30°C после каждой загрузки до завершения реакции. Затем смесь вносили в раствор бикарбоната натрия (21,8 кг) в воде (1092 л), а затем продукт экстрагировали дихлорметаном (1500 кг, 8,4 отн. вес.), а затем дихлорметаном (907 кг, 5,1 отн. вес.). Органические фазы объединяли и трижды промывали водой (682 л) и еще восемь раз водой (382 л). Органический раствор концентрировали до примерно 1,0 отн. об. и концентрировали из гептана (191 кг, 1,1 отн. об.) перед добавлением гептана (191 кг, 1,1 отн. об.) для кристаллизации. Отфильтровывали и сушили, получая твердый бензил (2*S*)-2-(1-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат (соединение (III), 152,2 кг, 75,6%). Энантиомерный избыток = 97,8%.

[00186] Однако описанные выше технологические условия часто приводили к получению партий, имеющих сниженную хиральную чистоту и выход, а иногда даже к получению бракованных партий. Выделяемая хлористоводородная кислота создает кислотные условия, которые приводят к рацемизации исходного материала - бензил-(2*S*)-2-[(3-хлорпиазин-2-ил)метилкарбамоил]пирролидин-1-карбоксилата. Хотя использование продувки азотом для удаления выделяющейся хлористоводородной кислоты снизило степень рацемизации, контроль над степенью хиральной эрозии все еще был неустойчивым.

Пример 2. Получение бензил-(2*S*)-2-(8-хлоримидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (соединение (II))



[00187] Оценка воздействия снижения температуры реакции и увеличения загрузки *N,N*-диметилформамида на хиральную чистоту бензил (2*S*)-2-(8-хлоримидазо[1,5-

а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата по сравнению с условиями в примере 1. Как описано ниже, увеличение количества *N,N*-диметилформамидного катализатора до не менее чем 0,6 мол. экв. увеличивает скорость реакции и позволяет проводить реакцию при более низкой температуре. Эти изменения в технологических условиях увеличивают выход и обеспечивают улучшенный контроль над хиральной чистотой продукта.

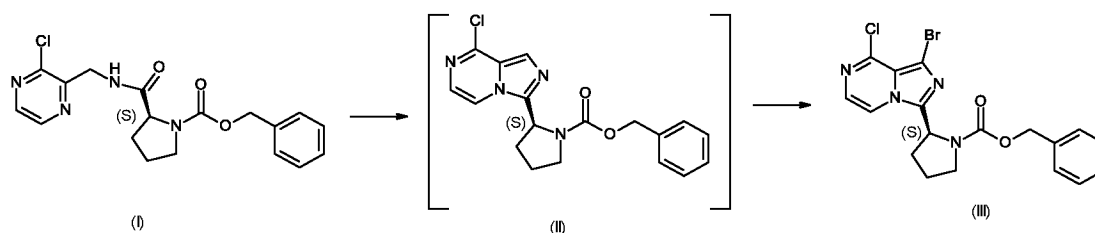
[00188] В четырех флаконах с магнитной мешалкой бензил-(2*S*)-2-[(3-хлорпиразин-2-ил)метилкарбамоил]пирролидин-1-карбоксилат (соединение (I), 1,00 г) объединяли с ацетонитрилом (5 мл) и *N,N*-диметилформамидом (0,08, 0,12, 0,16 и 0,20 г; 0,4, 0,6, 0,8 и 1,0 мол. экв.). В каждый флакон добавляли оксихлорид фосфора (0,82 г, 2,0 мол. экв.), и содержимое перемешивали в течение 15 минут, затем помещали в нагревательный блок, предварительно нагретый до 42°C, и перемешивали. Температура внутри флакона достигала 41°C. Из каждого флакона брали образец объемом 0,50 мл через 1, 3, 5 и 21 час. Образцы гасили 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, экстрагировали 5 мл метил-трет-бутилового эфира и органический слой отделяли и сушили над сульфатом магния. Чистоту и хиральность экстрактов анализировали с помощью ВЭЖХ. Результаты приведены в таблице 3 ниже.

ТАБЛИЦА 3

Часы	DMF (мол. экв.)	Соединение (I) чистота (%)	Соединение (II) чистота (%)	Соединение II Хиральная чистота (S/R)
1	0,4	30,3	69,7	
1	0,6	6,2	92,9	
1	0,8	1,7	96,9	
1	1,0	0,6	97,8	
3	0,4	5,8	92,2	
3	0,6	1,1	97,0	>99,9/0,01
3	0,8	н. о.	98,3	
3	1,0	н. о.	97,9	
5	0,4	3,3	94,3	
5	0,6	н. о.	98,1	>99,9/0,01
5	0,8	н. о.	93,4	
5	1,0	н. о.	97,7	

21	0,4	-	90	-
21	0,6	н. о.	98,1	>99,9/0,01
21	0,8	н. о.	98,3	
21	1,0	н. о.	97,7	

Пример 3: Получение бензил-(2S)-2-(1-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (соединение (III))



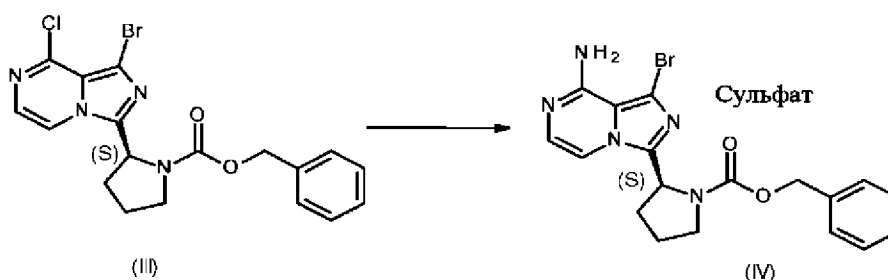
[00189] Синтез, описанный в Примере 1, изменяли с учетом результатов Примера 2 и модифицированного способа, проводимого в большом масштабе. Модифицированный способ обеспечивает улучшенный выход и в значительной степени позволяет избежать проблем рацемизации, которые ранее возникали во время циклизации.

[00190] Бензил (2S)-2-[(3-хлорпиразин-2-ил)метилкарбамоил]пирролидин-1-карбоксилат (соединение (I), 337,5 кг, 1,00 мол. экв.) смешивали с ацетонитрилом (1688 л, 5,0 отн. об.) и *N, N*-диметилформамидом (39,5 кг, 0,6 мол. экв.) и медленно добавляли оксихлорид фосфора (276,1 кг, 2,0 м. экв.), поддерживая температуру ниже 30°C. Реакционную смесь нагревали 3 часа при 40°C. Смесь охлаждали и затем медленно переносили в охлажденный раствор бикарбоната натрия (605,1 кг, 8,0 мол. экв.) и воды (3375 л, 10,0 отн. об.). Затем продукт трижды экстрагировали из смеси метил-трет-бутиловым эфиром (1013 л, 3,0 отн. об.). Затем объединенные органические экстракты промывали раствором бикарбоната натрия (151,3 кг, 2,0 мол. экв.) в воде (2025 л, 6,0 отн. об.), затем 25%-ным водным соляным раствором (675 кг, 2,0 отн. вес.), а затем циркулировали через рукавный фильтр, содержащий сульфат магния. Растворитель удаляли перегонкой в вакууме (температура рубашки 30°C), получая темно-красное масло. Добавляли *N, N*-диметилформамид (1350 л, 4,0 отн. об.) для растворения масла с последующим добавлением порций *N*-бромсукцинимид (160,3 кг, 1,0 мол. экв.), перемешивая при 20°C после каждой загрузки. После того как реакция считалась завершенной, смесь охлаждали до 5°C и медленно добавляли 2%-ный водный раствор бикарбоната натрия (2531 л, 7,5 отн. об.) для осаждения продукта, поддерживая температуру ниже 10°C. Смесь отфильтровывали и промывали предварительно смешанным раствором воды (675 л, 2,0 отн.об.) и *N, N*-диметилформамида (338 л, 1,0 отн.

об.), а затем дважды промывали водой (675 л, 2,0 отн. об.). Полученные твердые частицы возвращали в реактор и повторно суспендировали в воде (1688 л, 5,0 отн. об.). Продукт выделяли и дважды промывали водой (675 л, 2,0 отн. об.) и сушили в вакууме при 45°C, получая твердого бензил (2S)-2-(1-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат (соединение (III), 353,6 кг, 90,1%). Энантиомерный избыток => 99,8%.

[00191] Это соединение существует в виде смеси конформеров в растворе, и резонансы указаны только для основного конформера. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,86-1,94 (m, 1H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,10-2,18 (m, 1H), 2,27-2,34 (m, 1H), 3,49-3,54 (m, 1H), 3,55-3,61 (m, 1H), 4,59 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4,99 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 5,41 (dd, J = 7,7, 4,6 Гц, 1H), 6,67-6,71 (m, 2H), 7,08-7,13 (m, 2H), 7,16-7,22 (m, 2H), 8,28 (d, J = 5,0 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆) δ 23,5, 32,3, 46,9, 51,5, 65,9, 109,6, 115,4, 119,3, 126,7, 127,1, 127,7, 128,0, 136,0, 142,8, 143,0, 153,3.

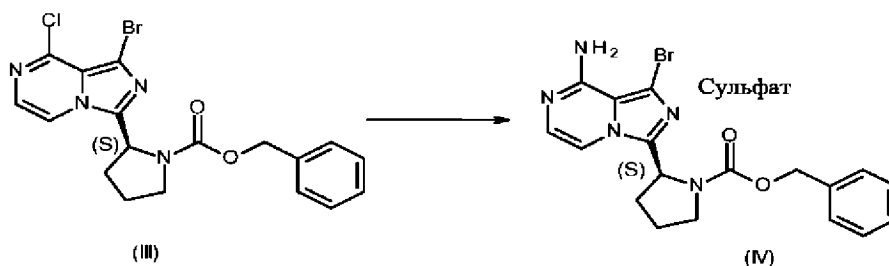
Пример 4. Получение сульфатной соли бензил(2S)-2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)-1-пирролидинкарбоксилата (сульфатная соль соединения (IV))



[00192] Бензил (2S)-2-(1-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат (соединение (III), 90,0 кг, 1,00 мол.экв.) смешивали с изопропанолом (351 кг, 3,0 отн.вес.) и *N*-метилпирролидоном (180 кг, 2,0 отн.вес.) в герметичном автоклаве. В смесь закачивали аммиак (451 кг, 5,0 отн.вес.), а затем нагревали при 90-95°C до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до 50-60°C и вносили в воду (900 кг, 10,0 отн.об.). Охлаждали до 20-30°C и экстрагировали дихлорметаном (957 кг, 10,6 отн.вес.), а затем дихлорметаном (360 кг, 4,0 отн.вес.). Объединяли органические фазы и промывали водой, а затем концентрировали примерно до 2,5 отн. об. К смеси добавляли этанол (574 кг, 6,4 отн. вес.), а затем медленно добавляли концентрированную серную кислоту (30,4 кг, 1,5 мол.экв.), поддерживая температуру ниже 25°C. Полученную суспензию охлаждали до 0-5°C, а затем отфильтровывали и сушили при 40°C в вакууме, получая не совсем белое кристаллическое твердое вещество, которое представляет собой сульфатную соль бензил (2S)-2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)-1-

пирролидинкарбоксилата (соединение (IV)), 89,2 кг, 83,5%, исходя из предположения о моносulfатной соли).

Пример 5. Получение сульфатной соли (2:3) бензил-(2S)-2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)-1-пирролидинкарбоксилата (соединение (IV))



[00193] Синтез, описанный в примере 4, предполагал, что конечный продукт будет иметь соотношение свободного основания и соли 1:1, но анализ и массовый баланс этому не соответствовали. Поэтому синтез был дополнительно модифицирован, как описано ниже, для получения конечного продукта с определенной стехиометрией, которая могла бы удовлетворить нормативным требованиям о характеристике промежуточного продукта, используемого при получении зарегистрированной лекарственной субстанции. Присутствие неорганического сульфата аммония в продукте примера 4 затрудняет точное определение стехиометрии сульфатной соли. В приведенном ниже модифицированном способе остаточный аммиак удаляют до образования сульфатной соли и практически устраняют эту проблему.

[00194] Бензил-(2S)-2-(1-бром-8-хлоримидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат (соединение (III)), 336,5 кг, 1,00 мол. экв.) смешивали с 2-бутанолом (1683 л, 5,0 отн. об.) и 30 масс.% гидроксида аммония (841 кг, 2,5 отн. вес.) в герметичном автоклаве и нагревали до 90-95°C в течение 32 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и нижнюю водную фазу удаляли. Органическую фазу дважды промывали раствором 50:50 соляной раствор:вода (337 л, 1,0 отн. об.), а затем перегоняли в вакууме примерно при 40°C до примерно одной трети ее объема. Добавляли 2-бутанол (1346 л, 4,0 отн. об.) и воду (841 л, 2,5 отн. об.) для растворения масла, а нижнюю водную фазу удаляли и отбрасывали. Органическую фазу фильтровали для удаления материала на разделе фаз, а затем медленно добавляли 93% серную кислоту (122,2 кг, 1,5 мол. экв.), поддерживая температуру ниже 25°C. Полученную суспензию охлаждали до 0-5°C, а затем отфильтровывали и промывали 10% об./об. водным 2-бутанолом (673 л, 2,0 отн. об.) перед сушкой при 40°C в вакууме с получением продукта в виде грязно-белого кристаллического твердого вещества, которое представляет собой сульфатную соль

бензил-(2S)-2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)-1-пирролидинкарбоксилата (соединение (IV), 324,4 кг, 87,2%, в пересчете на сульфатную соль (2:3).

[00195] Это соединение существует в виде смеси конформеров в растворе, и резонансы указаны только для основного конформера. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆ с 10% TFA) δ 1,84-1,94 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,07-2,17 (m, 2H), 2,25-2,34 (m, 1H), 3,47-3,60 (m, 2H), 4,57 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,02 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,30 (dd, J = 7,6, 5,3 Гц, 1H), 6,79-6,84 (m, 3H), 7,12-7,22 (m, 3H), 7,73 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 9,48 (br s, 2H). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆ с 10% TFA) δ 23,8, 32,7, 47,2, 51,6, 66,4, 108,8, 112,9, 116,1, 117,1, 127,9, 128,2, 128,3, 136,4, 147,3, 148,7, 153,5. Рентгеновская порошковая дифракция на твердом веществе дала дифрактограмму, соответствующую дифрактограмме на фигуре 1.

Пример 6. Анализ сульфатной соли бензил-(2S)-2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)-1-пирролидинкарбоксилата (сульфатная соль соединения (IV))

А. Подтверждение стехиометрии соли

[00196] В четырех флаконах с магнитной мешалкой очищенный бензил-(2S)-2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)-1-пирролидинкарбоксилат (соединение (IV), свободное основание, 500 мг) объединяли с этанолом (8 мл) и добавляли концентрированную серную кислоту (0,25, 0,50, 0,75 и 1,0 мол. экв.). Выдерживали один час, а затем охлаждали до 0°C в течение одного часа, затем фильтровали и сушили под вакуумом. Результаты, представленные в таблице 4 ниже, демонстрируют, что стехиометрия несовместима с ранее принятым соотношением солей 1:1, но согласуется с соотношением 2:3.

ТАБЛИЦА 4

Внесена H ₂ SO ₄ (мол. экв.)	Выход: (мг)	Анализ ЯМР (В пересчете на сульфат: Соотношение свободного основания к...)			Содержание этанола (масс.%)	Содержание воды (масс.%)	Массовый баланс (масс.%) В пересчете на сульфат: Соотношение свободного основания...)		
		1:1	1:2	2:3			1:1	1:2	2:3
0,25	196mg	101,8	92,1	95	0,85	3,6	106,3	96,6	99,5
0,50	397mg	101,9	92,2	95,2	1,23	3,5	106,6	96,9	99,9
0,75	556mg	101,8	92,1	95,1	0,76	3	105,6	95,9	98,9

1,00	541mg	100,5	90,9	93,9	1,24	3,7	105,4	95,8	98,8
------	-------	-------	------	------	------	-----	-------	------	------

Б. Рентгеноструктурный анализ монокристаллов

[00197] Монокристаллы сульфатной соли бензил-(2S)-2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)-1-пирролидинкарбоксилата (соединение (IV)) выращивали медленным испарением из диметилсульфоксида. Подходящий кристалл для рентгеноструктурного анализа монокристаллов идентифицировали и анализировали дифракцией на монокристалле. Подробная информация о данных кристалла: $3(\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrN}_5\text{O}_2) \cdot \text{SO}_4 \cdot \text{HSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $M_r = 1463,02$, тригональный, R3 (№ 146), $a = 15,89896(17) \text{ \AA}$, $b = 15,89896(17) \text{ \AA}$, $c = 20,9836(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$, $V = 4593,54(12) \text{ \AA}^3$, $T = 100(2) \text{ K}$, $Z = 3$, $Z' = 0,33333$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 3,748$, 30561 измеренное отражение, 3873 уникальных ($R_{\text{int}} = 0,0306$) которые применяли во всех расчетах. Конечный wR_2 составлял 0,0791 (все данные) и R_1 составлял 0,0292 ($I > 2(I)$). Параметр $\Phi_{\text{лэка}} = -0,023$ (5).

[00198] Было подтверждено, что стехиометрия представляет собой три молекулы бензил (2S)-2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)-1-пирролидинкарбоксилата на один сульфат на один гидросульфат. Хотя анализ кристаллической структуры также выявил одну молекулу воды на три молекулы бензил (2S)-2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)-1-пирролидинкарбоксилата, дальнейшие дифракционные исследования и термический анализ показывают, что это значение может изменяться без существенного влияния на общую структуру или стехиометрию соли.

С. Анализ с помощью порошковой рентгеновской дифракции

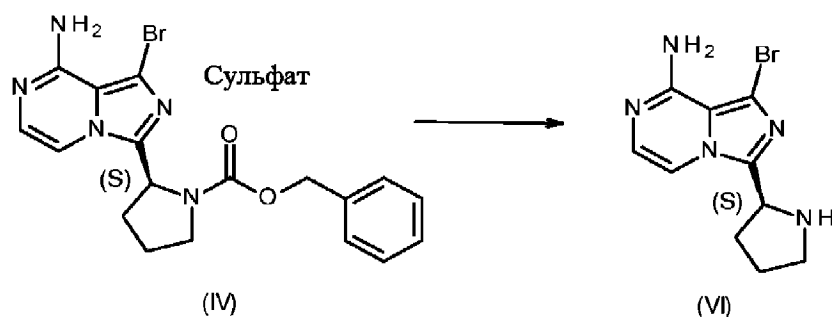
[00199] Данные порошковой рентгеновской дифракции получали путем размещения порошка сульфатной соли бензил-(2S)-2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)-1-пирролидинкарбоксилата (соединение (IV)) на подставку из кремниевой пластины и анализа образца на дифрактометре Bruker D4 Endeavour ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Измеряли геометрию отражения от образца в конфигурации θ - 2θ в диапазоне сканирования от 2° до 40° 2θ с выдержкой 0,12 секунды при шаге $0,02^\circ$. Рентгеновские лучи генерировали с помощью медной длиннофокусной трубки, работающей при 40 кВ и 40 мА. Полученная картина рентгеновской дифракции приведена на Фигуре 1, отобранные пики и относительные интенсивности указаны в Таблице 5 ниже.

ТАБЛИЦА 5

ПИК	ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ИНТЕНСИВНОСТЬ		ПИК	ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ИНТЕНСИВНОСТЬ
7,7	23		23,5	99
10,6	49		23,9	41
11,1	8		24,6	93
12,6	100		25,2	36
13,0	2		26,0	38
13,5	59		27,0	37
16,8	3		27,6	35
17,4	51		28,3	49
18,0	42		28,6	34
18,9	30		29,3	20
19,2	43		30,2	13
21,1	18		31,3	19
21,9	81		32,1	28
23,0	28			

[00200] Характерные пики для этой кристаллической формы включают пики при 7,7, 10,6, 11,1, 12,6, 13,5, 17,4, 18,0, 18,9, 19,2 и $21,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, особенно пики при 7,7, 10,6, 11,1, 12,6 и $13,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

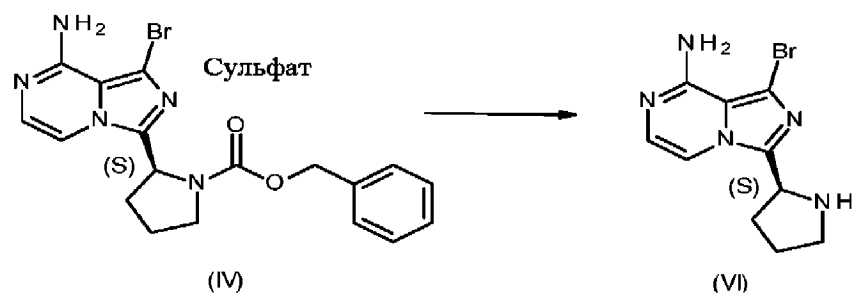
Пример 7. Получение 1-бром-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин
(соединение (VI))



[00201] Сульфатную соль (2:3) бензил-(2S)-2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)-1-пирролидинкарбоксилата (соединение (IV), 261 кг, 1,0 мол. экв.) и концентрированную водную соляную кислоту (996 л, 3,8 отн. вес.) смешивали и нагревали

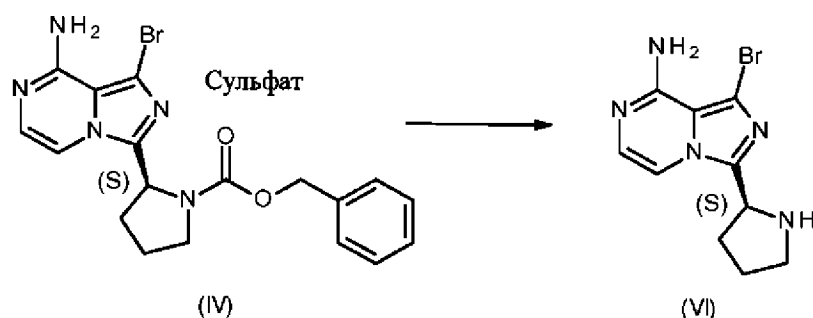
до 40-50°C в течение по меньшей мере двух часов в инертной атмосфере. Партию охлаждали и четыре раза промывали метил-трет-бутиловым эфиром (192 кг, 4 x 0,73 отн. вес.). Медленно при охлаждении добавляли водный раствор гидроксида натрия до достижения pH выше 12. Продукт экстрагировали дихлорметаном (3632 кг, 13,9 отн. вес.), осветляли целитом и затем обесцвечивали древесным углем (13 кг, 0,05 отн. вес.). Органический экстракт концентрировали при атмосферном давлении примерно до 0,86 отн. об. Добавляли метил-трет-бутиловый эфир (519 л, 1,99 отн. вес.), смесь охлаждали до 20°C и полученную суспензию отфильтровывали и промывали смесью метил-трет-бутилового эфира перед сушкой в вакууме при 40°C с получением твердого 1-бром-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-a]пиазин-8-амин (соединение (VI), 119 кг, выход 78%).

Пример 8. Получение 1-бром-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-a]пиазин-8-амин (соединение (VI))



[00202] Сульфатную соль (2:3) бензил-(2S)-2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-a]пиазин-3-ил)-1-пирролидинкарбоксилата (соединение (IV), 370 кг) и концентрированную водную соляную кислоту смешивали и нагревали до 50°C в течение по меньшей мере шести часов. Партию охлаждали и промывали метил-трет-бутиловым эфиром, а затем гептаном. Медленно при охлаждении добавляли водный раствор гидроксида натрия до достижения pH выше 12. Продукт экстрагировали дихлорметаном и добавляли метанол. Раствор осветляли целитом, а затем обесцвечивали древесным углем. Органический экстракт концентрировали при атмосферном давлении и заменяли растворитель на метил-трет-бутиловый эфир. Полученную смесь охлаждали, полученную суспензию отфильтровывали и промывали смесью метил-трет-бутилового эфира, а затем сушили в вакууме с получением твердого 1-бром-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-a]пиазин-8-амин (соединение (VI), 188,8 кг). Продукт требовал дополнительной очистки для удаления аминальных примесей путем суспендирования продукта в этилацетате, фильтрации и промывки осадка на фильтре этилацетатом.

Пример 9. Получение 1-бром-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-8-амина (соединение (VI))



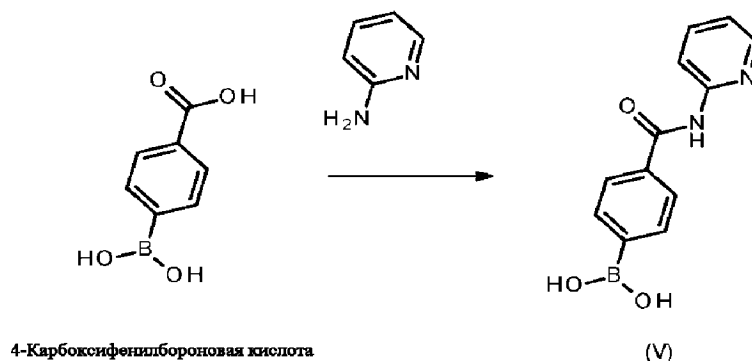
[00203] Синтезы, приведенные в примерах 7 и 8, иногда приводили к повышенному содержанию примесей (например, аминальной примеси при использовании дихлорметана в качестве экстракционного растворителя), и их технологичность была неудовлетворительной. Поэтому для повышения чистоты конечного продукта был разработан описанный ниже способ.

[00204] Сульфатную соль (2:3) бензил-(2S)-2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)-1-пирролидинкарбоксилата (соединение (IV), 343 кг, 1,0 мол. экв.) и 37% водную соляную кислоту (1142 л, 3,33 отн. об.) смешивали и нагревали до 40°C в течение 14 часов в инертной атмосфере. Партию охлаждали и дважды промывали гептаном (1715 л, 5,0 отн. об.). Медленно при охлаждении добавляли водный 30%-ный раствор гидроксида натрия (104,4 кг, 1,10 мол. экв.) до достижения pH выше 10. Продукт дважды экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (2401 л, 7,0 отн. об.) и объединенные экстракты промывали водой (343 л, 1,0 отн. об.) перед тем, как концентрировали при атмосферном давлении до объема 3,5. отн. об. Добавляли 2-метилтетрагидрофуран (1029 л, 3,0 отн. об.) и смесь концентрировали при атмосферном давлении до объема 1200 л, 3,5 отн. об. Смесь охлаждали до 70°C и вносили затравку из кристаллического 1-бром-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-8-амина (соединение (VI), 0,34 кг, 0,001 отн. вес.). Смесь охлаждали до 20°C и добавляли гептан (686 л, 2,0 отн. об.). Полученную суспензию отфильтровывали и промывали смесью 2-метилтетрагидрофурана (309 л, 0,90 отн. об.) и гептана (206 л, 0,60 отн. об.) перед сушкой в вакууме при 40°C с получением твердого желтовато-коричневого кристаллического вещества - 1-бром-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-8-амина (соединение (VI), 168 кг, выход 84%).

[00205] ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,65-1,75 (m, 1H), 1,77-1,86 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,09-2,17 (m, 1H), 2,75-3,06 (m, 3H), 4,44 (dd, J = 7,6, 6,7 Гц, 1H), 6,61 (br s,

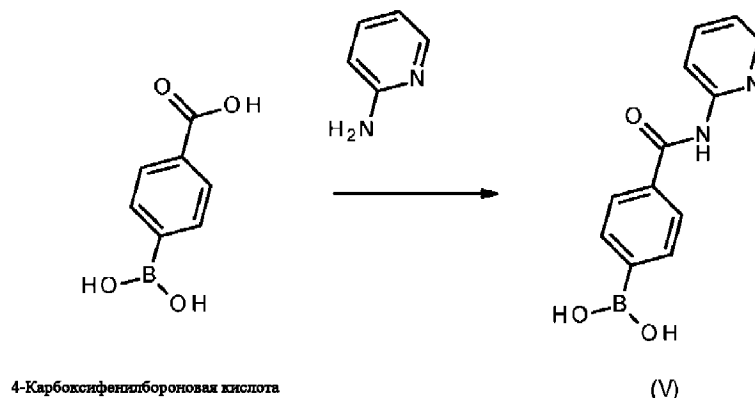
2H), 6,96 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ 25,7, 29,4, 46,5, 54,0, 105,1, 107,5, 115,3, 128,1, 142,8, 150,8.

Пример 10. Получение [4-(2-пиридилкарбамоил) фенил]бороновой кислоты (соединение (V))



[00206] 4-Карбоксифенилбороновую кислоту (116,0 кг, 1,0 мол. экв.) смешивали с толуолом (696 кг, 6,0 отн.об.) и *N,N*-диметилформамидом (2,0 кг, 0,04 мол.экв.) при 50°C. К суспензии медленно добавляли тионилхлорид (249,5 кг, 3,0 мол. экв.). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 8 часов перед ее охлаждением. Затем смесь концентрировали в вакууме, удаляя 348 л (3,0 отн. об.) растворителя, и затем добавляли толуол (348 л, 3,0 отн. об.). Это повторяли еще три раза для удаления избытка тионилхлорида. Затем смесь концентрировали в вакууме, удаляя 348 л (3,0 отн. об.) растворителя, и затем добавляли пиридин (348 л, 3,0 отн.об.). Это повторяли один раз для удаления толуола. К суспензии добавляли пиридин (580 л, 5,0 отн.об.) и смесь охлаждали до -5°C. Как можно быстрее добавляли раствор 2-аминопиридина (131,6 кг, 2,0 мол. экв.) в пиридине (232,0 л, 2,0 отн.об.), поддерживая температуру ниже 20°C. Реакционную смесь медленно нагревали до 65-70°C и перемешивали в течение 8 часов. Затем смесь концентрировали под вакуумом, удаляя 812 л (7,0 отн.об.) растворителя. Температуру реакционной смеси довели до 65-70°C, добавляли воду (116 л, 1,0 отн. об.) и смесь перемешивали при температуре 65-70°C в течение 12 часов. Толуол (232 л, 2,0 отн.об.), а затем воду (928 л, 8,0 отн.об.) загружали при температуре 65-70°C. Затем смесь охлаждали до 20°C и отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали четыре раза водой (464 л, 4,0 отн. об.) и сушили при 50°C, получая белое кристаллическое твердое вещество [4-(2-пиридилкарбамоил)фенил]бороновую кислоту (соединение (V), 141,8 кг, 83,8% от теоретического).

Пример 11. Получение [4-(2-пиридилкарбамоил) фенил]бороновой кислоты (соединение (V))



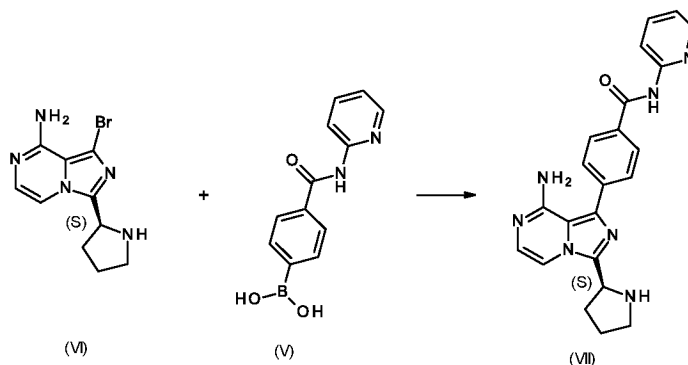
[00207] Синтез, описанный в примере 10, дополнительно модифицировали, в частности для того, чтобы найти подходящий заменяющий растворитель для *N,N*-диметилформамида, который должен был бы снизить возможное образование нежелательных побочных продуктов, особенно диметилкарбамоилхлорида.

[00208] 4-Карбоксифенилбороновую кислоту (7,0 г, 1,0 мол. экв.) смешивали с толуолом (66,5 мл, 9,5 отн. об.) и хлоридом тетрабутиламмония (0,59 г, 0,05 мол. экв.) при 50°C. К суспензии медленно добавляли тионилхлорид (13,8 г, 2,75 мол. экв.) с последующей промывкой толуолом (3,5 мл, 0,5 отн. об.). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали не менее шести часов перед охлаждением. Затем смесь концентрировали под вакуумом примерно до 4,0 отн. об., а затем добавляли пиридин (56 мл, 8,0 отн. об.). Затем смесь концентрировали под вакуумом примерно до 4,0 отн. об. и затем вносили в раствор 2-аминопиридина (7,94 г, 2,0 мол. экв.) в пиридине (35 мл, 5,0 отн. об.) с последующей промывкой пиридином (7 мл, 1,0 отн. об.). Затем реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение дополнительных 18 часов. Затем смесь концентрировали под вакуумом примерно до 3,0 отн. об. Добавляли воду (7 мл, 1,0 отн. об.) и смесь перемешивали при 70°C в течение не менее одного часа. Воду (56 мл, 8,0 отн. об.) загружали при 70°C. Затем смесь охлаждали до 20°C и отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали четыре раза водой (28 мл, 4,0 отн. об.) и сушили при 50°C, получая белое кристаллическое твердое вещество [4-(2-пиридилкарбамоил)фенил]бороновую кислоту (соединение (V)), 8,79 кг, 85% от теоретического

[00209] Это соединение существует в виде смеси конформеров в растворе, и резонансы указаны только для основного конформера. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,16 (ddd, J = 7,2, 4,9, 0,9 Гц, 1H), 7,83 (ddd, J = 8,3, 7,2, 1,9 Гц, 1H), 7,87-7,90 (m, 2H), 7,95-

7,99 (m, 2H), 8,17-8,20 (m, 1H), 8,24 (br s, 2H), 8,38 (ddd, $J = 4,9, 1,9, 0,8$ Гц, 1H), 10,74 (s, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ 114,7, 119,8, 126,8, 134,0, 135,3, 138,1, 138,3, 147,9, 152,2, 166,1.

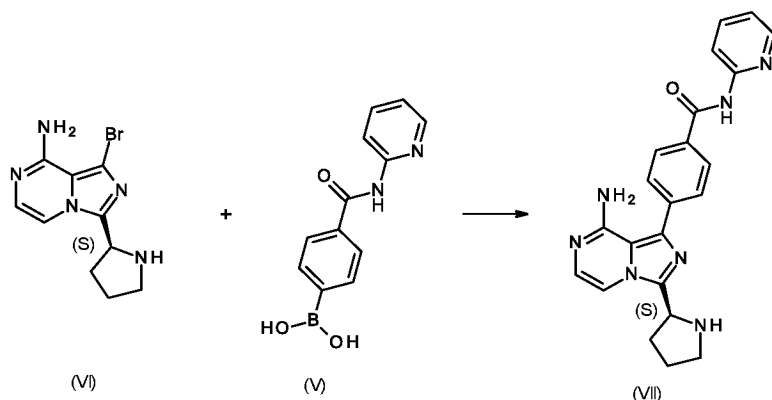
Пример 12. Получение 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-N-(2-пиридинил)бензамида (соединение (VII))



[00210] 1-Бром-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение (VI), 49,7 кг, 1,00 мол. кв.) и [4-(2-пиридилкарбамоил)фенил]бороновую кислоту (соединение (V), 44,7 кг, 1,05 мол. экв.) смешивали в воде (422 л, 8,45 отн. об.) и 2-бутаноле (184 л, 4,55 отн. об.) с бис(трет-бутилдициклогексилфосфин)дихлорпалладием(II) (0,61 кг, 0,005 мол. экв.), йодидом калия (9,0 кг, 0,30 отн. об.) и триэтиламино (54 кг, 3,0 мол. экв.). Реакционную смесь нагревали при 82°C в течение не менее 24 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь медленно охлаждали примерно до 23°C, затем в последовательно нагревали до примерно 42°C, охлаждали до примерно 23°C и нагревали до примерно 42°C.

[00211] Затем медленно добавляли воду (727 л, 15 отн. об.) и смесь охлаждали до примерно 20°C перед фильтрованием и промывкой водой. Циклы фильтрования и промывки были чрезвычайно медленными. Во время обработки требовалось два фильтра и несколько разгрузок, что обычно занимало от 3 до 4 дней. Исследование материала, выделенного на этой стадии фильтрования, с помощью порошковой рентгеновской дифракции дало дифрактограмму, соответствующую дифрактограмме на фигуре 2 (т.е., 2-ой тип). Смоченный водой продукт дополнительно сушили кипячением с обратным холодильником в гептане (964 л) в условиях Дина-Старка в течение 29 часов, а затем отфильтровывали и сушили при 45°C в вакууме с получением желтого кристаллического твердого вещества 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-N-(2-пиридинил)бензамида (соединение (VII), 61,6 кг, 81,5%).

Пример 13. Получение 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-N-(2-пиридинил)бензамида (соединение (VII))



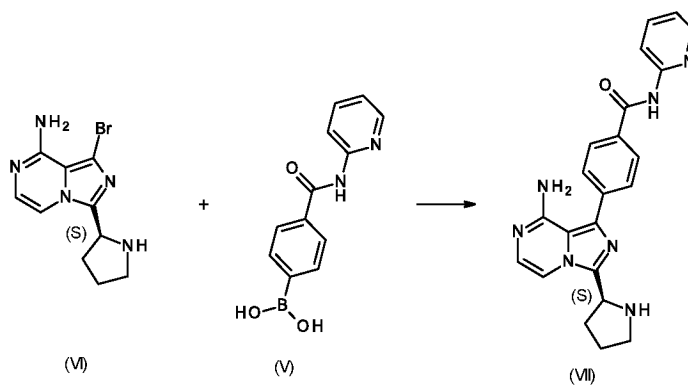
[00212] Синтез, описанный в примере 12, был дополнительно модифицирован, в частности, чтобы улучшить фильтрацию сырого продукта и сократить время цикла синтеза.

[00213] 1-Бром-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиазин-8-амин (соединение (VI), 26,5 кг, 1,00 мол. кв.) и [4-(2-пиридилкарбамоил)фенил]бороновую кислоту (соединение (V), 25 кг, 1,10 мол. экв.) смешивали в воде (224 л, 8,45 отн. об.) и 2-бутаноле (120 л, 4,55 отн. об.) с бис(трет-бутилдициклогексилфосфин)дихлорпалладием(II) (0,64 кг, 0,01 мол. экв.), йодидом калия (4,7 кг, 0,30 отн. об.) и триэтиламино (28,9 кг, 1,50 мол. экв.). Реакционную смесь затем нагревали до 82°C в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли 2-бутанолом (149 л, 5,6 отн. об.), водой (11 л, 0,4 отн. об.) и 3М водным раствором карбоната калия (53 л, 2,0 отн. об.) при температуре от 75°C до 82°C, и водный слой отделяли и отбрасывали. Органический слой обрабатывали, используя QuadraSil MP (5,3 кг, 0,20 отн. вес.), при 80°C в течение 18 часов. Поглотитель удаляли фильтрованием при 80°C и промывали 2-бутанолом (27 л, 1,0 отн. об.). Органическую смесь промывали раствором воды (56 л, 2,1 отн. об.) и 3М водным раствором карбоната калия (9 л, 0,33 отн. об.) при температуре 75°C-82°C, а затем промывали водой (55 л, 2,0 отн. об.) при температуре 75°C-82°C. Добавляли 2-бутанол, чтобы довести объем раствора до 16 отн. об., и смесь перегоняли при атмосферном давлении, поддерживая постоянный объем при примерно 16 отн. об. в емкости путем добавления 2-бутанола до тех пор, пока температура смеси не станет выше 97°C. В смесь вносили затравку из кристаллического 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил}-N-(2-пиридинил)бензамида (соединение (VII), 0,13 кг, 0,005 отн. вес.) и затем перегоняли при атмосферном давлении для уменьшения объема примерно до 10 отн. об. Смесь медленно охлаждали до 20°C, затем отфильтровывали и промывали 2-бутанолом (106 л, 4,0 отн. об.), затем снова 2-бутанолом (53 л, 2,0 отн. об.) и затем гептаном (53 л, 2,0 отн. об.) и сушили при 45°C в вакууме до получения желтого кристаллического твердого вещества - 4-{8-амино-3-[(2S)-

2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-*N*-(2-пиридирил)бензамида (соединение (VII), 26,8 кг, 75%). Циклы фильтрования и промывки завершали менее чем за 24 часа при использовании одной разгрузки на одном фильтре.

[00214] Твердый 4-{8-амино-3-[(2*S*)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-*N*-(2-пиридирил)бензамид (соединение (VII), 40,6 кг, 1,0 мол.экв.) очищали суспендированием в 1М водном растворе карбоната калия (162,4 л, 4,0 отн.об.) для удаления примеси 4-[8-амино-3-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил]бензойной кислоты (соединение (XII)) с последующим фильтрованием и промывкой водой (81,2 л, 2,0 отн.об.), а затем гептаном (81,2 л, 2,0 отн.об.) с получением желтого кристаллического 4-{8-амино-3-[(2*S*)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-*N*-(2-пиридирил)бензамида (соединение (VII), 39,7 кг, 98%). Помимо примеси 4-[8-амино-3-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил]бензойной кислоты (соединение (XII)), была найдена еще одна примесь - 4-[8-амино-3-[(2*S*)-1-[4-[8-амино-3-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил]бензоил]пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил]-*N*-(2-пиридил)бензамид (соединение (XIII)), которую не удалось удалить путем этой обработки.

Пример 14. Получение 4-{8-амино-3-[(2*S*)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-*N*-(2-пиридирил)бензамида (соединение (VII))



[00215] Хотя способ, описанный в примере 13, привел к улучшению фильтрования и сокращению продолжительности цикла, в результате длительного нагревания в технологических условиях образовались две нежелательные примеси. Поэтому способ был дополнительно изменен, в частности, чтобы уменьшить образование этих примесей и повысить чистоту конечного продукта.

[00216] 1-Бром-3-[(2*S*)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение (VI), 115,0 кг, 1,00 мол.экв.) и [4-(2-пиридилкарбамоил)фенил]бороновую кислоту (соединение (V), 96,7 кг, 0,98 мол. экв.) смешивали в воде (920 л, 8,0 отн. об.) и 2-бутаноле

(978 л, 8,5 отн.об.) с бис(трет-бутилдихлорфосфин)дихлорпалладием(II) (2,8 кг, 0,01 мол. экв.), йодидом калия (20,3 кг, 0,30 мол. экв.) и карбонатом калия (135,2 кг, 2,40 мол. экв.). Реакционную смесь затем нагревали до 80°C в течение 16 часов. Слои разделяли и водный слой отбрасывали. Органический слой разбавляли 2-бутанолом (460 л, 4,0 отн. об.), промывали водой (575 л, 5,0 отн. об.), затем водой (460 л, 4,0 отн. об.) при 60°C, а затем обрабатывали, используя QuadraSil MP (23 кг, 0,20 отн. вес.), при 60°C в течение 9 часов. Поглотитель отфильтровывали при 60°C и промывали 2-бутанолом (173 л, 1,5 отн. об.). Полученную смесь промывали при 60°C раствором хлорида натрия (46 кг, 0,40 отн. вес) в воде (230 л, 2,0 отн.об.). В смесь вносили затравку из кристаллического 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил}-N-(2-пиридинил)-бензамида (соединение (VII), 1,15 кг, 0,01 отн. вес.) перед перегонкой в вакууме (0,2 бар), при которой в емкости поддерживали постоянный объем 1840 л (16 отн.об.) путем добавления дополнительного количества 2-бутанола (1610 л, 14,0 отн. об.), поддерживая температуру ниже 60°C. Затем смесь перегоняли (при 0,2 бар) до объема 1380 л (12,0 отн. об.), поддерживая температуру ниже 60°C. Нагревали до 80°C в течение двух часов, затем охлаждали до 20°C и отфильтровывали. Продукт промывали 2-бутанолом (460 л, 4,0 отн. об.), затем еще раз 2-бутанолом (230 л, 2,0 отн.об.), затем гептаном (230 л, 2,0 отн.об.) и сушили при 45°C в вакууме до получения желтого кристаллического твердого вещества 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил}-N-(2-пиридинил)бензамида (соединение VII, 131,7 кг, 80,4%). Циклы фильтрации и промывки выполняли менее чем за 24 часа с использованием одной разгрузки и одного фильтра.

[00217] ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,71-1,80 (m, 1H), 1,83-1,92 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,89 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 4,55 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,11 (br s, 2H), 7,07 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,17 (ddd, J = 7,4, 4,9, 0,9 Гц, 1H), 7,72-7,75 (m, 2H), 7,77 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,85 (ddd, J = 8,4, 7,4, 2,0 Гц, 1H), 8,13-8,16 (m, 2H), 8,20-8,23 (m, 1H), 8,39 (ddd, J = 4,9, 2,0, 0,9 Гц, 1H), 10,82 (br s, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆) δ 25,8, 29,5, 46,6, 54,2, 107,4, 114,6, 114,7, 119,8, 127,5, 128,3, 129,0, 132,3, 132,6, 138,1, 138,1, 142,8, 148,0, 151,5, 152,2, 165,7. Исследование полученного твердого вещества с помощью порошковой рентгеновской дифракции дало дифрактограмму, соответствующую дифрактограмме на фигуре 4 (т.е. форме C).

Пример 15. Анализ с помощью порошковой рентгеновской дифракции 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил}-N-(2-пиридинил)бензамида (Соединение (VII))

А. Протокол анализа

[00218] Кристаллические образцы 2-го типа, 3-го типа и формы С 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-*N*-(2-пиридинил)бензамид (соединение (VII)) анализировали с помощью порошковой рентгеновской дифракции. Образцы помещали на подставку из кремниевой пластины и анализировали на дифрактометре PANalytical CubiX PRO ($\lambda = 1,5418\text{\AA}$). Измеряли геометрию отражения от образцов в конфигурации θ - 2θ в диапазоне сканирования от 2° до $40^\circ 2\theta$ с номинальной выдержкой 25 секунд при шаге $0,02^\circ$. Рентгеновские лучи генерировали с помощью медной длиннофокусной трубки, работающей при 45 кВ и 40 мА. Результаты для кристаллического 2-го типа, 3-го типа и формы С представлены ниже в подразделах А, В и С, соответственно.

Б. Анализ кристаллической формы 2-го типа

[00219] Образец кристаллического 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ила}-*N*-(2-пиридинил)бензамида (соединение (VII)) анализировали с помощью порошковой рентгеновской дифракции. Полученная картина дифракции рентгеновских лучей показана на фигуре 2, отобранные пики и относительные интенсивности указаны в Таблице 6 ниже.

ТАБЛИЦА 6

ПИК	ОТНОСИТЕ ЛЬНАЯ ИНТЕНСИВ НОСТЬ		ПИК	ОТНОСИТЕЛ ЬНАЯ ИНТЕНСИВ НОСТЬ
5,0	32		15,6	21
5,7	32		16,2	18
7,2	100		17,2	6
9,0	19		18,1	21
9,9	80		18,3	13
10,3	16		18,6	9
10,6	13		19,1	15
11,2	83		19,5	21
12,7	15		19,8	28
13,4	8		20,2	30
14,1	13		20,7	20

14,9	75			
------	----	--	--	--

[00220] Кристаллическая форма 2-го характеризуется пиками при 5,0, 5,7, 7,2, 9,0, 9,9, 11,2, 12,7, 14,1 и $14,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, особенно пиками при 5,0, 5,7, 7,2, 9,9 и/или $11,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$. Как отмечалось ранее, продукт, выделенный первым фильтрованием в примере 12, соответствует кристаллической форме 2-го типа.

С. Анализ кристаллической формы 3-го типа

[00221] Образец кристаллического 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил}-N-(2-пиридинил)бензамида (соединение (VII)), полученный суспендированием 2-го типа в чистом бутаноле в течение 7 дней в условиях окружающей среды, анализировали с помощью порошковой рентгеновской дифракции. Полученная картина рентгеновской дифракции приведена на фигуре 3, отобранные пики и относительные интенсивности указаны в Таблице 7 ниже.

ТАБЛИЦА 7

ПИК	ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ИНТЕНСИВНОСТЬ		ПИК	ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ИНТЕНСИВНОСТЬ
4,8	21		15,8	10
5,8	8		16,9	11
7,4	51		17,6	5
7,7	27		18,9	25
9,6	15		19,7	16
9,9	7		21,6	38
11,1	11		22,0	19
11,7	43		22,3	43
12,5	100		22,8	15
12,8	26		23,8	11
14,1	22		25,7	7
14,7	8		28,8	6
15,3	30			

[00222] Кристаллическая форма 3-го типа характеризуется пиками при 4,8, 7,4, 7,7, 9,6, 11,7, 12,5, 12,8, 15,3, 22,3 и/или $21,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, особенно пиками при 7,4, 11,7, 12,5, 22,3 и/или $21,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

D. Анализ кристаллической формы С

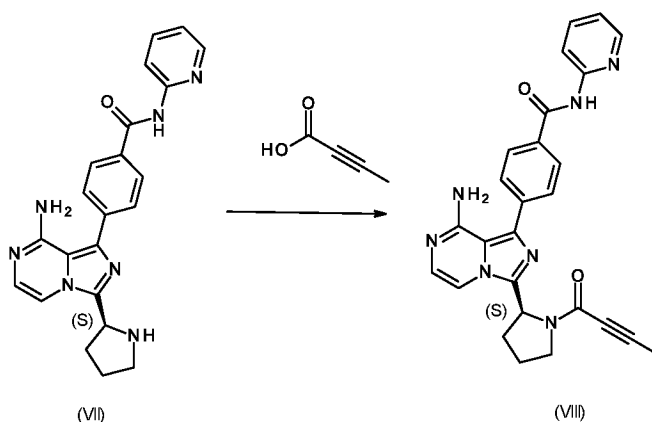
[00223] Образец кристаллической формы С 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил}-*N*-(2-пиридинил)бензамида (соединение (VII)) анализировали с помощью порошковой рентгеновской дифракции. Полученная картина рентгеновской дифракции приведена на фигуре 4, отобранные пики и относительные интенсивности указаны в Таблице 8 ниже.

ТАБЛИЦА 8

ПИК	ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ИНТЕНСИВНОСТЬ	ПИК	ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ИНТЕНСИВНОСТЬ
7,4	1	17,8	23
8,9	1	19,0	46
9,9	7	19,5	10
11,1	11	19,9	17
12,8	37	20,9	13
14,1	100	21,6	99
14,8	21	22,1	33
15,2	11	22,9	82
15,8	13	23,9	15
17,0	22	24,8	29
17,6	15		

[00224] Кристаллическая форма формы С характеризуется пиками при 7,4, 8,9, 9,9, 11,1, 12,8, 14,1, 14,8, 19,0 и/или $21,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, особенно пиками при 9,9, 11,1, 12,8, 14,1 и $19,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$. Как отмечалось ранее, продукт, выделенный фильтрованием в примере 14, соответствует кристаллической форме С.

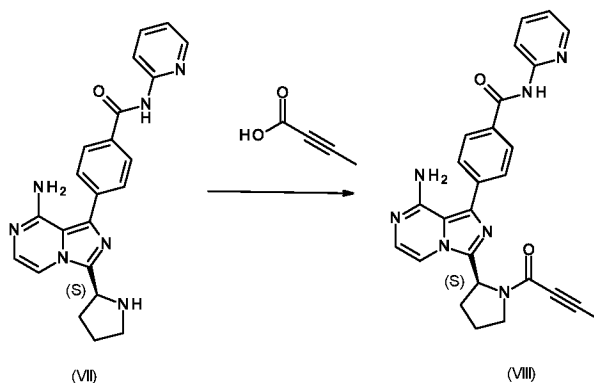
Пример 16. Получение 4-{8-амино-3-[(2S)-1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-N-(пиридин-2-ил)бензамида (соединение (VIII))



[00225] 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-N-(2-пиридинил)-бензамид (соединение (VII), 70 кг, 1,0 мол. экв.) и 2-бутиновую кислоту (17,5 кг, 1,2 мол. экв.) смешивали в дихлорметане (1537 кг, 22 отн. об.) до получения густой кашицы. Добавляли триэтиламин (44,5 кг, 2,5 мол. экв.), а затем ангидрид 1-пропилфосфоновой кислоты (ТЗР) (примерно 111,4 кг, 1,0 мол. экв.) (Дополнительные аликвоты ТЗР добавляли порциями до тех пор, пока реакция не считалась завершенной). Полученный органический раствор продукта дважды промывали водой (525 кг, 7,5 отн. об.) и затем концентрировали примерно до 2–3 отн. об. Добавляли воду (700 кг, 10,0 отн. об.), а затем смесь подкисляли 6 М водной соляной кислотой до достижения примерно pH 2 перед отделением органической фазы, которую отбрасывали. Водный слой (содержащий продукт) трижды промывали 2-метилтетрагидрофураном (478 кг, 8,0 отн. об.), затем еще дважды 2-метилтетрагидрофураном (180 кг, 3,0 отн. об.). К водной фазе добавляли дихлорметан (742 кг, 8,0 отн. об.), и pH смеси довели до 7,0-8,5 с помощью триэтиламина (разное количество), чтобы экстрагировать продукт в органическую фазу. Органическую фазу отделяли и дважды промывали водой (350 кг, 5,0 отн. об.), затем фильтровали через уголь, затем повторно обрабатывали Quadrasil-MP (17,5 кг, 0,25 отн. об.), каждый раз промывая осадок отработанного поглотителя метанолом до достижения показателей по палладию согласно спецификации. Концентрировали фильтраты до 5 отн. об. Добавляли этанол (276 кг, 5 отн. об.) и концентрировали до 5 отн. об., повторяли эту операцию еще два раза. Затем смесь нагревали до 50°C, охлаждали до 20°C и отфильтровывали. Продукт дважды промывали этанолом (55 кг, 1,0 отн. об.), а затем влажный осадок возвращали в сосуд и растворяли в метаноле (831 кг, 15 отн. об.) при 60°C. Фильтраты концентрировали до 5 отн. об. Добавляли этанол (276 кг, 5 отн. об.) и концентрировали до 5 отн. об., повторяли эту операцию еще раз. Затем смесь нагревали до

50°C, охлаждали до 20°C и отфильтровывали. Продукт дважды промывали этанолом (55 кг, 1,0 отн. об.), а затем сушили при 50°C в вакууме с получением белого кристаллического твердого акалабрутиниба (соединение VIII, 52,2 кг, 64%).

Пример 17. Получение 4-{8-амино-3-[(2S)-1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-N-(пиридин-2-ил)бензамида (соединение (VIII))



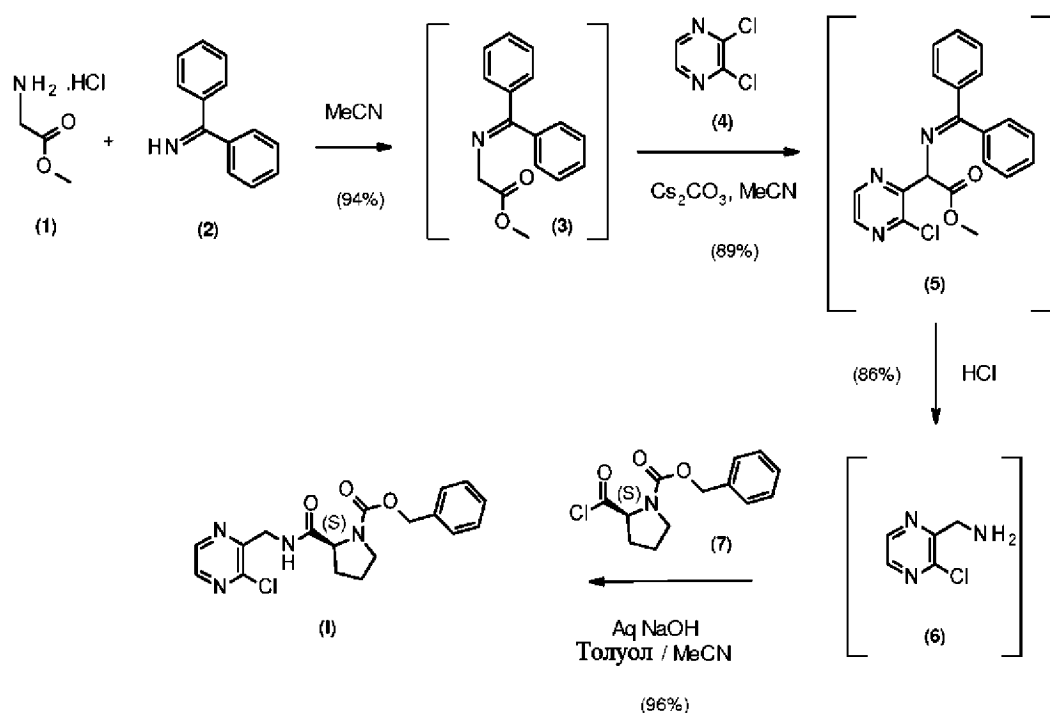
[00226] Синтез, описанный в примере 17, дополнительно модифицировали, в частности чтобы обеспечить большую гибкость в режиме технологического процесса при одновременном получении продукта требуемой чистоты. Среди других преимуществ модифицированный синтез приводит к улучшенному удалению определенных примесей.

[00227] 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-N-(2-пиридинил)бензамид (соединение (VII), 131,7 кг, 1,0 мол. экв.) суспендировали в дихлорметане (955 л, 7,25 отн.об.) и триэтилаmine (90,1 кг, 2,7 мол.экв.). Добавляли 2-бутиновую кислоту (33,3 кг, 1,2 мол.экв.) в дихлорметане (263,4 л, 2,0 отн.об.), а затем ангидрид 1-пропилфосфоновой кислоты (ТЗР) (50%-ный раствор в дихлорметане, 209,8% кг, 1,0 мол.экв.). Полученный органический раствор продукта дважды промывали водой (658,5 л, 5,0 отн.об.) и затем добавляли воду (1317 л, 10,0 отн.об.). Затем смесь подкисляли 6 М водной соляной кислотой до pH примерно 2,2 и затем добавляли 2 М водную соляную кислоту для достижения pH 1,8-2,2 перед отделением органической фазы, которую отбрасывали. К водной фазе добавляли дихлорметан (1317 л, 10,0 отн.об.) и доводили pH до 4,5-5,0 с помощью триэтиламина. Органическую фазу отделяли, а водную фазу повторно экстрагировали дихлорметаном (527 л, 4,0 отн.об.). Объединенные экстракты в дихлорметане фильтровали и органическую фазу концентрировали примерно до 5,0 отн. об. Добавляли этанол (1712 л, 13,0 отн.об.) и смесь перегоняли (при примерно 360 мбар), поддерживая постоянный объем (18,0 отн.об.), добавляя этанол (1580 л, 12,0 отн.об.). Часть кристаллического 4-{8-амино-3-[(2S)-1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-N-(пиридин-2-ил)бензамида (соединение (VIII), 1,32 кг, 0,01 отн. вес.)

добавляли в качестве затравки, и раствор выдерживали при 50°C в течение 10 часов для кристаллизации продукта. Затем смесь охлаждали в течение 7 часов и отфильтровывали. Продукт дважды промывали этанолом (527 л, 4,0 отн.об.), а затем сушили при 50°C в вакууме с получением белого кристаллического твердого акалабрутиниба (соединение VIII, 113,6 кг, 74%).

[00228] Это соединение существует в виде смеси конформеров в растворе, и резонансы указаны только для основного конформера. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,95-2,02 (m, 4H), 2,09-2,15 (m, 1H), 2,23-2,38 (m, 2H), 3,81 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 5,47 (dd, J = 7,6, 4,3 Гц, 1H), 6,13 (br s, 2H), 7,11 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,17 (ddd, J = 7,4, 4,8, 0,8 Гц, 1H), 7,70-7,73 (m, 2H), 7,78 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,82-7,87 (m, 1H), 8,13-8,16 (m, 2H), 8,20-8,23 (m, 1H), 8,39 (ddd, J = 4,8, 1,9, 0,8 Гц, 1H), 10,83 (s, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆) δ 3,3, 23,9, 31,2, 48,2, 51,3, 74,3, 88,3, 107,0, 113,8, 114,7, 119,8, 127,9, 128,3, 129,0, 132,7, 133,2, 137,9, 138,1, 141,0, 148,0, 151,4, 151,8, 152,2, 165,7.

Пример 18. Получение бензил (2S)-2-[(3-хлорпипразин-2-ил)метилкарбамоил]пирролидин-1-карбоксилата (соединение (I))



A. Получение соединения (7):

[00229] К раствору (2S)-1-бензилоксикарбонилпирролидин-2-карбоновой кислоты (1,039 кг, 1,0 мол. экв.) и толуола (6,3 л, 6,0 отн. об.) добавляли тионилхлорид (0,75 кг, 1,5 мол. экв.) и смесь перемешивали при 30°C в течение 7 часов. Реакционную смесь концентрировали (примерно до 4,5 отн. об.) при температуре от 35°C до 45°C в вакууме.

[00230] Стадия 1. Дифенилметанимин (соединение (1), 1,44 кг, 1,0 мол. экв.) и метилового эфира глицина гидрохлорид (соединение (2), 1,099 кг, 1,1 мол.экв.) перемешивали в ацетонитриле (7,2 л, 5,0 отн. об.) при температуре 35- 40°C в течение 3 часов. Охлаждали до 20-25°C и фильтровали, дважды промывая осадок ацетонитрилом (2,88 л, 2,0 отн. об.). Проводили количественный анализ раствора продукта (соединение (3)) (10,05 кг при 18,9 масс.% = 1,9 кг, выход 94,4%).

[00232] Стадия 3. Воду (3,6 кг, 2,0 отн.об.) добавляли к раствору соединения (5) в ацетонитриле (13,5 кг при 13,3 масс.% = 1,8 кг) и смесь перегоняли в вакууме до 2,5 отн.об. Добавляли еще воду (3,6 кг, 2,0 отн.об.) и смесь перегоняли в вакууме до 3,5 отн.об. Добавляли концентрированную соляную кислоту (1,8 л, 1,0 отн.об. к количеству соединения (5)) и нагревали до 80-85°C в течение 7 часов. Охлаждали до 20°C и водную фазу промывали смесью толуола (5,4 л, 3,0 отн.об.) и ацетонитрила (3,6 л, 2,0 отн.об.), затем дополнительно промывали толуолом (5,4 л, 3,0 отн.об.). Проводили количественный анализ водной фазы, содержащей соединение (6) (10,25 кг при 5,9 масс.% = 0,605 кг, выход 85,8%).

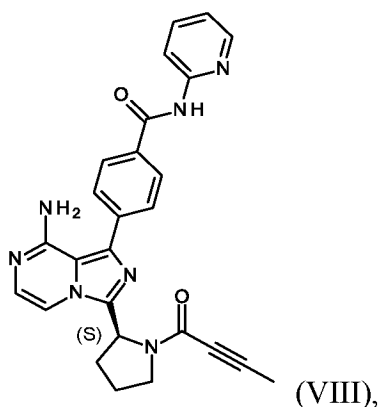
[00233] Стадия 4. К раствору соединения (6) (6,1 кг при 5,9 масс.% = 0,36 кг, 1,0 мол. экв.) добавляли 25%-ный водный раствор NaOH (примерно до pH = 8-9). Добавляли толуол (1,8 л, 5,0 отн. об.) и раствор соединения (7) (в толуоле) (4,4 кг при 18,3 масс.% = 0,805 кг, 1,2 мол. экв.) при температуре от 10°C до 15°C, (внося 25%-ный водный раствор гидроксида натрия в реакционную смесь для поддержания pH 8-9). Перемешивали в течение трех часов и экстрагировали смесью толуола (1,8 л, 5,0 отн. об.) и ацетонитрила (1,44 л, 4,0 отн. об.), затем отделяли и экстрагировали водную фазу смесью толуола (1,8 л,

5,0 отн. об.) и ацетонитрила (0,72 л, 2,0 отн. об.). Органические фазы объединяли и промывали соляным раствором (1,8 л, 5,0 отн.об.), а затем водой (1,8 л, 5,0 отн. об.).

[00234] Концентрировали органическую фазу (примерно до 5,0 отн. об.) при 40-45°C в вакууме и нагревали смесь до 60°C. Перемешивали 15 минут до получения раствора перед охлаждением до 50°C. В смесь по каплям добавляли метил-трет-бутиловый эфир (1,6 л, 4,4 отн. об.) до образования суспензии. Смесь охлаждали до 5-10°C в течение 3 часов и перемешивали в течение 12 часов. Отфильтровали и высушивали влажный осадок (при 45°C), выделяя продукт (соединение (I), (920,0 г, 96,3%) (выход 72% из 2,3-дипиразина). Это соединение существует в виде смеси конформеров в растворе, и резонансы указаны только для основного конформера. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,75-1,85 (m, 2H), 1,87-1,93 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 4,29 (dd, *J* = 8,6, 3,5 Гц, 1H), 4,43 (dd, *J* = 16,2, 5,4 Гц, 1H), 4,49 (dd, *J* = 16,2, 5,4 Гц, 1H), 4,98 (d, *J* = 13,0 Гц, 1H), 5,04 (d, *J* = 13,0 Гц, 1H), 7,24-7,31 (m, 5H), 8,39 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,49 (t, *J* = 5,4 Гц, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆) δ 23,0, 31,2, 41,4, 47,1, 59,5, 65,7, 126,9, 127,5, 128,1, 137,0, 142,6, 142,7, 147,1, 151,5, 153,8, 172,3.

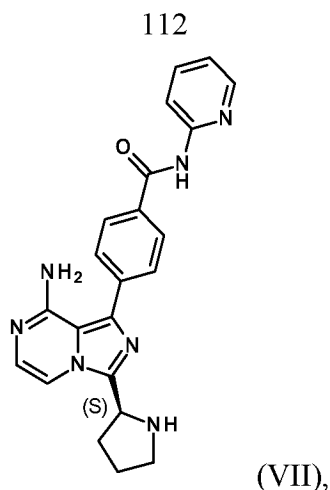
XV. Избранные варианты осуществления

[00235] Вариант осуществления 1. Способ получения соединения, соответствующего структурной формуле (VIII):



или его соли, где способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (VII):



или его соли с 2-бутиновой кислотой или ее солью в присутствии 1-пропилфосфонового ангидрида и основания в реакционной среде с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VIII) или его соль и один или несколько побочных продуктов реакции; и

избирательное выделение соединения формулы (VIII) или его соли из реакционной смеси, отделяя его от одного или нескольких побочных продуктов реакции.

[00236] Вариант осуществления 2. Способ варианта осуществления 1, в котором стадия контактирования включает:

добавление соединения формулы (VII) или его соли и основания в реакционную среду;

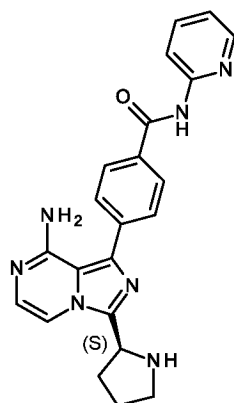
добавление 2-бутиновой кислоты или ее соли в реакционную среду, содержащую соединение формулы (VII) или его соль и основание; и

добавление 1-пропилфосфонового ангидрида в реакционную среду, содержащую соединение формулы (VII) или его соль; 2-бутиновую кислоту или ее соль; и основание.

[00237] Вариант осуществления 3. Способ варианта осуществления 1 или 2, в котором способ включает:

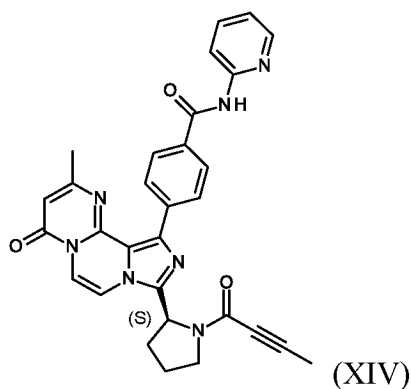
осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (VII):

113



(VII),

или его соли с 2-бутиновой кислотой или ее солью в присутствии 1-пропилфосфонового ангидрида и основания в реакционной среде с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VIII) или его соль; непрореагировавшее соединение формулы (VII) или его соль; и побочный продукт реакции; где побочный продукт реакции включает соединение, соответствующее структурной формуле (XIV):



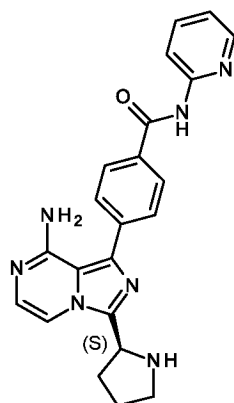
(XIV)

или его соль; и

избирательное выделение соединения формулы (VIII) или его соли из реакционной смеси по отношению к соединению формулы (VII) или его соли и соединению формулы (XIV) или его соли.

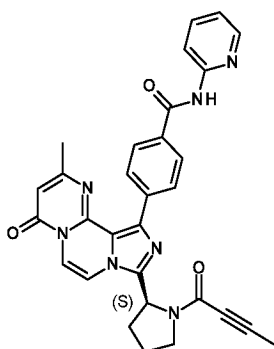
[00238] Вариант осуществления 4. Способ варианта осуществления 1 или 2, в котором способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (VII):



(VII),

или его соли с 2-бутиновой кислотой или ее солью в присутствии 1-пропилфосфонового ангидрида и основания в реакционной среде с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VIII) или его соль; непрореагировавшее соединение формулы (VII) или его соль; и побочный продукт реакции; где побочный продукт реакции включает соединение, соответствующее структурной формуле (XIV):



(XIV),

или его соли;

экстрагирование по меньшей мере части соединения формулы (VIII) или его соли из реакционной смеси в водную фазу, где соединение формулы (VIII) или его соль избирательно экстрагируют в водную фазу по отношению к соединению формулы (XIV) или его соли;

регулирование pH водной фазы; и

экстрагирование по меньшей мере части соединения формулы (VIII) или его соли из водной фазы в органическую фазу, где соединение формулы (VIII) или его соль избирательно экстрагируют в органическую фазу по отношению к соединению формулы (VII) или его соли.

[00239] Вариант осуществления 5. Способ варианта осуществления 3 или 4, где избирательно выделенное соединение формулы (VIII) или его соль содержат массовую долю соединения формулы (VII) или его соли менее примерно 1,0%.

[00240] Вариант осуществления 6. Способ варианта осуществления 3 или 4, где избирательно выделенное соединение формулы (VIII) или его соль содержат массовую долю соединения формулы (XIV) или его соли менее примерно 1,0%.

[00241] Вариант осуществления 7. Способ варианта осуществления 3 или 4, где избирательно выделенное соединение формулы (VIII) или его соль содержат массовую долю соединения формулы (VII) или его соли менее примерно 1,0% и массовую долю соединения формулы (XIV) или его соли менее примерно 1,0%.

[00242] Вариант осуществления 8. Способ по любому из вариантов осуществления 4-7, где реакционную смесь промывают водой и промытую реакционную смесь разделяют на водную фазу и отбрасываемую фазу, где соединение формулы (VIII) избирательно экстрагируют в водную фазу.

[00243] Вариант осуществления 9. Способ по любому из вариантов осуществления 4-8, где способ дополнительно включает выделение соединения формулы (VIII) из органической фазы, в которую соединение формулы (VIII) было избирательно экстрагировано.

[00244] Вариант осуществления 10. Способ по любому из вариантов осуществления 4-9, в котором водная фаза содержит более примерно 75% по площади соединения формулы (VIII) согласно измерению с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии по завершении экстрагирования водной фазы.

[00245] Вариант осуществления 11. Способ по любому из вариантов осуществления 4-9, в котором водная фаза содержит менее примерно 2,0% по площади соединения формулы (XIV) согласно измерению с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии по завершении экстрагирования водной фазы.

[00246] Вариант осуществления 12. Способ по любому из вариантов осуществления 4-9, в котором водная фаза содержит более примерно 75% по площади соединения формулы (VIII) и менее примерно 2,0% по площади соединения формулы (XIV) согласно измерению с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии по завершении экстрагирования водной фазы.

[00247] Вариант осуществления 13. Способ по любому из вариантов осуществления 4-12, в котором органическая фаза содержит не менее примерно 75% по площади соединения формулы (VIII) согласно измерению с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии по завершении экстрагирования органической фазы.

[00248] Вариант осуществления 14. Способ по любому из вариантов осуществления 4-12, в котором органическая фаза содержит менее примерно 2,0% по площади

соединения формулы (VII) согласно измерению с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии по завершении экстрагирования органической фазы.

[00249] Вариант осуществления 15. Способ по любому из вариантов осуществления 4-12, в котором органическая фаза содержит не менее примерно 75% по площади соединения формулы (VIII) и менее примерно 2,0% по площади соединения формулы (VII) согласно измерению с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии по завершении экстрагирования органической фазы.

[00250] Вариант осуществления 16. Способ по любому из вариантов осуществления 4-15, в котором в ходе стадии экстрагирования водной фазы pH водной фазы менее примерно 2,5.

[00251] Вариант осуществления 17. Способ по любому из вариантов осуществления 4-15, в котором в ходе стадии экстрагирования водной фазы pH водной фазы составляет от примерно 1,8 до примерно 2,2.

[00252] Вариант осуществления 18. Способ по любому из вариантов осуществления 4-15, в котором в ходе стадии экстрагирования органической фазы pH водной фазы более примерно 4,0.

[00253] Вариант осуществления 19. Способ по любому из вариантов осуществления 4-15, в котором в ходе стадии экстрагирования органической фазы pH водной фазы составляет от примерно 4,5 до примерно 5,0.

[00254] Вариант осуществления 20. Способ по любому из вариантов осуществления 4-19, в котором реакционная среда включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из алкильных углеводородов, ароматических углеводородов, галогенированных углеводородов, спиртов, кетонов, простых эфиров, сложных эфиров, нитрилов и полярных апротонных растворителей.

[00255] Вариант осуществления 21. Способ по любому из вариантов осуществления 4-19, в котором реакционная среда включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из дихлорметана, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, трет-амилового спирта, ацетона, метилизобутилкетона, 2-бутанола, метилэтилкетона, ацетонитрила и этилацетата.

[00256] Вариант осуществления 22. Способ по любому из вариантов осуществления 4-19, где реакционная среда содержит дихлорметан.

[00257] Вариант осуществления 23. Способ по любому из вариантов осуществления 4-22, где основание включает по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из триэтиламина, трипропиламина, трибутиламина, диизопропилэтиламина, *N*-

метилморфолина, *N*-метилпирролидина, карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия и бикарбоната калия.

[00258] Вариант осуществления 24. Способ по любому из вариантов осуществления 4-22, где основание представляет собой триэтиламин.

[00259] Вариант осуществления 25. Способ по любому из вариантов осуществления 4-24, в котором органическая фаза включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из алкильных углеводородов, ароматических углеводородов, галогенированных углеводородов, спиртов, кетонов, простых эфиров, сложных эфиров и нитрилов.

[00260] Вариант осуществления 26. Способ по любому из вариантов осуществления 4-24, где органическая фаза включает по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из дихлорметана, метилтетрагидрофурана и 2-метилтетрагидрофурана, трет-амилового спирта, метилизобутилкетона, 2-бутанола, метилэтилкетона, этилацетата, изопропилацетата, *N*-бутилацетата, бутиронитрила, толуола, ксилола, гептана, гексана, изогексана и хлороформа.

[00261] Вариант осуществления 27. Способ по любому из вариантов осуществления 4-24, в котором органическая фаза включает дихлорметан.

[00262] Вариант осуществления 28. Способ по любому из вариантов осуществления 4-27, в котором осуществляют контактирование соединения формулы (VII) с примерно 0,5-5,0 молярной массы эквивалента 2-бутиновой кислоты по отношению к соединению формулы (VII).

[00263] Вариант осуществления 29. Способ по любому из вариантов осуществления 4-27, в котором осуществляют контактирование соединения формулы (VII) с примерно 1,0-1,3 молярной массы эквивалента 2-бутиновой кислоты по отношению к соединению формулы (VII).

[00264] Вариант осуществления 30. Способ по любому из вариантов осуществления 4-27, в котором осуществляют контактирование соединения формулы (VII) с примерно 1,0-1,2 молярной массы эквивалента 2-бутиновой кислоты по отношению к соединению формулы (VII).

[00265] Вариант осуществления 31. Способ по любому из вариантов осуществления 4-30, в котором в реакционную среду загружают от примерно 0,3 до примерно 3,0 молярной массы эквивалента 1-пропилфосфонового ангидрида по отношению к соединению формулы (VII).

[00266] Вариант осуществления 32. Способ по любому из вариантов осуществления с 4 по 30, в котором в реакционную среду загружают от примерно 0,5 до примерно 2,0 молярной массы эквивалента 1-пропилфосфонового ангидрида по отношению к соединению формулы (VII).

[00267] Вариант осуществления 33. Способ по любому из вариантов осуществления с 4 по 30, в котором в реакционную среду загружают от примерно 0,7 до примерно 1,5 молярной массы эквивалента 1-пропилфосфонового ангидрида по отношению к соединению формулы (VII).

[00268] Вариант осуществления 34. Способ по любому из вариантов осуществления с 4 по 30, в котором в реакционную среду загружают от примерно 1,0 до примерно 1,2 молярной массы эквивалента 1-пропилфосфонового ангидрида по отношению к соединению формулы (VII).

[00269] Вариант осуществления 35. Способ по любому из вариантов осуществления 4-34, в котором в реакционную среду загружают от примерно 1,0 до примерно 10,0 молярной массы эквивалента основания по отношению к соединению формулы (VII).

[00270] Вариант осуществления 36. Способ по любому из вариантов осуществления 4-34, в котором в реакционную среду загружают от примерно 2,0 до примерно 5,0 молярной массы эквивалента основания по отношению к соединению формулы (VII).

[00271] Вариант осуществления 37. Способ по любому из вариантов осуществления 4-34, в котором в реакционную среду загружают от примерно 2,4 до примерно 3,0 молярной массы эквивалента основания по отношению к соединению формулы (VII).

[00272] Вариант осуществления 38. Способ вариантов осуществления 4-37, в котором температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают в интервале от примерно 10°C до примерно 30°C.

[00273] Вариант осуществления 39. Способ по любому из вариантов осуществления 4-38, в котором объем реакционной среды составляет от примерно 5 литров до примерно 20 литров реакционной среды на килограмм соединения формулы (VII), загруженного в реакционную среду.

[00274] Вариант осуществления 40. Способ по любому из вариантов осуществления 4-39, в котором стадию контактирования проводят в режиме периодической реакции.

[00275] Вариант осуществления 41. Способ варианта осуществления 40, в котором не менее примерно 25 кг соединения формулы (VII) загружают в периодическую реакцию.

[00276] Вариант осуществления 42. Способ варианта осуществления 40, в котором не менее примерно 50 кг соединения формулы (VII) загружают в периодическую реакцию.

[00277] Вариант осуществления 43. Способ варианта осуществления 40, в котором не менее примерно 75 кг соединения формулы (VII) загружают в периодическую реакцию.

[00278] Вариант осуществления 44. Способ варианта осуществления 40, в котором не менее примерно 100 кг соединения формулы (VII) загружают в периодическую реакцию.

[00279] Вариант осуществления 45. Способ по любому из вариантов осуществления 4-44, в котором соединение формулы (VIII) выделяют из органической фазы путем кристаллизации.

[00280] Вариант осуществления 46. Способ по любому из вариантов осуществления 4-44, в котором органическая фаза включает растворитель органической фазы, и способ дополнительно включает замену растворителя органической фазы на замещающий растворитель с получением кристаллизационной смеси, содержащей соединение формулы (VIII).

[00281] Вариант осуществления 47. Способ варианта осуществления 46, в котором способ дополнительно включает кристаллизацию соединения формулы (VIII) из кристаллизационной смеси.

[00282] Вариант осуществления 48. Способ варианта осуществления 47, в котором в кристаллизационную смесь вносят затравку из кристаллической формы соединения формулы (VIII).

[00283] Вариант осуществления 49. Способ варианта осуществления 48, где в кристаллизационную смесь вносят затравку в количестве не менее примерно 0,01 относительного веса кристаллической формы.

[00284] Вариант осуществления 50. Способ варианта осуществления 49, где в кристаллизационную смесь вносят затравку в количестве не менее примерно 0,03 относительного веса кристаллической формы.

[00285] Вариант осуществления 51. Способ по любому из вариантов осуществления 48-50, в котором кристаллическая форма представляет собой безводную кристаллическую форму.

[00286] Вариант осуществления 52. Способ по любому из вариантов осуществления 46-51, в котором растворитель органической фазы включает полярный растворитель.

[00287] Вариант осуществления 53. Способ по любому из вариантов осуществления 46-51, в котором растворитель органической фазы включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из хлорированных углеводородов и простых эфиров.

[00288] Вариант осуществления 54. Способ по любому из вариантов осуществления 46-51, где растворитель органической фазы включает по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из дихлорметана и 2-метилтетрагидрофурана.

[00289] Вариант осуществления 55. Способ по любому из вариантов осуществления 46-51, в котором растворитель органической фазы включает дихлорметан.

[00290] Вариант осуществления 56. Способ по любому из вариантов осуществления 46-55, в котором замещающий растворитель включает спирт.

[00291] Вариант осуществления 57. Способ по любому из вариантов осуществления 46-55, в котором замещающий растворитель содержит этанол.

[00292] Вариант осуществления 58. Способ по любому из вариантов осуществления 46-51, в котором растворитель органической фазы включает полярный растворитель, а замещающий растворитель содержит спирт.

[00293] Вариант осуществления 59. Способ по любому из вариантов осуществления 46-51, в котором растворитель органической фазы включает дихлорметан, а замещающий растворитель содержит этанол.

[00294] Вариант осуществления 60. Способ по любому из вариантов осуществления 46-51, в котором растворитель органической фазы имеет точку кипения, которая ниже точки кипения замещающего растворителя.

[00295] Вариант осуществления 61. Способ варианта осуществления 60, в котором точка кипения растворителя органической фазы по меньшей мере примерно на 20°C ниже точки кипения замещающего растворителя.

[00296] Вариант осуществления 62. Способ по любому из вариантов осуществления 46-61, в котором растворитель органической фазы заменяют на замещающий растворитель путем перегонки с постоянным уровнем.

[00297] Вариант осуществления 63. Способ в соответствии с вариантом 62, в котором перегонку с постоянным уровнем проводят в условиях, пригодных для поддержания соединения формулы (VIII) в растворе во время перегонки с постоянным уровнем.

[00298] Вариант осуществления 64. Способ варианта осуществления 62 или 63, в котором перегонка с постоянным уровнем представляет собой вакуумную перегонку.

[00299] Вариант осуществления 65. Способ по любому из вариантов осуществления 62-64, в котором замещающий растворитель загружают в количестве, достаточном для поддержания по меньшей мере примерно 15 относительных объемов общего растворителя на килограмм соединения формулы (VIII) во время перегонки.

[00300] Вариант осуществления 66. Способ по любому из вариантов осуществления 62-64, в котором замещающий растворитель загружают в количестве, достаточном для поддержания по меньшей мере примерно 18 относительных объемов общего растворителя на килограмм соединения формулы (VIII) во время перегонки.

[00301] Вариант осуществления 67. Способ по любому из вариантов 62-66 осуществления, в котором вакуумную перегонку с постоянным уровнем проводят при температуре, которая не превышает примерно 60°C.

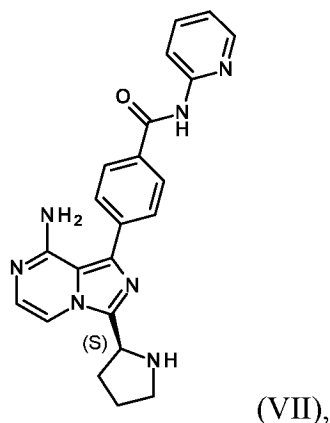
[00302] Вариант осуществления 68. Способ по любому из вариантов осуществления 46-67, в котором в кристаллизационную смесь вносят затравку из кристаллической формы соединения формулы (VIII) и выдерживают при температуре выше примерно 40°C в течение не менее примерно пяти часов после внесения затравки.

[00303] Вариант осуществления 69. Способ по любому из вариантов осуществления 46-68, в котором кристаллизационную смесь охлаждают до температуры примерно 20°C в течение периода не менее пяти часов перед выделением соединения формулы (VIII).

[00304] Вариант осуществления 70. Способ по любому из вариантов осуществления с 1 по 69, в котором стехиометрический выход соединения формулы (VIII) составляет не менее примерно 50%.

[00305] Вариант осуществления 71. Способ по любому из вариантов осуществления с 1 по 69, в котором стехиометрический выход соединения формулы (VIII) составляет не менее примерно 60%.

[00306] Вариант осуществления 72. Кристаллическая форма соединения, соответствующего структурной формуле (VII):



где кристаллическая форма характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции в режиме отражения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из $9,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $14,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, и $19,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

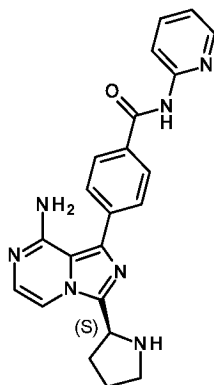
[00307]

Вариант осуществления 73. Способ

получения

соединения,

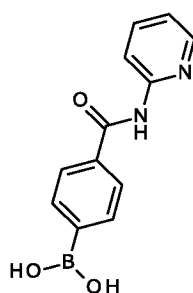
соответствующего структурной формуле (VII):



(VII),

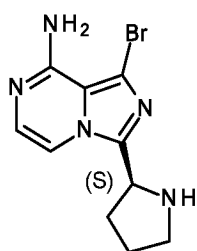
или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (V):



(V),

или его соли, с соединением, соответствующим структурной формуле (VI):



(VI),

или его солью в присутствии основания и палладиевого катализатора в водной реакционной среде, содержащей органический растворитель, с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VII) или его соль;

уменьшение содержания воды в реакционной смеси с получением практически безводной смеси, содержащей соединение формулы (VII) или его соль; и

выделение соединения формулы (VII) или его соли из практически безводной смеси.

[00308] Вариант осуществления 74. Способ варианта осуществления 73, в котором стадия выделения включает фильтрацию практически безводной смеси.

[00309] Вариант осуществления 75. Способ варианта осуществления 73 или 74, в котором водная реакционная среда дополнительно содержит галогенид щелочного металла.

[00310] Вариант осуществления 76. Способ варианта осуществления 73 или 74, в котором водная реакционная среда дополнительно содержит йодид щелочного металла.

[00311] Вариант осуществления 77. Способ варианта осуществления 73 или 74, в котором водная реакционная среда дополнительно содержит йодид калия.

[00312] Вариант осуществления 78. Способ по любому из вариантов осуществления 73-77, в котором органический растворитель включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из ароматических углеводородов, спиртов, кетонов, простых и сложных эфиров и нитрилов.

[00313] Вариант осуществления 79. Способ по любому из вариантов осуществления 73-77, в котором органический растворитель включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из метанола, этанола, пропанола, бутанола, пентанола, диоксана, толуола, ацетона, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, ацетонитрила, этилацетата, изопропилацетата, *n*-бутилацетата и этиллактата.

[00314] Вариант осуществления 80. Способ по любому из вариантов осуществления 73-77, в котором органический растворитель содержит 2-бутанол.

[00315] Вариант осуществления 81. Способ по любому из вариантов осуществления 73-80, в котором основание содержит по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из триэтиламина, карбоната калия, бикарбоната калия, карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната цезия, трипропиламина, трибутиламина, диизопропилэтиламина, *N*-метилморфолина, *N*-метилпирролидина, метилдициклогексиламина и фосфата калия.

[00316] Вариант осуществления 82. Способ по любому из вариантов осуществления 73-80, где основание представляет собой триэтиламин.

[00317] Вариант осуществления 83. Способ по любому из вариантов осуществления 73-80, в котором основание содержит карбонат калия.

[00318] Вариант осуществления 84. Способ по любому из вариантов осуществления 73-80, в котором основание включает триэтиламин и карбонат калия.

[00319] Вариант осуществления 85. Способ по любому из вариантов осуществления 73-84, в котором палладиевый катализатор включает бис (трет-бутилдициклогексилфосфин)дихлорпалладий(II).

[00320] Вариант осуществления 86. Способ по любому из вариантов осуществления 73-85, в котором осуществляют контактирование соединения формулы (VI) с примерно 0,5-1,5 молярной массы эквивалента соединения формулы (V) по отношению к соединению формулы (VI).

[00321] Вариант осуществления 87. Способ по любому из вариантов осуществления с 73 по 85, в котором осуществляют контактирование соединения формулы (VI) с примерно 0,8-1,2 молярной массы эквивалента соединения формулы (V) по отношению к соединению формулы (VI).

[00322] Вариант осуществления 88. Способ по любому из вариантов осуществления с 73 по 85, в котором осуществляют контактирование соединения формулы (VI) с примерно 0,9-1,1 молярной массы эквивалента соединения формулы (V) по отношению к соединению формулы (VI).

[00323] Вариант осуществления 89. Способ по любому из вариантов осуществления 77-88, в котором в водную реакционную среду загружают от примерно 0,1 до примерно 1,0 молярной массы эквивалента йодида калия по отношению к соединению формулы (VI).

[00324] Вариант осуществления 90. Способ по любому из вариантов осуществления 77-88, в котором в водную реакционную среду загружают от примерно 0,2 до примерно 0,4 молярной массы эквивалента йодида калия по отношению к соединению формулы (VI).

[00325] Вариант осуществления 91. Способ по любому из вариантов осуществления 73-90, в котором в водную реакционную среду загружают от примерно 0,5 до примерно 10 молярной массы эквивалента основания по отношению к соединению формулы (VI).

[00326] Вариант осуществления 92. Способ по любому из вариантов осуществления 73-90, в котором основание включает триэтиламин, и в водную реакционную среду загружают от примерно 0,5 до примерно 10 молярных масс эквивалента триэтиламина относительно соединения формулы (VI).

[00327] Вариант осуществления 93. Способ по любому из вариантов осуществления 73-90, в котором основание включает триэтиламин, и в водную реакционную среду загружают от примерно 1,0 до примерно 2,0 молярной массы эквивалента триэтиламина по отношению к соединению формулы (VII).

[00328] Вариант осуществления 94. Способ по любому из вариантов осуществления 73-90, в котором основание включает карбонат калия, и в водную реакционную среду загружают от примерно 0,5 до примерно 10,0 молярной массы эквивалента карбоната калия по отношению к соединению формулы (VI).

[00329] Вариант осуществления 95. Способ по любому из вариантов осуществления 73-90, в котором основание включает карбонат калия, и в водную реакционную среду загружают от примерно 2,0 до примерно 3,0 молярной массы эквивалента карбоната калия по отношению к соединению формулы (VI).

[00330] Вариант осуществления 96. Способ по любому из вариантов осуществления 73-90, в котором основание включает карбонат калия, и в водную реакционную среду загружают от примерно 2,3 до примерно 2,7 молярной массы эквивалента карбоната калия по отношению к соединению формулы (VI).

[00331] Вариант осуществления 97. Способ по любому из вариантов осуществления 73-96, в котором в водную реакционную среду загружают от примерно 0,002 до примерно 0,05 молярной массы эквивалента палладиевого катализатора по отношению к соединению формулы (VI).

[00332] Вариант осуществления 98. Способ по любому из вариантов осуществления 73-96, в котором в водную реакционную среду загружают от примерно 0,007 до примерно 0,013 молярной массы эквивалента палладиевого катализатора по отношению к соединению формулы (VI).

[00333] Вариант осуществления 99. Способ по любому из вариантов осуществления 73-98, в котором температуру водной реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают в интервале от примерно 50°C до примерно 100°C.

[00334] Вариант осуществления 100. Способ по любому из вариантов осуществления 73-98, в котором температуру водной реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают в интервале от примерно 70°C до примерно 90°C.

[00335] Вариант осуществления 101. Способ по любому из вариантов осуществления 73-100, в котором объем водной реакционной среды составляет от примерно 10 литров до примерно 20 литров водной реакционной среды на килограмм соединения формулы (VI), загруженного в водную реакционную среду.

[00336] Вариант осуществления 102. Способ по любому из вариантов осуществления 73-101, в котором объемное отношение воды к органическому растворителю в водной реакционной среде составляет от примерно 1:3 до примерно 3:1.

[00337] Вариант осуществления 103. Способ по любому из вариантов осуществления 73-101, в котором стадию контактирования проводят как периодическую реакцию.

[00338] Вариант осуществления 104. Способ варианта осуществления 103, в котором не менее примерно 25 кг соединения формулы (VI) загружают в периодическую реакцию.

[00339] Вариант осуществления 105. Способ варианта осуществления 103, в котором не менее примерно 50 кг соединения формулы (VI) загружают в периодическую реакцию.

[00340] Вариант осуществления 106. Способ варианта осуществления 103, в котором не менее примерно 75 кг соединения формулы (VI) загружают в периодическую реакцию.

[00341] Вариант осуществления 107. Способ варианта осуществления 103, в котором не менее примерно 100 кг соединения формулы (VI) загружают в периодическую реакцию.

[00342] Вариант осуществления 108. Способ по любому из вариантов осуществления 73-107, в котором стадия уменьшения включает разделение реакционной смеси на отбрасываемую водную фазу и органическую фазу, содержащую соединение формулы (VII).

[00343] Вариант осуществления 109. Способ варианта осуществления 108, в котором стадия уменьшения дополнительно включает отгонку органической фазы в условиях, пригодных для уменьшения содержания воды в органической фазе и получения практически безводной смеси.

[00344] Вариант осуществления 110. Способ варианта осуществления 109, в котором способ дополнительно включает промывку органической фазы водой перед перегонкой.

[00345] Вариант осуществления 111. Способ по любому из вариантов осуществления 109-110, в котором органическую фазу перед перегонкой обрабатывают поглотителем на основе диоксида кремния.

[00346] Вариант осуществления 112. Способ по любому из вариантов осуществления 109-111, в котором органическую фазу обрабатывают поглотителем на основе диоксида кремния перед перегонкой в течение периода не менее двух часов.

[00347] Вариант осуществления 113. Способ варианта осуществления 111 или 112, в котором поглотитель на основе диоксида кремния включает диоксид кремния, функционализированный пропантиолом.

[00348] Вариант осуществления 114. Способ варианта осуществления 111 или 112, в котором поглотитель на основе диоксида кремния представляет собой QuadraSil™ MP.

[00349] Вариант осуществления 115. Способ по любому из вариантов осуществления 111-114, в котором способ дополнительно включает удаление поглотителя на основе диоксида кремния из органической фазы перед перегонкой.

[00350] Вариант осуществления 116. Способ по любому из вариантов осуществления 111-114, в котором способ дополнительно включает удаление поглотителя на основе диоксида кремния из органической фазы путем фильтрования перед перегонкой.

[00351] Вариант осуществления 117. Способ варианта осуществления 115 или 116, в котором способ дополнительно включает промывку органической фазы водным соляным раствором после удаления катализатора и перед перегонкой.

[00352] Вариант осуществления 118. Способ по любому из вариантов осуществления 109-117, в котором способ дополнительно включает:

разделение реакционной смеси на водную отбрасываемую фазу и органическую фазу, содержащую соединение формулы (VII);

промывку органической фазы водой;

обработку органической фазы поглотителем на основе диоксида кремния;

удаление поглотителя на основе диоксида кремния из органической фазы;

промывку органической фазы водным соляным раствором; и

отгонку органической фазы в условиях, пригодных для уменьшения содержания воды в органической фазе.

[00353] Вариант осуществления 119. Способ по любому из вариантов 109-118, в котором органическую фазу перегоняют, используя вакуумную перегонку.

[00354] Вариант осуществления 120. Способ по любому из вариантов 109-118, в котором органическую фазу перегоняют, используя вакуумную перегонку с постоянным уровнем.

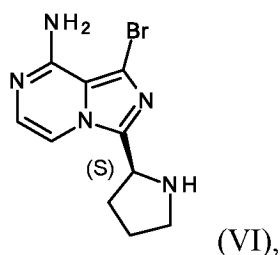
[00355] Вариант осуществления 121. Способ по любому из вариантов осуществления 109-120, в котором органическую фазу перегоняют при температуре, не превышающей примерно 60°C.

- [00356]** Вариант осуществления 122. Способ по любому из вариантов осуществления 109-120, в котором органическую фазу перегоняют при температуре от примерно 50°C до примерно 60°C.
- [00357]** Вариант осуществления 123. Способ по любому из вариантов 109-122, в котором органическая фаза включает спирт.
- [00358]** Вариант осуществления 124. Способ варианта осуществления 123, в котором органическую фазу дополняют спиртом в ходе стадии перегонки.
- [00359]** Вариант осуществления 125. Способ по любому из вариантов 109-122, в котором органическая фаза включает 2-бутанол.
- [00360]** Вариант осуществления 126. Способ варианта осуществления 125, в котором органическую фазу дополняют 2-бутанолом в ходе стадии дистилляции.
- [00361]** Вариант осуществления 127. Способ по любому из вариантов осуществления 73-126, в котором содержание воды в практически безводной смеси составляет менее примерно 5 масс.%.
- [00362]** Вариант осуществления 128. Способ по любому из вариантов осуществления 73-126, в котором содержание воды в практически безводной смеси составляет менее примерно 3 масс.%.
- [00363]** Вариант осуществления 129. Способ по любому из вариантов осуществления 73-128, в котором стадия выделения включает кристаллизацию соединения формулы (VII) из практически безводной смеси.
- [00364]** Вариант осуществления 130. Способ варианта осуществления 129, в котором в практически безводную смесь вносят затравку из кристаллической формы соединения формулы (VII).
- [00365]** Вариант осуществления 131. Способ варианта осуществления 129 или 130, в котором практически безводную смесь выдерживают при температуре не ниже примерно 70°C в течение периода не менее двух часов после начала кристаллизации.
- [00366]** Вариант осуществления 132. Способ варианта осуществления 129 или 130, в котором практически безводную смесь выдерживают при температуре не ниже примерно 70°C в течение периода не менее двух часов после начала кристаллизации, а затем охлаждают для кристаллизации соединения формулы (VII).
- [00367]** Вариант осуществления 133. Способ по любому из вариантов осуществления 73-132, в котором стехиометрический выход соединения формулы (VII) составляет не менее примерно 50%.

[00368] Вариант осуществления 134. Способ по любому из вариантов осуществления 73-132, в котором стехиометрический выход соединения формулы (VII) составляет не менее примерно 65%.

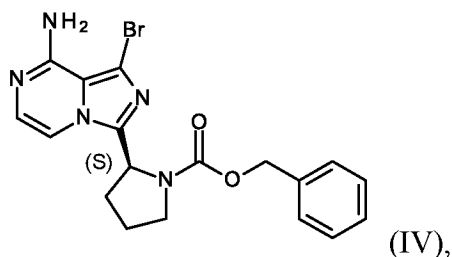
[00369] Вариант осуществления 135. Способ по любому из вариантов осуществления 73-132, в котором стехиометрический выход соединения формулы (VII) составляет не менее примерно 75%.

[00370] Вариант осуществления 136. Способ получения соединения, соответствующего структурной формуле (VI):



или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения формулы (IV):



или его соли с кислотной средой в условиях, пригодных для снятия защиты с соединения формулы (IV) и получения реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VI) или его соль и бензилгалогенидный побочный продукт;

удаление по меньшей мере части побочного бензилгалогенидного продукта из реакционной смеси; и

выделение соединения формулы (VI) или его соли из реакционной смеси в условиях, пригодных для того, чтобы по существу избежать образования аминальной примеси.

[00371] Вариант осуществления 137. Способ варианта осуществления 136, в котором стадия выделения включает:

удаление по меньшей мере части побочного бензилгалогенидного продукта из реакционной смеси;

повышение pH полученной реакционной смеси до основного pH с получением основной реакционной среды, содержащей соединение формулы (VI) или его соль; и

выделение соединения формулы (VI) или его соли из основной реакционной смеси.

[00372] Вариант осуществления 138. Способ варианта осуществления 136, в котором стадия выделения включает:

экстрагирование по меньшей мере части бензилгалогенидного побочного продукта из реакционной смеси в отбрасываемую органическую фазу;

повышение pH полученной реакционной смеси до основного pH с получением основной реакционной среды, содержащей соединение формулы (VI) или его соль;

экстрагирование соединения формулы (VI) или его соли из основной реакционной среды в органическую продуктовую фазу; и

выделение соединения формулы (VI) или его соли из органической продуктовой фазы.

[00373] Вариант осуществления 139. Способ по любому из вариантов осуществления 136-138, в котором кислотная среда представляет собой водную кислотную среду.

[00374] Вариант осуществления 140. Способ по любому из вариантов осуществления 136-139, в котором осуществляют контактирование сульфатной соли соединения формулы (IV) с кислотной средой.

[00375] Вариант осуществления 141. Способ по любому из вариантов осуществления 136-140, в котором кислотная среда содержит минеральную кислоту.

[00376] Вариант осуществления 142. Способ по любому из вариантов осуществления 136-140, в котором кислотная среда содержит хлористоводородную кислоту.

[00377] Вариант осуществления 143. Способ по любому из вариантов осуществления 136-142, где кислотная среда содержит не менее примерно 10 молярных масс эквивалента кислоты по отношению к соединению формулы (IV) или его соли.

[00378] Вариант осуществления 144. Способ по любому из вариантов осуществления 136-142, где кислотная среда содержит от примерно 10 до примерно 40 молярных масс эквивалента кислоты по отношению к соединению формулы (IV) или его соли.

[00379] Вариант осуществления 145. Способ по любому из вариантов осуществления 136-142, где кислотная среда содержит от примерно 10 до примерно 25 молярных масс эквивалента кислоты по отношению к соединению формулы (IV) или его соли.

[00380] Вариант осуществления 146. Способ по любому из вариантов осуществления 136-145, в котором объем кислотной среды составляет от примерно 2 литров до примерно 10 литров кислотной среды на килограмм соединения формулы (IV) или его соли, загруженного в кислотную среду.

[00381] Вариант осуществления 147. Способ по любому из вариантов осуществления 136-145, в котором объем кислотной среды составляет от примерно 3 литров до примерно 4 литров кислотной среды на килограмм соединения формулы (IV) или его соли, загруженных в кислотную среду.

[00382] Вариант осуществления 148. Способ по любому из вариантов осуществления 136-147, в котором температуру кислотной среды в ходе стадии контактирования поддерживают в интервале от примерно 25°C до примерно 70°C.

[00383] Вариант осуществления 149. Способ по любому из вариантов осуществления 136-147, в котором температуру кислотной среды в ходе стадии контактирования поддерживают в интервале от примерно 40°C до примерно 50°C.

[00384] Вариант осуществления 150. Способ по любому из вариантов осуществления 136-149, в котором стадию контактирования проводят в режиме периодической реакции.

[00385] Вариант осуществления 151. Способ варианта осуществления 150, где не менее примерно 50 кг соединения формулы (IV) загружают в периодическую реакцию.

[00386] Вариант осуществления 152. Способ варианта осуществления 150, где не менее примерно 100 кг соединения формулы (IV) загружают в периодическую реакцию.

[00387] Вариант осуществления 153. Способ варианта осуществления 150, где не менее примерно 200 кг соединения формулы (IV) загружают в периодическую реакцию.

[00388] Вариант осуществления 154. Способ варианта осуществления 150, где не менее примерно 300 кг соединения формулы (IV) загружают в периодическую реакцию.

[00389] Вариант осуществления 155. Способ по любому из вариантов осуществления 136-154, в котором перед стадией выделения способ включает избирательное экстрагирование по меньшей мере части бензилгалогенидного побочного продукта из реакционной смеси в отбрасываемую органическую фазу, отделяя от соединения формулы (VI).

[00390] Вариант осуществления 156. Способ варианта осуществления 155, в котором в отбрасываемую органическую фазу экстрагируют не менее, чем примерно 80 масс.% соединения бензилгалогенидного побочного продукта, содержащегося в реакционной смеси.

[00391] Вариант осуществления 157. Способ варианта осуществления 155, в котором в отбрасываемую органическую фазу экстрагируют менее, чем примерно 20 масс.% соединения формулы (VI), содержащегося в реакционной смеси.

[00392] Вариант осуществления 158. Способ варианта осуществления 155, в котором в отбрасываемую органическую фазу экстрагируют не менее, чем примерно 80 масс.% соединения бензилгалогенидного побочного продукта, содержащегося в реакционной смеси, и менее, чем примерно 20 масс.% соединения формулы (VI), содержащегося в реакционной смеси.

[00393] Вариант осуществления 159. Способ варианта осуществления 155, в котором в отбрасываемую органическую фазу экстрагируют не менее, чем примерно 90 масс.% соединения побочного бензилгалогенидного продукта, присутствующего в реакционной смеси, и менее, чем примерно 10 масс.% соединения формулы (VI), присутствующего в реакционной смеси.

[00394] Вариант осуществления 160. Способ варианта осуществления 155, в котором в отбрасываемую органическую фазу экстрагируют не менее, чем примерно 95 масс.% соединения побочного бензилгалогенидного продукта, присутствующего в реакционной смеси, и менее, чем примерно 5 масс.% соединения формулы (VI), присутствующего в реакционной смеси.

[00395] Вариант осуществления 161. Способ по любому из вариантов осуществления 155-160, в котором отбрасываемая органическая фаза включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из алкильных углеводов, ароматических углеводов, хлорированных углеводов и простых эфиров.

[00396] Вариант осуществления 162. Способ по любому из вариантов осуществления 155-160, в котором отбрасываемая органическая фаза включает по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из пентана, гексана, гептана, октана, нонана, толуола, дихлорметана, метил-трет-бутилового эфира и 2-метилтетрагидрофурана.

[00397] Вариант осуществления 163. Способ по любому из вариантов осуществления 155-160, в котором отбрасываемая органическая фаза включает гептан.

[00398] Вариант осуществления 164. Способ по любому из вариантов осуществления 155-163, в котором способ дополнительно включает:

повышение pH реакционной смеси после экстрагирования побочного бензилгалогенидного продукта с получением основной реакционной среды, содержащей соединение формулы (VI) или его соль; и

экстракция соединения формулы (VI) или его соли из основной реакционной среды в органическую продуктовую фазу.

[00399] Вариант осуществления 165. Способ варианта осуществления 164, в котором pH основной реакционной смеси не ниже примерно 8,0.

[00400] Вариант осуществления 166. Способ согласно варианту осуществления 164, где pH основной реакционной смеси не ниже примерно 10,0.

[00401] Вариант осуществления 167. Способ по любому из вариантов осуществления 164-166, в котором продуктовая органическая фаза включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из алкильных углеводородов, ароматических углеводородов, хлорированных углеводородов и простых эфиров.

[00402] Вариант осуществления 168. Способ по любому из вариантов осуществления 164-166, в котором продуктовая органическая фаза включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из дихлорметана, 2-метилтетрагидрофурана и анизола.

[00403] Вариант осуществления 169. Способ по любому из вариантов осуществления 164-166, в котором продуктовая органическая фаза включает 2-метилтетрагидрофуран.

[00404] Вариант осуществления 170. Способ по любому из вариантов осуществления с 164 по 169, в котором способ дополнительно включает промывку продуктовой органической фазы водой.

[00405] Вариант осуществления 171. Способ по любому из вариантов осуществления с 164 по 170, в котором способ дополнительно включает перегонку продуктовой органической фазы в условиях, пригодных для уменьшения содержания воды в продуктовой органической фазе.

[00406] Вариант осуществления 172. Способ варианта осуществления 171, в котором продуктовая органическая фаза включает 2-метилтетрагидрофуран, и дополнительный 2-метилтетрагидрофуран загружают в продуктовую органическую фазу в ходе стадии дистилляции.

[00407] Вариант осуществления 173. Способ варианта осуществления 171 или 172, в котором продуктовую органическую фазу перегоняют при атмосферном давлении.

[00408] Вариант осуществления 174. Способ по любому из вариантов осуществления 136-173, где стадия выделения включает кристаллизацию соединения формулы (VI).

[00409] Вариант осуществления 175. Способ варианта осуществления 174, в котором стадия выделения дополнительно включает внесение затравки из кристаллической формы соединения формулы (VI) для ускорения кристаллизации.

[00410] Вариант осуществления 176. Способ варианта осуществления 174, в котором стадия выделения включает внесение затравки в количестве не менее примерно 0,0005 относительного веса кристаллической формы соединения формулы (VI) или его соли для ускорения кристаллизации.

[00411] Вариант осуществления 177. Способ варианта осуществления 174, в котором стадия выделения включает внесение затравки в количестве не менее примерно 0,001 относительного веса кристаллической формы соединения формулы (VI) или его соли для ускорения кристаллизации.

[00412] Вариант осуществления 178. Способ по любому из вариантов осуществления 175-177, в котором способ дополнительно включает загрузку антирастворителя для ускорения кристаллизации.

[00413] Вариант осуществления 179. Способ варианта осуществления 178, в котором антирастворителем является гептан.

[00414] Вариант осуществления 180. Способ варианта осуществления 136, в котором стадия выделения включает:

избирательное экстрагирование бензилгалогенидного побочного продукта по сравнению с соединением формулы (VI) из реакционной смеси в отбрасываемую органическую фазу;

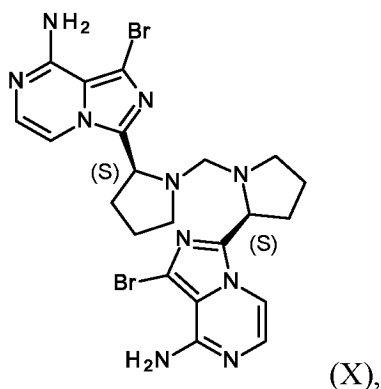
повышение pH полученной реакционной смеси до pH выше примерно 7,0 с получением основной реакционной смеси;

избирательное экстрагирование по меньшей мере части соединения формулы (VI) из основной реакционной смеси в органическую продуктовую фазу; и

перегонку продуктовой органической фазы в условиях, пригодных для уменьшения содержания воды в продуктовой органической фазе с получением перегнанной органической фазы, содержащей соединение формулы (VI).

[00415] Вариант осуществления 181. Способ варианта осуществления 180, в котором способ дополнительно включает кристаллизацию соединения формулы (VI) из перегнанной органической фазы.

[00416] Вариант осуществления 182. Способ по любому из вариантов осуществления 136-181, в котором аминальная примесь включает соединение, соответствующее структурной формуле (X):



или его соль.

[00417] Вариант осуществления 183. Способ по любому из вариантов осуществления 136-182, в котором массовая доля аминальной примеси в выделенном соединении формулы (VI) или его соли составляет менее 5%.

[00418] Вариант осуществления 184. Способ по любому из вариантов осуществления 136-182, в котором массовая доля аминальной примеси в выделенном соединении формулы (VI) или его соли составляет менее 3%.

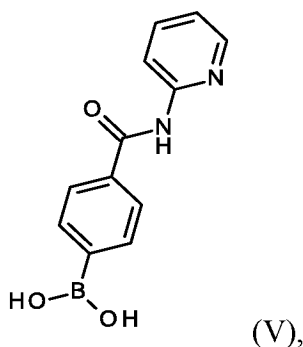
[00419] Вариант осуществления 185. Способ по любому из вариантов осуществления 136-182, в котором массовая доля аминальной примеси в выделенном соединении формулы (VI) или его соли составляет менее 1%.

[00420] Вариант осуществления 186. Способ по любому из вариантов осуществления 136-185, в котором стехиометрический выход соединения формулы (VI) составляет не менее примерно 50%.

[00421] Вариант осуществления 187. Способ по любому из вариантов осуществления 136-185, в котором стехиометрический выход соединения формулы (VI) составляет не менее примерно 65%.

[00422] Вариант осуществления 188. Способ по любому из вариантов осуществления 136-185, в котором стехиометрический выход соединения формулы (VI) составляет не менее примерно 80%.

[00423] Вариант осуществления 189. Способ получения соединения, соответствующего структурной формуле (V):



или его соли, где способ включает осуществление контактирования 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли с тионилхлоридом и катализатором в реакционной среде, содержащей органический растворитель, с получением промежуточного ацилхлоридного соединения, а затем осуществляют его контактирование *in situ* с 2-аминопиридином с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (V) или его соль.

[00424] Вариант осуществления 190. Способ варианта осуществления 189, где способ дополнительно включает выделение соединения формулы (V) или его соли из реакционной смеси.

[00425] Вариант осуществления 191. Способ варианта осуществления 189 или 190, в котором катализатор содержит хлорид тетрабутиламмония.

[00426] Вариант осуществления 192. Способ варианта осуществления 189 или 190, в котором катализатор содержит *N*-метилформанид.

[00427] Вариант осуществления 193. Способ варианта осуществления 189 или 190, в котором катализатор не содержит *N,N*-диметилформамид.

[00428] Вариант осуществления 194. Способ по любому из вариантов осуществления 189-193, в котором реакционная среда не содержит *N,N*-диметилформамид.

[00429] Вариант осуществления 195. Способ по любому из вариантов осуществления 189-194, в котором органический растворитель включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из ароматических углеводородов, ароматических гетероциклов и нитрилов.

[00430] Вариант осуществления 196. Способ по любому из вариантов осуществления 189-194, в котором органический растворитель включает соединение, выбранное из группы, состоящей из толуола, ацетонитрила и пиридина.

[00431] Вариант осуществления 197. Способ по любому из вариантов осуществления 189-194, в котором органический растворитель включает толуол.

[00432] Вариант осуществления 198. Способ по любому из вариантов осуществления 189-197, в котором объем реакционной среды составляет от примерно 3 литров до примерно 30 литров реакционной среды на килограмм соединения формулы (I) или его соли, загруженных в реакционную среду.

[00433] Вариант осуществления 199. Способ по любому из вариантов осуществления 189-197, в котором объем реакционной среды составляет от примерно 5 литров до примерно 15 литров реакционной среды на килограмм соединения формулы (I) или его соли, загруженных в реакционную среду.

[00434] Вариант осуществления 200. Способ по любому из вариантов осуществления 189-199, в котором температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают в интервале от примерно 50°C до примерно 90°C.

[00435] Вариант осуществления 201. Способ по любому из вариантов осуществления 189-199, в котором температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают в интервале от примерно 60°C до примерно 80°C.

[00436] Вариант осуществления 202. Способ по любому из вариантов осуществления 189-201, в котором стадию контактирования проводят в режиме периодической реакции.

[00437] Вариант осуществления 203. Способ по любому из вариантов осуществления 189-202, в котором осуществляют контактирование 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли с примерно 2-5 молярными массами эквивалента тионилхлорида по отношению к 4-карбоксифенилбороновой кислоте или ее соли.

[00438] Вариант осуществления 204. Способ по любому из вариантов осуществления 189-202, в котором осуществляют контактирование 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли с примерно 2-3,5 молярными массами эквивалента тионилхлорида по отношению к 4-карбоксифенилбороновой кислоте или ее соли.

[00439] Вариант осуществления 205. Способ по любому из вариантов осуществления 189-202, в котором осуществляют контактирование 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли с примерно 2,75 молярными массами эквивалента тионилхлорида по отношению к 4-карбоксифенилбороновой кислоте или ее соли.

[00440] Вариант осуществления 206. Способ по любому из вариантов осуществления 189-205, в котором в реакционную среду загружают от примерно 1,5 до примерно 5 молярных масс эквивалента 2-аминопиридина по отношению к 4-карбоксифенилбороновой кислоте или ее соли.

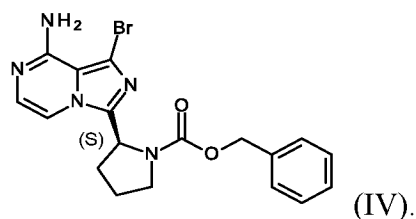
[00441] Вариант осуществления 207. Способ по любому из вариантов осуществления 189-205, в котором в реакционную среду загружают от примерно 1,5 до примерно 3,5 молярных масс эквивалента 2-аминопиридина по отношению к 4-карбоксифенилбороновой кислоте или ее соли.

[00442] Вариант осуществления 208. Способ по любому из вариантов осуществления 189-205, в котором в реакционную среду загружают примерно 2 молярные массы эквивалента 2-аминопиридина по отношению к 4-карбоксифенилбороновой кислоте или ее соли.

[00443] Вариант осуществления 209. Способ по любому из вариантов осуществления 189-208, в котором стехиометрический выход соединения формулы (V) составляет не менее примерно 50%.

[00444] Вариант осуществления 210. Способ по любому из вариантов осуществления 189-208, в котором стехиометрический выход соединения формулы (V) составляет не менее примерно 70%.

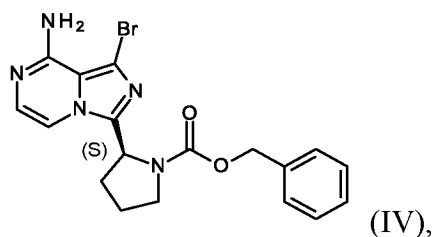
[00445] Вариант осуществления 211. Кристаллическая сульфатная соль соединения, соответствующего структурной формуле (IV):



[00446] Вариант осуществления 212. Кристаллическая сульфатная соль варианта осуществления 211, где кристаллическая сульфатная соль характеризуется стехиометрическим отношением одной молекулы сульфата и одной молекулы гидросульфата к трем молекулам свободного основания.

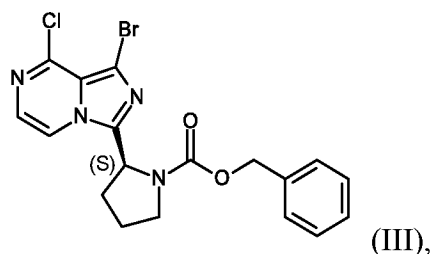
[00447] Вариант осуществления 213. Кристаллическая сульфатная соль варианта осуществления 211 или 212, где кристаллическая сульфатная соль характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции в режиме отражения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из $7,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $10,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $13,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

[00448] Вариант осуществления 214. Способ получения сульфатной соли соединения, соответствующего структурной формуле (IV):



где способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (III):



или его соли с аминирующим реагентом в реакционной среде с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (IV);

получение сульфатной соли соединения формулы (IV); и

выделение сульфатной соли.

[00449] Вариант осуществления 215. Способ варианта осуществления 214, в котором сульфатная соль характеризуется стехиометрическим отношением одной молекулы сульфата и одной молекулы гидросульфата к трем молекулам свободного основания.

[00450] Вариант осуществления 216. Способ варианта осуществления 214 или 215, в котором способ включает выделение соединения формулы (IV) из реакционной смеси в виде свободного основания перед стадией получения.

[00451] Вариант осуществления 217. Способ варианта осуществления 214 или 215, в котором способ включает:

выделение соединения формулы (IV) из реакционной среды в виде свободного основания;

осуществление контактирования свободного основания с серной кислотой с получением сульфатной соли; и

выделение сульфатной соли.

[00452] Вариант осуществления 218. Способ варианта осуществления 214 или 215, в котором способ включает:

промывку реакционной смеси с целью уменьшения содержания аммиака в реакционной смеси;

выделение соединения формулы (IV) из промытой реакционной среды в виде свободного основания;

осуществление контактирования свободного основания с серной кислотой с получением сульфатной соли; и

выделение сульфатной соли.

[00453] Вариант осуществления 219. Способ варианта осуществления 214 или 215, в котором способ включает:

промывку реакционной смеси соляным раствором;

перегонку промытой реакционной смеси с целью уменьшения содержания аммиака в промытой реакционной смеси;

выделение соединения формулы (IV) из перегнанной реакционной среды в виде свободного основания;

осуществление контактирования свободного основания с серной кислотой с получением сульфатной соли; и

выделение сульфатной соли.

[00454] Вариант осуществления 220. Способ по любому из вариантов осуществления 214-219, в котором способ дополнительно включает выделение сульфатной соли фильтрованием.

[00455] Вариант осуществления 221. Способ по любому из вариантов осуществления 214-220, в котором аминирующий реагент представляет собой аммиак.

[00456] Вариант осуществления 222. Способ по любому из вариантов осуществления 214-220, в котором аминирующий реагент представляет собой гидроксид аммония.

[00457] Вариант осуществления 223. Способ по любому из вариантов осуществления 214-221, в котором реакционная среда включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из алкильных углеводородов, ароматических углеводородов, хлорированных углеводородов, ароматических гетероциклов, спиртов, простых эфиров и диполярных апротонных растворителей.

[00458] Вариант осуществления 224. Способ по любому из вариантов осуществления 214-221, в котором реакционная среда включает по меньшей мере одно

соединение, выбранное из группы, состоящей из метанола, этанола, пропанола, бутанола, пентанола, *N*-метилпирролидинона и *N,N*-диметилформамида.

[00459] Вариант осуществления 225. Способ по любому из вариантов осуществления с 214 по 221, в котором реакционная среда содержит алифатический спирт.

[00460] Вариант осуществления 226. Способ по любому из вариантов осуществления с 214 по 221, в котором реакционная среда содержит бутанол.

[00461] Вариант осуществления 227. Способ по любому из вариантов осуществления с 214 по 221, в котором реакционная среда содержит 2-бутанол.

[00462] Вариант осуществления 228. Способ по любому из вариантов осуществления 214-227, в котором температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают выше 70°C.

[00463] Вариант осуществления 229. Способ по любому из вариантов осуществления 214-227, в котором температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают выше 90°C.

[00464] Вариант осуществления 230. Способ по любому из вариантов осуществления 214-227, в котором температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают в интервале от примерно 50°C до примерно 100°C.

[00465] Вариант осуществления 231. Способ по любому из вариантов осуществления 214-227, в котором температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают в интервале от примерно 60°C до примерно 95°C.

[00466] Вариант осуществления 232. Способ по любому из вариантов осуществления 214-231, в котором объем реакционной среды составляет от примерно 1,5 литров до примерно 40 литров реакционной среды на килограмм соединения формулы (III) или его соли, загруженных в реакционную среду.

[00467] Вариант осуществления 233. Способ по любому из вариантов осуществления 214-231, в котором объем реакционной среды составляет от примерно 2,0 литров до примерно 30 литров реакционной среды на килограмм соединения формулы (III) или его соли, загруженных в реакционную среду.

[00468] Вариант осуществления 234. Способ по любому из вариантов осуществления 214-233, в котором стадию контактирования проводят в режиме периодической реакции.

[00469] Вариант осуществления 235. Способ варианта осуществления 234, где не менее примерно 50 кг соединения формулы (III) загружают в периодическую реакцию.

[00470] Вариант осуществления 236. Способ варианта осуществления 234, где не менее примерно 100 кг соединения формулы (III) загружают в периодическую реакцию.

[00471] Вариант осуществления 237. Способ варианта осуществления 234, где не менее примерно 200 кг соединения формулы (III) загружают в периодическую реакцию.

[00472] Вариант осуществления 238. Способ варианта осуществления 234, где не менее примерно 300 кг соединения формулы (III) загружают в периодическую реакцию.

[00473] Вариант осуществления 239. Способ по любому из вариантов осуществления 214-238, в котором стадия получения включает осуществление контактирования соединения формулы (IV) с серной кислотой с получением смеси сульфатной соли, содержащей сульфатную соль.

[00474] Вариант осуществления 240. Способ варианта осуществления 239, в котором осуществляют контактирование соединения формулы (IV) с не менее, чем примерно 0,5 молярной массы эквивалента серной кислоты по отношению к соединению формулы (III).

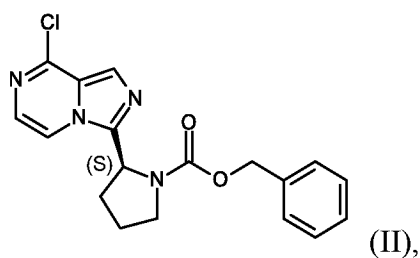
[00475] Вариант осуществления 241. Способ варианта осуществления 239, в котором осуществляют контактирование соединения формулы (IV) с примерно 1,25-1,75 молярной массы эквивалента серной кислоты по отношению к соединению формулы (III).

[00476] Вариант осуществления 242. Способ по любому из вариантов осуществления 214-241, в котором стехиометрический выход сульфатной соли формулы (IV) составляет не менее примерно 50%.

[00477] Вариант осуществления 243. Способ по любому из вариантов осуществления 214-241, в котором стехиометрический выход сульфатной соли формулы (IV) составляет не менее примерно 65%.

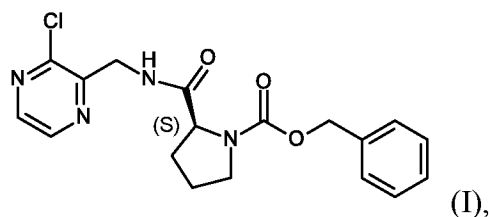
[00478] Вариант осуществления 244. Способ по любому из вариантов осуществления 214-241, в котором стехиометрический выход сульфатной соли формулы (IV) составляет не менее примерно 80%.

[00479] Вариант осуществления 245. Способ получения соединения, соответствующего структурной формуле (II):



или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (I):



или его соли с циклизующим агентом в присутствии катализатора в реакционной среде с получением соединения формулы (II) или его соли;

при этом температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования регулируют таким образом, чтобы поддерживать хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли не ниже примерно 80%.

[00480] Вариант осуществления 246. Способ варианта осуществления 245, в котором циклизующий агент включает оксихлорид фосфора.

[00481] Вариант осуществления 247. Способ варианта осуществления 245 или 246, в котором катализатор включает катализатор, выбранный из группы, состоящей из *N,N*-диметилформамида и *N*-метилформанилида.

[00482] Вариант осуществления 248. Способ варианта осуществления 245 или 246, в котором катализатор содержит *N,N*-диметилформамид.

[00483] Вариант осуществления 249. Способ по любому из вариантов осуществления 245-248, в котором реакционная среда включает по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из ароматических углеводородов, хлорированных углеводородов, простых эфиров и нитрилов.

[00484] Вариант осуществления 250. Способ по любому из вариантов осуществления 245-248, где реакционная среда включает по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из ацетонитрила, бутиронитрила, дихлорметана, толуола, анизола, тетрагидрофурана и 2-метилтетрагидрофурана.

[00485] Вариант осуществления 251. Способ по любому из вариантов осуществления 245-248, в котором реакционная среда содержит ацетонитрил.

[00486] Вариант осуществления 252. Способ по любому из вариантов осуществления 245-251, в котором осуществляют контактирование соединения формулы (I) или его соли с примерно 0,7-10 молярными массами эквивалента циклизующего агента по отношению к соединению формулы (I) или его соли.

[00487] Вариант осуществления 253. Способ по любому из вариантов осуществления 245-251, в котором осуществляют контактирование соединения формулы (I) или его соли с примерно 1,5-2,5 молярными массами эквивалента циклизующего агента по отношению к соединению формулы (I) или его соли.

[00488] Вариант осуществления 254. Способ по любому из вариантов осуществления 245-251, в котором осуществляют контактирование соединения формулы (I) или его соли с примерно 2,0 молярными массами эквивалента циклизующего агента по отношению к соединению формулы (I) или его соли.

[00489] Вариант осуществления 255. Способ по любому из вариантов осуществления 245-254, в котором в реакционную среду загружают не менее примерно 0,1 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли.

[00490] Вариант осуществления 256. Способ по любому из вариантов осуществления 245-254, в котором в реакционную среду загружают от примерно 0,1 до примерно 1,0 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли.

[00491] Вариант осуществления 257. Способ по любому из вариантов осуществления с 245 по 254, в котором в реакционную среду загружают не менее примерно 0,4 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли.

[00492] Вариант осуществления 258. Способ по любому из вариантов осуществления с 245 по 254, в котором в реакционную среду загружают от примерно 0,4 до примерно 1,0 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли.

[00493] Вариант осуществления 259. Способ по любому из вариантов осуществления 245-254, в котором катализатор включает *N,N*-диметилформамид, и в реакционную среду загружают не менее примерно 0,1 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли.

[00494] Вариант осуществления 260. Способ по любому из вариантов осуществления 245-254, в котором катализатор включает *N,N*-диметилформамид, и в реакционную среду загружают от примерно 0,1 до примерно 1,0 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли.

[00495] Вариант осуществления 261. Способ по любому из вариантов осуществления с 245 по 254, в котором катализатор включает *N,N*-диметилформамид, и в реакционную среду загружают не менее примерно 0,4 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли.

[00496] Вариант осуществления 262. Способ по любому из вариантов осуществления 245-254, в котором катализатор включает *N,N*-диметилформамид, и в реакционную среду загружают от примерно 0,4 до примерно 1,0 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли.

[00497] Вариант осуществления 263. Способ по любому из вариантов осуществления с 245 по 254, в котором катализатор включает *N,N*-диметилформамид, и в реакционную среду загружают не менее примерно 0,6 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли.

[00498] Вариант осуществления 264. Способ по любому из вариантов осуществления 245-254, в котором катализатор включает *N,N*-диметилформамид, и в реакционную среду загружают примерно 0,6 молярной массы эквивалента катализатора по отношению к соединению формулы (I) или его соли.

[00499] Вариант осуществления 265. Способ по любому из вариантов осуществления с 245 по 264, в котором температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования регулируют таким образом, чтобы поддерживать хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли не ниже примерно 90%.

[00500] Вариант осуществления 266. Способ по любому из вариантов осуществления с 245 по 264, в котором температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования регулируют таким образом, чтобы поддерживать хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли не ниже примерно 95%.

[00501] Вариант осуществления 267. Способ по любому из вариантов осуществления 245-266, в котором температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают ниже примерно 80°C.

[00502] Вариант осуществления 268. Способ по любому из вариантов осуществления 245-266, в котором температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают ниже примерно 50°C.

[00503] Вариант осуществления 269. Способ по любому из вариантов осуществления 245-266, в котором температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают в интервале от примерно 30°C до примерно 50°C.

[00504] Вариант осуществления 270. Способ по любому из вариантов осуществления 245-269, в котором температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования поддерживают при примерно 40°C.

[00505] Вариант осуществления 271. Способ по любому из вариантов осуществления 245-270, в котором объем реакционной среды составляет от примерно 2 литров до примерно 20 литров реакционной среды на килограмм соединения формулы (I) или его соли, загруженных в реакционную среду.

[00506] Вариант осуществления 272. Способ по любому из вариантов осуществления 245-270, в котором объем реакционной среды составляет от примерно 3 литров до примерно 10 литров реакционной среды на килограмм соединения формулы (I) или его соли, загруженных в реакционную среду.

[00507] Вариант осуществления 273. Способ по любому из вариантов осуществления 245-272, в котором стадию контактирования проводят в режиме периодической реакции.

[00508] Вариант осуществления 274. Способ варианта осуществления 273, где не менее примерно 50 кг соединения формулы (I) загружают в периодическую реакцию.

[00509] Вариант осуществления 275. Способ варианта осуществления 273, где не менее примерно 100 кг соединения формулы (I) загружают в периодическую реакцию.

[00510] Вариант осуществления 276. Способ варианта осуществления 273, где не менее примерно 200 кг соединения формулы (I) загружают в периодическую реакцию.

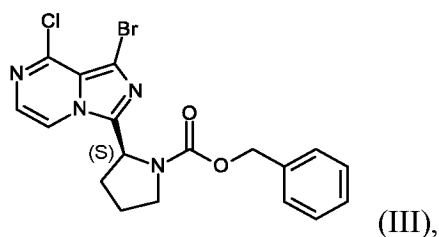
[00511] Вариант осуществления 277. Способ варианта осуществления 273, где не менее примерно 300 кг соединения формулы (I) загружают в периодическую реакцию.

[00512] Вариант осуществления 278. Способ по любому из вариантов осуществления 245-277, в котором стехиометрический выход соединения формулы (II) составляет не менее примерно 50%.

[00513] Вариант осуществления 279. Способ по любому из вариантов осуществления 245-277, в котором стехиометрический выход соединения формулы (II) составляет не менее примерно 65%.

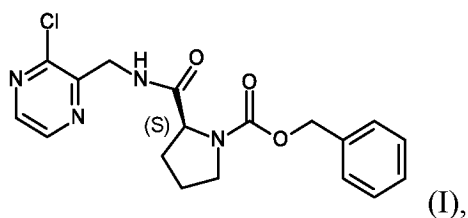
[00514] Вариант осуществления 280. Способ по любому из вариантов осуществления 245-277, в котором стехиометрический выход соединения формулы (II) составляет не менее примерно 80%.

[00515] Вариант осуществления 281. Способ получения соединения, соответствующего структурной формуле (III):

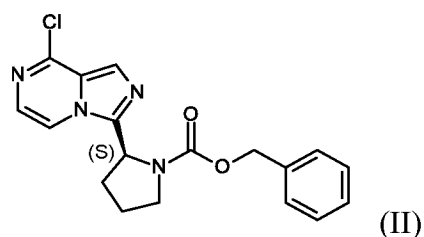


или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (I):

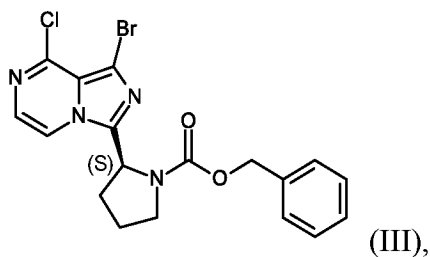


или его соли с циклизующим агентом в присутствии катализатора в реакционной среде с получением соединения формулы (II):



или его соли; и

бромирование соединения формулы (II) или его соли бромлирующим реагентом с получением соединения, соответствующего структурной формуле (III):



или его соли;

при этом температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования регулируют таким образом, чтобы поддерживать хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли не ниже примерно 80%.

[00516] Вариант осуществления 282. Способ варианта осуществления 281, в котором бромлирующий реагент включает *N*-бромсукцинимид.

[00517] Вариант осуществления 283. Способ варианта осуществления 281 или 282, в котором осуществляют контактирование соединения формулы (II) или его соли с примерно 0,8-1,2 молярной массы эквивалента бромлирующего реагента по отношению к соединению формулы (II) или его соли.

[00518] Вариант осуществления 284. Способ по любому из вариантов осуществления 281-283, в котором соединение формулы (II) или его соль выделяют из реакционной среды перед стадией бромирования.

[00519] Вариант осуществления 285. Способ варианта осуществления 284, в котором осуществляют контактирование соединения формулы (II) или его соли с бромлирующим реагентом в среде бромирования, содержащей по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из хлорированных углеводородов и полярных апротонных растворителей.

[00520] Вариант осуществления 286. Способ варианта осуществления 284, в котором осуществляют контактирование соединения формулы (II) или его соли с бромлирующим реагентом в среде бромирования, содержащей по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из *N,N*-диметилформамида, *N*-метилпирролидинона, *N*-бутилпирролидинона, диметилсульфоксида, диметилацетамида и дихлорметана.

[00521] Вариант осуществления 287. Способ варианта осуществления 284, в котором осуществляют контактирование соединения формулы (II) или его соли с бромлирующим реагентом в среде бромирования, содержащей *N,N*-диметилформамид.

[00522] Вариант осуществления 288. Способ варианта осуществления 284, в котором осуществляют контактирование соединения формулы (II) или его соли с бромлирующим реагентом в среде бромирования, содержащей *N*-метилпирролидинон.

[00523] Вариант осуществления 289. Способ по любому из вариантов осуществления 284-288, в котором температуру среды бромирования в ходе стадии бромирования поддерживают в интервале от примерно 5°C до примерно 40°C.

[00524] Вариант осуществления 290. Способ по любому из вариантов осуществления 284-288, в котором температуру среды бромирования в ходе стадии бромирования поддерживают при примерно 20°C.

[00525] Вариант осуществления 291. Способ по любому из вариантов осуществления 284-290, в котором стадию бромирования проводят в режиме периодической реакции.

[00526] Вариант осуществления 292. Способ варианта осуществления 291, в котором не менее примерно 50 кг соединения формулы (II) загружают в периодическую реакцию.

[00527] Вариант осуществления 293. Способ варианта 291, в котором не менее примерно 100 кг соединения формулы (II) загружают в периодическую реакцию.

[00528] Вариант осуществления 294. Способ варианта 291, в котором не менее примерно 200 кг соединения формулы (II) загружают в периодическую реакцию.

[00529] Вариант осуществления 295. Способ варианта 291, в котором не менее примерно 300 кг соединения формулы (II) загружают в периодическую реакцию.

[00530] Вариант осуществления 296. Способ по любому из вариантов осуществления 284-295, где способ включает выделение соединения формулы (III) или его соли из среды бромирования.

[00531] Вариант осуществления 297. Способ варианта осуществления 296, в котором для выделения соединения формулы (III) или его соли к среде бромирования добавляют водный раствор.

[00532] Вариант осуществления 298. Способ варианта осуществления 296, в котором для выделения соединения формулы (III) или его соли к среде бромирования добавляют водный раствор, имеющий щелочной pH.

[00533] Вариант осуществления 299. Способ варианта осуществления 296, в котором для выделения соединения формулы (III) или его соли к среде бромирования добавляют водный раствор бикарбоната натрия.

[00534] Вариант осуществления 300. Способ варианта осуществления 299, в котором массовая доля бикарбоната натрия в растворе бикарбоната натрия составляет примерно от 1% до 10%.

[00535] Вариант осуществления 301. Способ варианта осуществления 299, в котором массовая доля бикарбоната натрия в растворе бикарбоната натрия составляет примерно 2%.

[00536] Вариант осуществления 302. Способ по любому из вариантов осуществления 281-283, в котором соединение формулы (III) или его соль получают из соединения формулы (II) или его соли без предварительного выделения соединения формулы (II) или его соли из реакционной смеси.

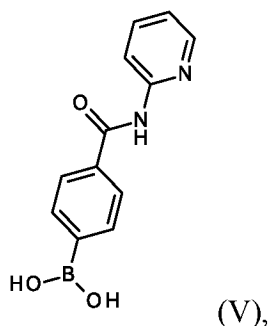
[00537] Вариант осуществления 303. Способ по любому из вариантов осуществления 281-302, в котором выход стехиометрического процесса соединения формулы (III) составляет не менее примерно 50%.

[00538] Вариант осуществления 304. Способ по любому из вариантов осуществления 281-302, в котором выход стехиометрического процесса соединения формулы (III) составляет не менее примерно 65%.

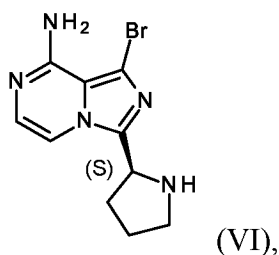
[00539] Вариант осуществления 305. Способ по любому из вариантов осуществления 281-302, в котором выход стехиометрического процесса соединения формулы (III) составляет не менее примерно 80%.

[00540] Вариант осуществления 306. Способ варианта осуществления 1, где соединение формулы (VII) или его соль получают способом, включающим:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (V):



или его соли, с соединением, соответствующим структурной формуле (VI):



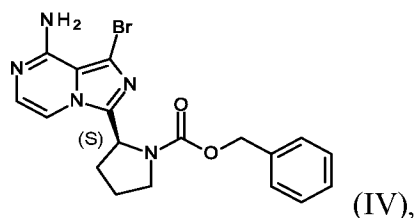
или его солью в присутствии основания и палладиевого катализатора в реакционной среде, содержащей воду и органический растворитель, с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VII) или его соль;

уменьшение содержания воды в реакционной смеси с получением практически безводной смеси, содержащей соединение формулы (VII) или его соль; и

выделение соединения формулы (VII) или его соли из практически безводной смеси.

[00541] Вариант осуществления 307. Способ варианта осуществления 306, где соединение формулы (VI) или его соль получают способом, включающим:

осуществление контактирования соединения Формулы (IV),



или его соли с кислотной средой в условиях, пригодных для снятия защиты с соединения формулы (IV) или его соли и получения реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VI) или его соль и бензилгалогенидный побочный продукт;

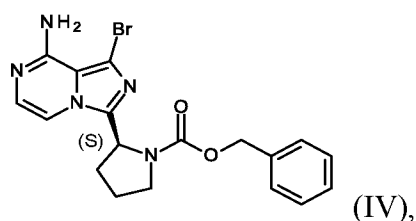
выделение соединения формулы (VI) или его соли из реакционной смеси в условиях, пригодных для того, чтобы по существу избежать образования аминальной примеси.

[00542] Вариант осуществления 308. Способ варианта осуществления 306, в котором соединение формулы (V) или его соль получают способом, включающим: осуществление контактирования 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли с тионилхлоридом и катализатором в реакционной среде, содержащей органический растворитель, с получением промежуточного ацилхлоридного соединения, а затем осуществляют его контактирование *in situ* с 2-аминопиридином с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (V) или его соль.

[00543] Вариант осуществления 309. Способ варианта осуществления 306, в котором:

соединение формулы (VI) или его соль получают способом, включающим:

осуществление контактирования соединения формулы (IV):



или его соли с кислотной средой в условиях, пригодных для снятия защиты с соединения формулы (IV) или его соли и получения реакционной смеси, содержащей соединение, соответствующее структурной формуле (VI), или его соль и бензилгалогенидный побочный продукт; и

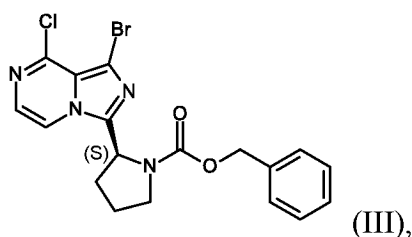
выделение соединения формулы (VI) или его соли из реакционной смеси в

условиях, пригодных для того, чтобы по существу избежать образования аминальной примеси; и

соединение формулы (V) или его соль получают способом, включающим: осуществление контактирования 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли с тионилхлоридом и катализатором в реакционной среде, содержащей органический растворитель, с получением ацилхлоридного соединения, а затем осуществляют его контактирование *in situ* с 2-аминопиридином с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (V) или его соль.

[00544] Вариант осуществления 310. Способ по любому из вариантов осуществления 306-309, в котором соединение формулы (IV) или его соль представляет собой сульфатную соль; и сульфатную соль получают способом, включающим:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (III):



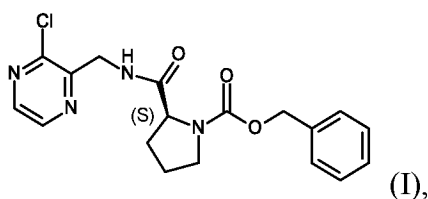
или его соли с аминирующим реагентом в реакционной среде с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (IV);

получение сульфатной соли соединения формулы (IV); и

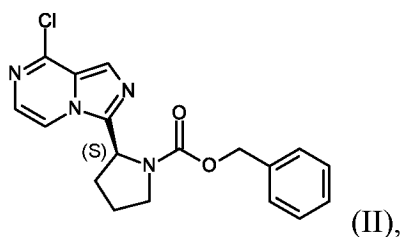
выделение сульфатной соли.

[00545] Вариант осуществления 311. Способ варианта осуществления 310, в котором соединение формулы (III) или его соль получают способом, включающим:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (I):



или его соли с циклизующим агентом в присутствии катализатора в реакционной среде с получением соединения формулы (II):

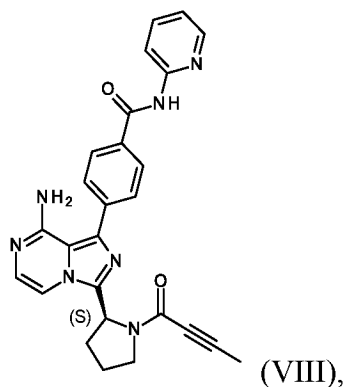


или его соли; и

бромирование соединения формулы (II) или его соли бромлирующим реагентом с получением соединения, соответствующего структурной формуле (III), или его соли;

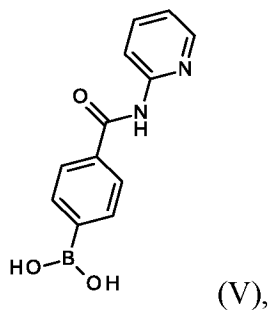
при этом температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования регулируют таким образом, чтобы поддерживать хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли не ниже примерно 80%.

[00546] Вариант осуществления 312. Способ получения соединения, соответствующего структурной формуле (VIII):

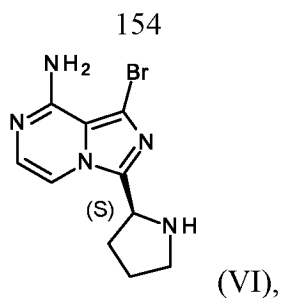


или его соли, причем способ включает:

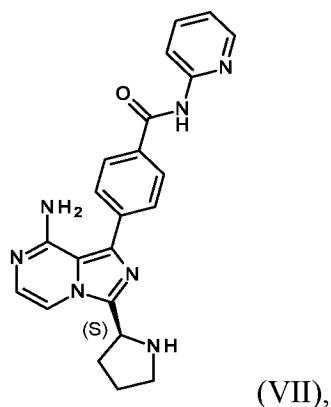
осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (V):



или его соли, с соединением, соответствующим структурной формуле (VI):



или его соль в присутствии основания и палладиевого катализатора в водной реакционной среде, содержащей органический растворитель, с получением реакционной смеси, содержащей соединение, соответствующее формуле (VII):



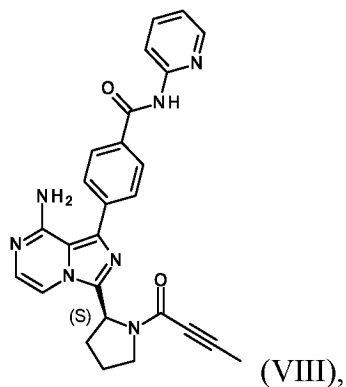
или его соль;

уменьшение содержания воды в реакционной смеси с получением практически безводной смеси, содержащей соединение формулы (VII) или его соль;

выделение соединения формулы (VII) или его соли из практически безводной смеси; и

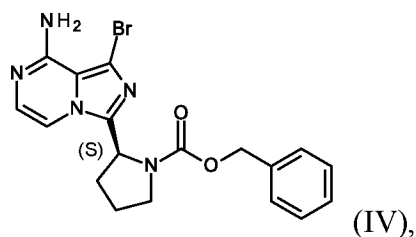
превращение соединения формулы (VII) или его соли в соединение формулы (VIII).

[00547] Вариант осуществления 313. Способ получения соединения, соответствующего структурной формуле (VIII):

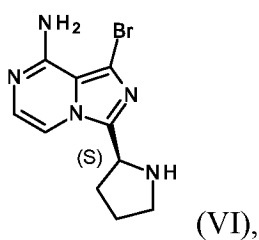


или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (IV):



или его соль, с кислотной средой в условиях, пригодных для снятия защиты соединения формулы (IV) и получения реакционной смеси, содержащей соединение, соответствующее структурной формуле (VI):

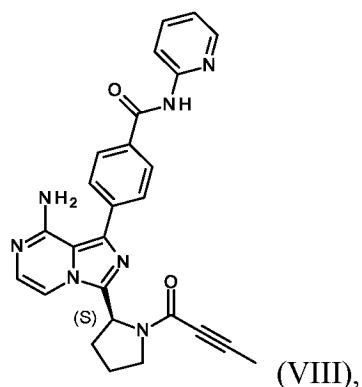


или его соль и бензилгалогенидный побочный продукт;

выделение соединения формулы (VI) или его соли из реакционной смеси в условиях, пригодных для того, чтобы по существу избежать образования аминальной примеси; и

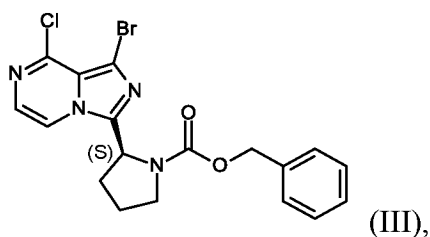
превращение соединения формулы (VI) или его соли в соединение формулы (VIII) или его соль.

[00548] Вариант осуществления 314. Способ получения соединения, соответствующего структурной формуле (VIII):

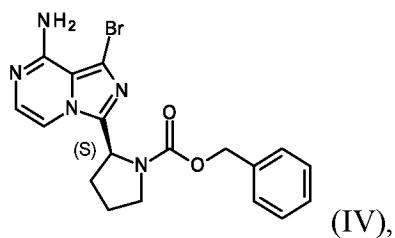


или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (III):



или его соли с аминирующим реагентом в реакционной среде с получением реакционной смеси, содержащей соединение, соответствующее структурной формуле (IV):

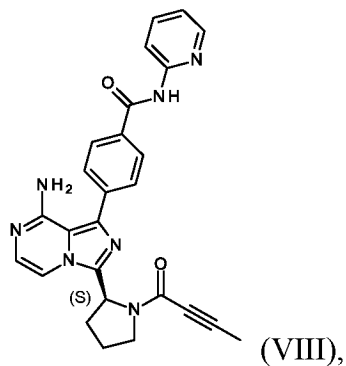


получение сульфатной соли соединения формулы (IV);

выделение сульфатной соли; и

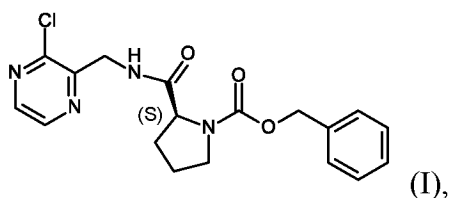
превращение сульфатной соли в соединение формулы (VIII) или его соль.

[00549] Вариант осуществления 315. Способ получения соединения, соответствующего структурной формуле (VIII):

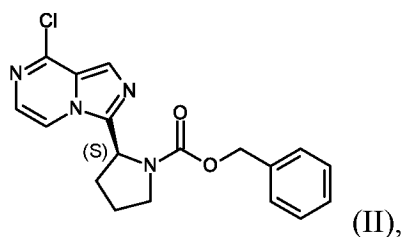


или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (I):

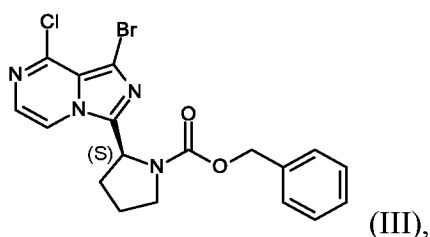


или его соли с циклизующим агентом в присутствии катализатора в реакционной среде с получением соединения формулы (II):



или его соли;

бромирование соединения формулы (II) или его соли бромлирующим реагентом с получением соединения, соответствующего структурной формуле (III):



или его соли; и

превращение соединения формулы (III) или его соли в соединение формулы (VIII) или его соль;

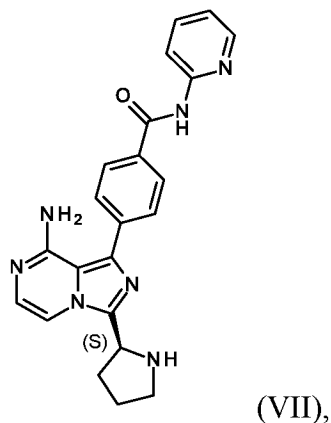
при этом температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования регулируют таким образом, чтобы поддерживать хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли не ниже примерно 80%.

* * * * *

[00550] Все приведенные выше ссылки (патентные и непатентные) включены в данную патентную заявку посредством ссылки. Обсуждение этих ссылок предназначено всего лишь для обобщения утверждений, сделанных их авторами. Не делается никаких допущений, что какая-либо ссылка (или часть любой ссылки) относится к известному уровню техники (или вообще известному уровню техники). Заявители оставляют за собой право оспорить точность и актуальность цитируемых ссылок.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма соединения, соответствующего структурной формуле (VII):



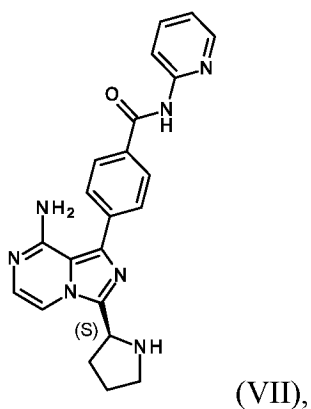
где кристаллическая форма характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции в режиме отражения, выбранной из:

картины порошковой дифракции рентгеновских лучей на отражение, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из $9,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $14,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, и $19,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, и

картины порошковой дифракции рентгеновских лучей на отражение, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из $7,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, и $21,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

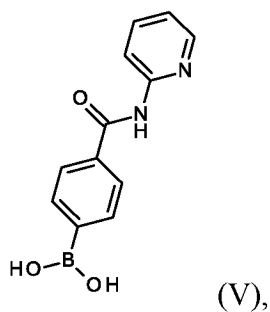
2. Кристаллическая форма по п. 1, где кристаллическая форма характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции в режиме отражения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из $9,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $14,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, и $19,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$

3. Способ получения соединения, соответствующего структурной формуле (VII):

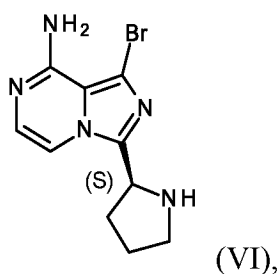


или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (V):



или его соли, с соединением, соответствующим структурной формуле (VI):



или его солью в присутствии основания и палладиевого катализатора в водной реакционной среде, содержащей органический растворитель, с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VII) или его соль;

уменьшение содержания воды в реакционной смеси с получением практически безводной смеси, содержащей соединение формулы (VII) или его соль; и

выделение соединения формулы (VII) или его соли из практически безводной смеси.

4. Способ по п. 3, где стадия выделения включает фильтрацию практически

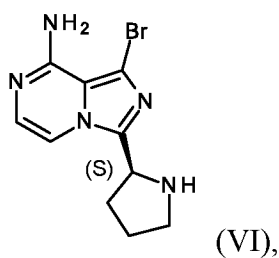
безводной смеси.

5. Способ по п. 3 или 4, где водная реакционная среда дополнительно содержит галогенид щелочного металла.

6. Способ по любому из пп. 3-5, где стадия уменьшения включает:
разделение реакционной смеси на водную отбрасываемую фазу и органическую фазу, содержащую соединение формулы (VII);
промывку органической фазы водой;
обработку органической фазы поглотителем на основе диоксида кремния;
удаление поглотителя на основе диоксида кремния из органической фазы;
промывку органической фазы водным соляным раствором; и
отгонку органической фазы в условиях, пригодных для уменьшения содержания воды в органической фазе.

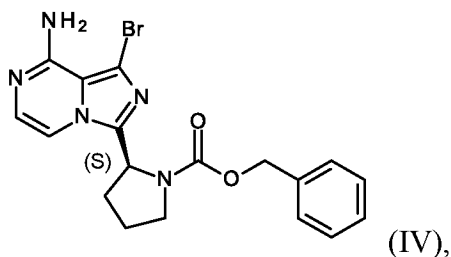
7. Способ по любому из пп. 3-6, где содержание воды в практически безводной смеси составляет менее примерно 5 масс. %.

8. Способ получения соединения, соответствующего структурной формуле (VI):



или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения формулы (IV):



или его соли с кислотной средой в условиях, пригодных для снятия защиты с соединения

формулы (IV) и получения реакционной смеси, содержащей соединение формулы (VI) или его соль и бензилгалогенидный побочный продукт;

удаление по меньшей мере части бензилгалогенидного побочного продукта из реакционной смеси; и

выделение соединения формулы (VI) или его соли из реакционной смеси в условиях, пригодных для того, чтобы по существу избежать образования аминальной примеси.

9. Способ по п. 8, где стадия выделения включает:

удаление по меньшей мере части бензилгалогенидного побочного продукта из реакционной смеси;

повышение pH полученной реакционной смеси до основного pH с получением основной реакционной среды, содержащей соединение формулы (VI) или его соль; и

выделение соединения формулы (VI) или его соли из основной реакционной смеси.

10. Способ по п. 8, где стадия выделения включает:

экстрагирование по меньшей мере части бензилгалогенидного побочного продукта из реакционной смеси в отбрасываемую органическую фазу;

повышение pH полученной реакционной смеси до основного pH с получением основной реакционной среды, содержащей соединение формулы (VI) или его соль;

экстрагирование соединения формулы (VI) или его соли из основной реакционной среды в органическую продуктовую фазу; и

выделение соединения формулы (VI) или его соли из органической продуктовой фазы.

11. Способ по п. 8, где стадия выделения включает:

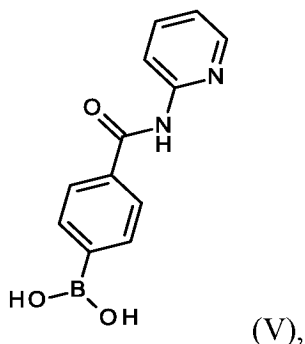
избирательное экстрагирование по меньшей мере части бензилгалогенидного побочного продукта из реакционной смеси в отбрасываемую органическую фазу по отношению к соединению формулы (VI);

повышение pH полученной реакционной смеси до pH выше примерно 7,0 с получением основной реакционной смеси;

избирательное экстрагирование по меньшей мере части соединения формулы (VI) из основной реакционной смеси в органическую продуктовую фазу; и

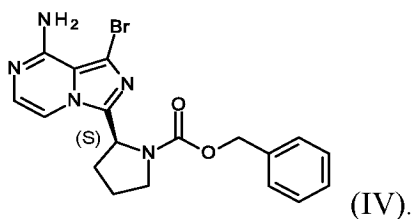
перегонку продуктовой органической фазы в условиях, пригодных для уменьшения содержания воды в продуктовой органической фазе с получением перегнанной органической фазы, содержащей соединение формулы (VI).

12. Способ получения соединения, соответствующего структурной формуле (V):



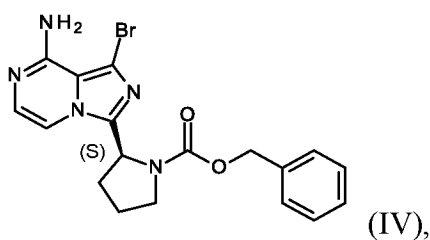
или его соли, где способ включает осуществление контактирования 4-карбоксифенилбороновой кислоты или ее соли с тионилхлоридом и катализатором в реакционной среде, содержащей органический растворитель, с получением промежуточного ацилхлоридного соединения, а затем осуществляют его контактирование *in situ* с 2-аминопиридином с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (V) или его соль.

13. Кристаллическая сульфатная соль соединения, соответствующего структурной формуле (IV):



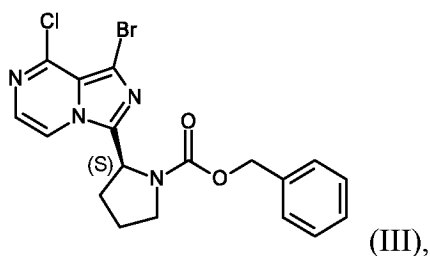
14. Кристаллическая сульфатная соль по п. 13, где кристаллическая сульфатная соль характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции в режиме отражения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из $7,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $10,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, и $13,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

15. Способ получения сульфатной соли соединения, соответствующего структурной формуле (IV):



где способ включает:

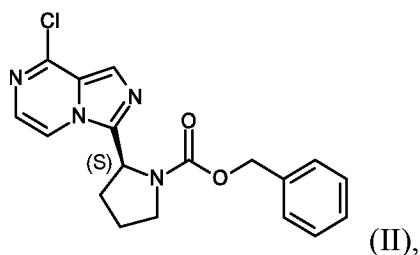
осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (III):



или его соли с аминирующим реагентом в реакционной среде с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (IV);

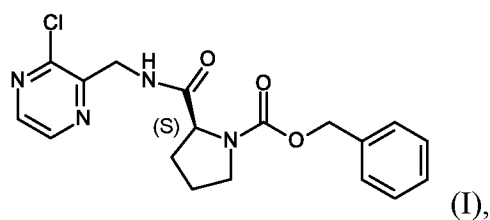
получение сульфатной соли соединения формулы (IV); и
выделение сульфатной соли.

16. Способ получения соединения, соответствующего структурной формуле (II):



или его соли, причем способ включает:

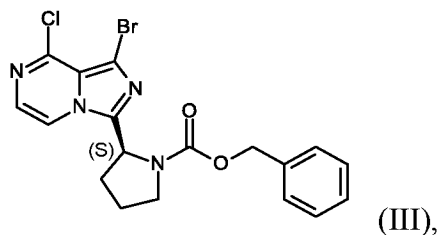
осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (I):



или его соли с циклизующим агентом в присутствии катализатора в реакционной среде с получением соединения формулы (II) или его соли;

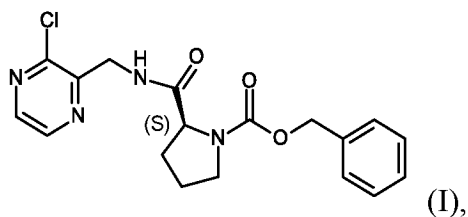
при этом температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования регулируют таким образом, чтобы поддерживать хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли не ниже примерно 80%.

17. Способ получения соединения, соответствующего структурной формуле (III):

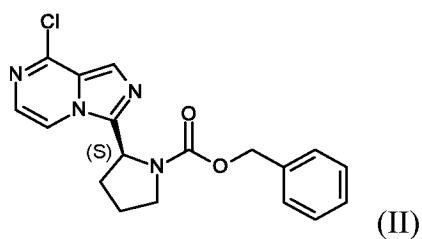


или его соли, причем способ включает:

осуществление контактирования соединения, соответствующего структурной формуле (I):

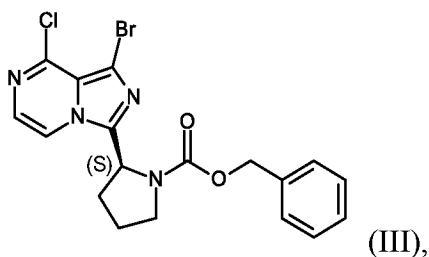


или его соли с циклизующим агентом в присутствии катализатора в реакционной среде с получением соединения формулы (II):



или его соли; и

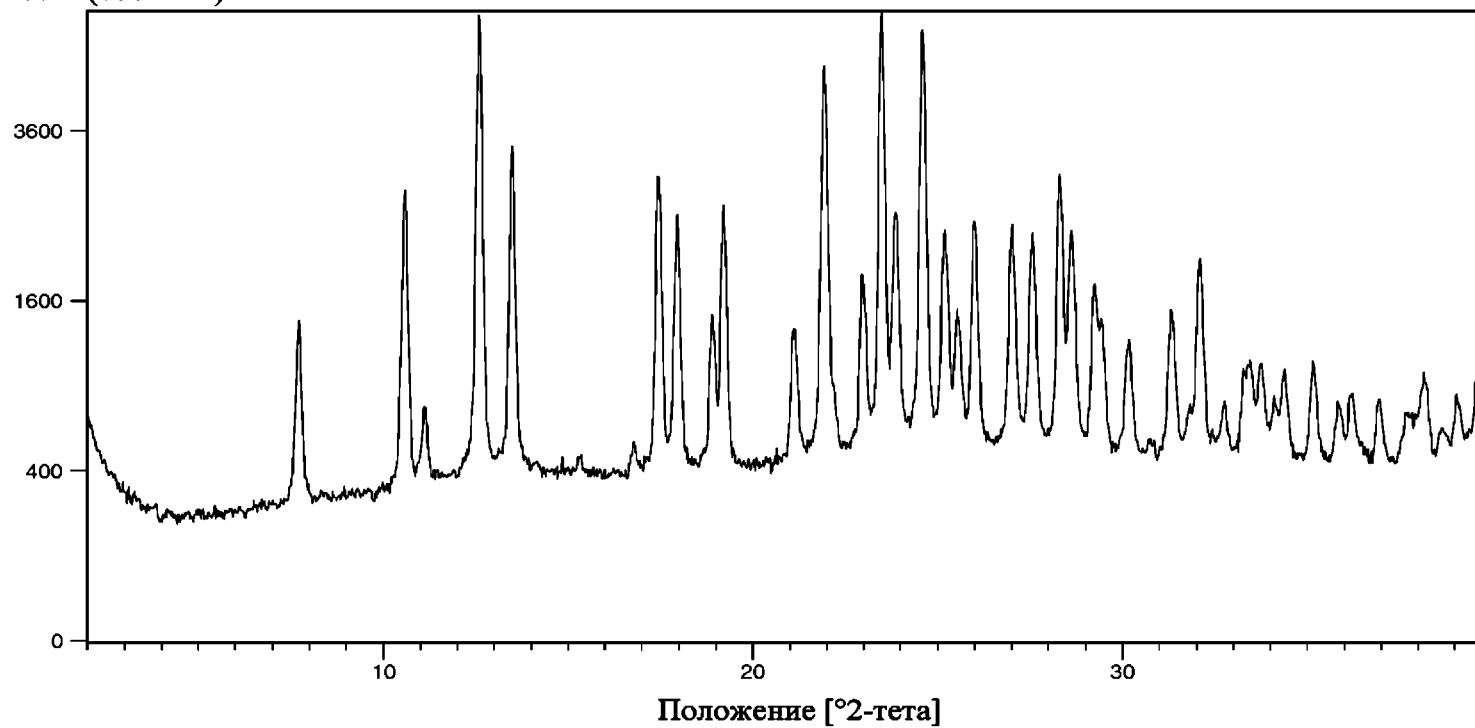
бромирование соединения формулы (II) или его соли бромлирующим реагентом с получением соединения, соответствующего структурной формуле (III):



или его соли;

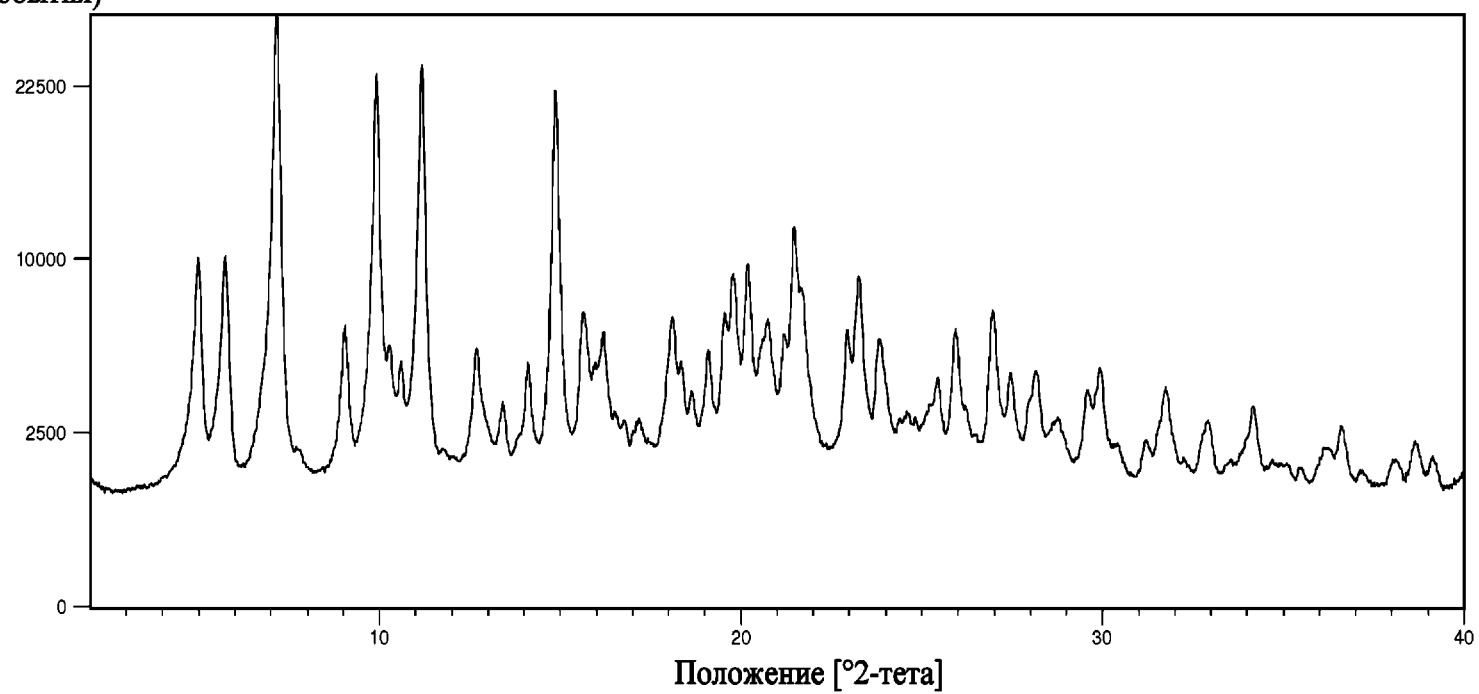
при этом температуру реакционной среды в ходе стадии контактирования регулируют таким образом, чтобы поддерживать хиральную чистоту соединения формулы (II) или его соли не ниже примерно 80%.

Интенсивность (события)

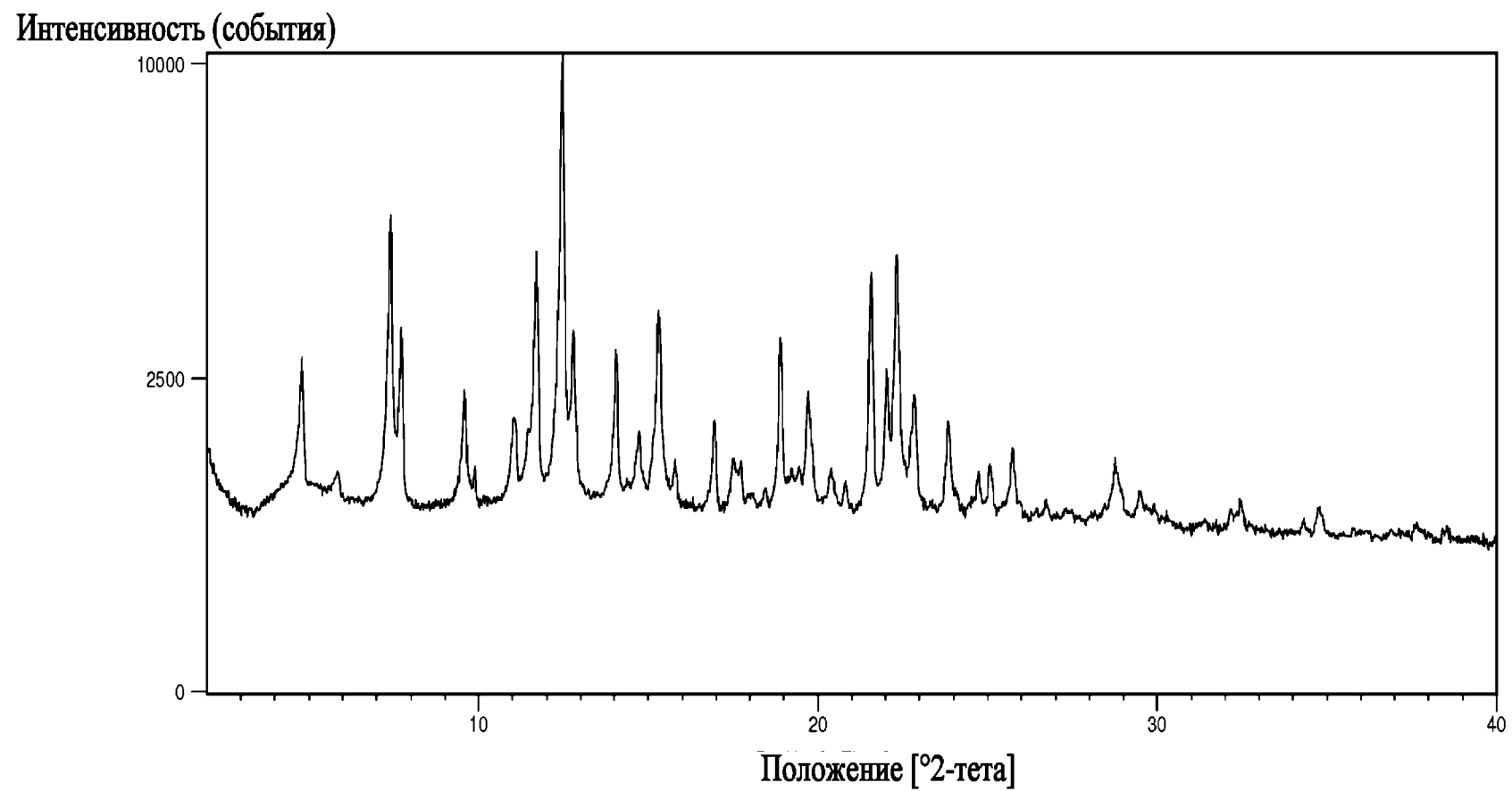


Фиг. 1: Сульфатная соль (2/3) соединения (IV)

Интенсивность (события)

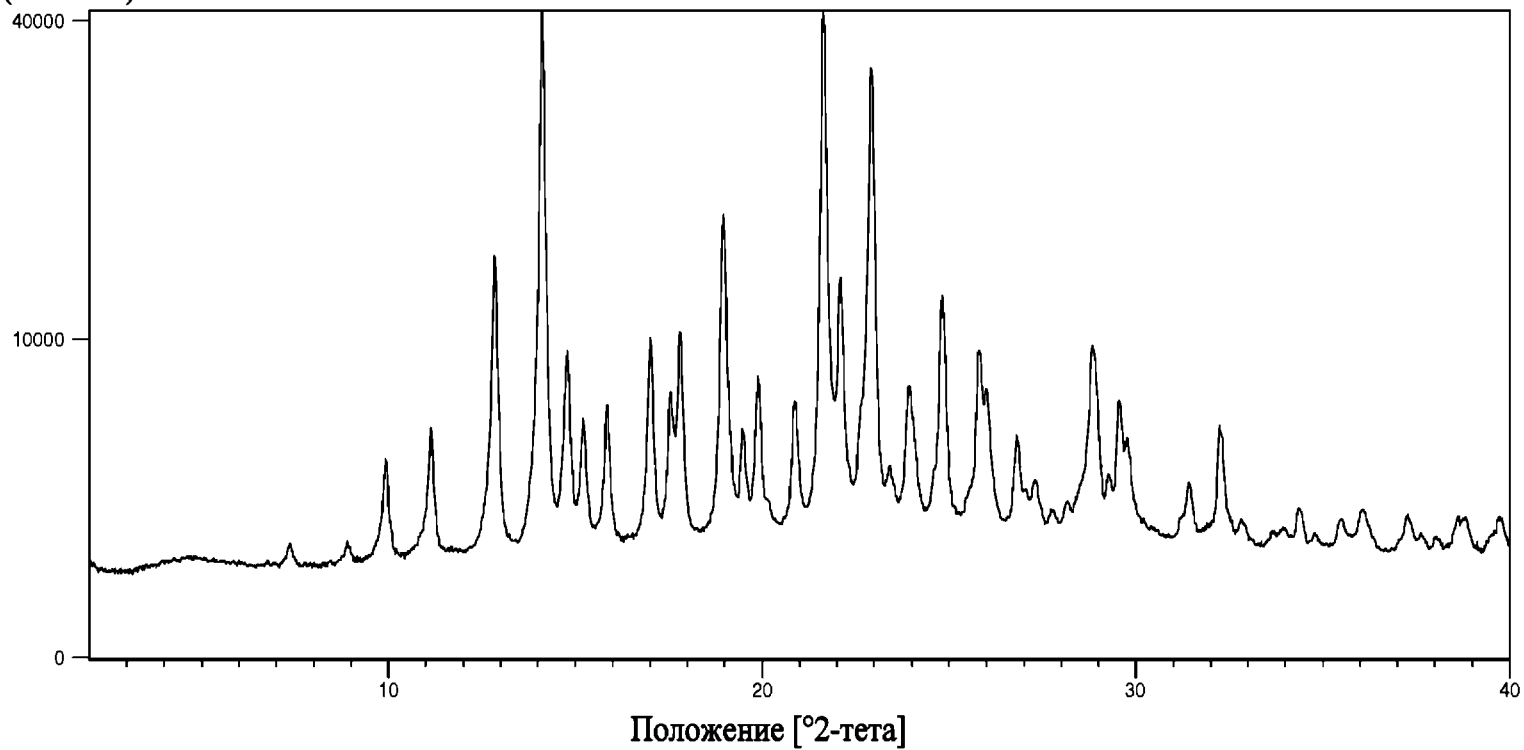


Фиг. 2: 2-ой тип кристаллической формы соединения (VII)



Фиг. 3: 3-ий тип кристаллической формы соединения (VII)

Интенсивность (события)



Фиг. 4: Форма С кристаллической формы соединения (VII)