

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046293

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.22

(51) Int. Cl. C07D 217/24 (2006.01)

(21) Номер заявки
202190170

(22) Дата подачи заявки
2019.07.23

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРА БРОМОДОМЕНА

(31) 62/702,085

(32) 2018.07.23

(33) US

(43) 2021.08.13

(86) PCT/US2019/042914

(87) WO 2020/023438 2020.01.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕЛДЖЕН КВОНТИСЕЛ РИСЁРЧ,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Трэверс Джон Фицджеральд, Йонг
Келвин Хин-Йеонг, Ферретти Антонио
Кристиан, Алите Хекла (US), Моузли
Джонатан, Руда Антонио Мария (GB),
Праймер Дэвид (US), Филп Стивен
(GB)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Лыу Т.Н., Костюшенкова М.Ю. (RU)

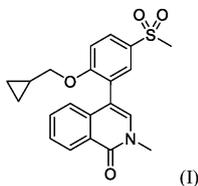
(56) US-A1-2015111885
WO-A1-2016172618
LENNOX, ALISTER, J.J.LLOYD-JONES,
GUY C.: CHEM. SOC. REV., vol. 43, 2014, page 412,
XP002796223, cited in the application chapters 6 and 8
US-A1-2004092754
US-A1-2014296239
US-A-4287085
WO-A2-2010102154
EP-A1-1652842

Thomas Oberhauser ET AL. "A New
Bromination Method for Phenols and Anisoles:
NBS/HBF(4).Et(2)0 in CH(3)CN", The Journal of
organic chemistry, 27 June 1997 (1997-06-27),
page 4504, XP55680086, United States, Retrieved
from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/
pdf/10.1021/jo9622993, cited in the application, the
whole document

DATABASE REaxys [Online] Elsevier; 1
January 1886 (1886-01-01), Allain Le Canu:
"Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'
Academie des Sciences, 103, 385", XP002798484,
Database accession no. Rx-ID 271109, abstract

PEI ZHONGHUA ET AL. "DISCOVERY,
STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP, AND
PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF (5-
SUBSTITUTED-PYRROLIDINYL)-2-
CARBONYL)-2-CYANOPYRROLIDINES AS
POTENT DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV
INHIBITORS", JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY,
US, vol. 49, no. 12, 1 January 2006 (2006-01-01),
pages 3520-3535, XP008076338, ISSN: 0022-2623,
DOI: 10.1021/JM051283E scheme 4, step vi; page
3521, right-hand column; compound 36b

(57) Изобретение относится к способу получения ингибитора бромодомена, Соединения 1, позволяющему получить его в промышленных масштабах с высоким выходом и чистотой.



B1

046293

046293 B1

Перекрестная ссылка на связанную заявку

По этой заявке испрашивается приоритет в соответствии с 35 U.S.C. § 119(e) по Предварительной Заявке США 62/702,085, поданной 23 июля 2018 года, все содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

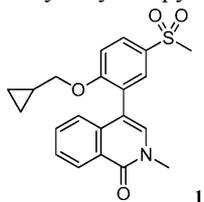
Область техники

Настоящее изобретение относится к способам получения фармацевтических композиций и, в частности, к процессам синтеза и очистки ингибитора бромодомена, полезного для лечения рака.

Уровень техники

Белки бромодомена (BRD) являются важным классом белков-считывателей гистонов, которые распознают ацетилированные остатки лизина (KAc) на хвостах гистонов и направляют транскрипционные комплексы для включения генов. Среди восьми семейств BRD было обнаружено, что белки BRD и BET (бромодомена и экстра-терминальный) пригодны для обнаружения лекарственных средств. Химическое ингибирование белков BET оказывает широкий спектр желаемых биологических эффектов, таких как противоопухолевые, противовоспалительные и мужские контрацептивные свойства. В Патенте США No. 9,034,900 раскрываются серии ингибиторов бромодомена с наномолярной аффинностью к белкам BET. Открытие этих мощных, селективных и проникаемых ингибиторов для белков бромодомена BET стимулировало исследовательскую деятельность в различных терапевтических областях, особенно в онкологии. Было начато несколько клинических исследований для низкомолекулярных ингибиторов белков бромодомена BET в отношении рака. В частности, ингибитор бромодомена 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он, раскрытый в Патенте США No. 9,034,900, находится на клиническом испытании для лечения распространенных солидных опухолей и рецидивирующих/рефрактерных неходжкинских лимфом (NCT03220347).

4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он, именуемый в настоящем документе Соединением 1, имеет следующую структуру:



Путь синтеза и процесс очистки ингибиторов бромодомена, раскрытые в Патенте США No. 9,034,900, требуют многократных очисток промежуточных продуктов и конечного соединения с помощью колоночной хроматографии на силикагеле или препаративной ВЭЖХ и, таким образом, имеют общий скромный выход и нечистый конечный продукт. Для того чтобы реализовать медицинские преимущества ингибитора бромодомена для лечения рака, промышленность нуждается в масштабируемом и надежном процессе очистки для получения ингибиторов бромодомена. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность.

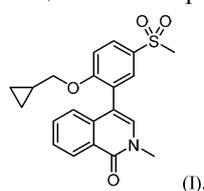
Сущность изобретения

Описанное в настоящем документе изобретение относится к усовершенствованному процессу получения ингибиторов бромодомена в промышленных масштабах. Другим объектом изобретения является обеспечение подходящего способа очистки для получения конечного продукта.

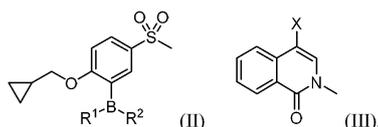
Настоящие варианты выполнения изобретения относятся к процессам синтеза и очистки ингибитора бромодомена, соединения 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-она ("Соединения 1"), который включает его кристаллические формы, аморфные формы, сольваты и гидраты; а также фармацевтическим композициям, включающим это соединение.

Определенные варианты выполнения изобретения относятся к химическим путям синтеза Соединения 1, в которых не требуется колоночная хроматография и которые поддаются крупномасштабному синтезу. Общая синтетическая последовательность и промежуточные продукты не изменяются по отношению к описанному в Патенте США № 9,034,900, но многие реагенты, процедуры и методики выделения модифицируются и совершенствуются для надлежащей производственной практики (GMP) производства килограммов Соединения 1.

В одном варианте выполнения изобретение относится к процессу получения соединения формулы I, его гидрата, сольвата, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли:



где процесс включает осуществление реакции сочетания соединения формулы II с соединением формулы III для получения соединения формулы I;



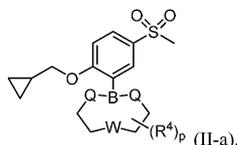
где:

X представляет собой Cl, Br или I; и

R^1 и R^2 каждый независимо выбирается из H, OH, необязательно замещенного C_1 - C_8 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_8 алкокси, необязательно замещенного C_1 - C_5 алкенила, необязательно замещенного C_1 - C_5 алкинила, необязательно замещенного 4-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-10-членного арила или необязательно замещенного 4-7-членного циклоалкила; или R^1 , R^2 и бор, к которому они присоединены, вместе образуют необязательно замещенное 5-10-членное кольцо, содержащее углерод и от 0 до 5 гетероатомов.

В других аспектах этого способа (i) X представляет собой Br; и/или (ii) R^1 , R^2 и бор, к которому они присоединены, вместе образуют необязательно замещенное 5-10-членное кольцо, содержащее углерод и от 0 до 5 гетероатомов, выбранных из O и N. Кроме того, в еще другом аспекте способов по изобретению R^1 , R^2 и бор, к которому они присоединены, вместе образуют необязательно замещенное 5-10-членное кольцо, в котором два атома кольца, непосредственно присоединенные к бору, являются кислородами. В другом аспекте способов необязательно замещенное 5-10-членное кольцо, содержащее бор, содержит от 1 до 3 атомов азота. Кроме того, необязательно замещенное кольцо, содержащее бор, может быть 8-членным кольцом.

В другом варианте выполнения изобретения соединение формулы II имеет формулу II-a:



где:

каждый Q независимо выбирается из -O-, -NH-, -N(R^5)- или необязательно замещенного метилена;

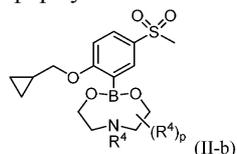
W представляет собой -O-, -NH- или -N(R^5)-;

каждый R^4 независимо выбирается из H, OH, CN, необязательно замещенного амина, -C(O) R^5 , -COOR 5 , -C(O)N(R^5) $_2$, -SO $_2$ R 5 , необязательно замещенного C_1 - C_5 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_5 алкенила, необязательно замещенного C_1 - C_5 алкинила, необязательно замещенного 4-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-10-членного арила или необязательно замещенного 4-7-членного циклоалкила;

каждый R^5 независимо выбирается из H, необязательно замещенного C_1 - C_5 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_5 алкенила, необязательно замещенного C_1 - C_5 алкинила, необязательно замещенного 4-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-10-членного арила или необязательно замещенного 4-7-членного циклоалкила; и

p представляет собой от 0 до 4.

В качестве альтернативы соединение формулы II имеет следующую формулу II-b:



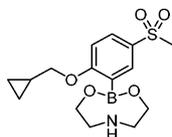
где:

каждый R^4 независимо выбирается из H, OH, CN, необязательно замещенного амина, -C(O) R^5 , -COOR 5 , -C(O)N(R^5) $_2$, -SO $_2$ R 5 , необязательно замещенного C_1 - C_5 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_5 алкенила, необязательно замещенного C_1 - C_5 алкинила, необязательно замещенного 4-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-10-членного арила или необязательно замещенного 4-7-членного циклоалкила;

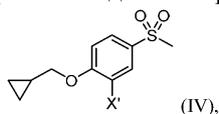
каждый R^5 независимо выбирается из H, необязательно замещенного C_1 - C_5 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_5 алкенила, необязательно замещенного C_1 - C_5 алкинила, необязательно замещенного 4-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-10-членного арила или необязательно замещенного 4-7-членного циклоалкила; и

p представляет собой от 0 до 4.

В одном варианте выполнения изобретения соединение формулы II представляет собой:

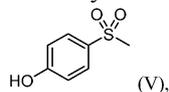


Соединение формулы II может быть образовано путем контактирования соединения формулы IV с бис(пинаколато)дибором (B_2pin_2), палладиевым катализатором, и диэтаноломином (DEA) (DEA добавляется после завершения первой реакции), причем соединение формулы IV имеет следующую структуру:

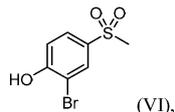


где X' представляет собой Cl, Br или I.

Далее, соединение формулы IV может быть получено монобромированием соединения формулы V:



с получением соединения формулы VI:



и О-алкилированием соединения формулы VI с получением соединения формулы IV, где X' представляет собой Br. Монобромирование может превалировать над дибромированием соединения формулы V в соотношении около 95:5 или более. В другом аспекте монобромирование может превалировать над дибромированием соединения формулы V в соотношении около 99:1 или более.

В другом аспекте изобретения описанные в настоящем документе способы дополнительно включают кристаллизацию соединения формулы I из смеси муравьиной кислоты и воды. Кристаллизованное соединение формулы I может иметь порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XRPD) со следующими характеристиками:

Таблица 1

No.	Поз. [2θ]	межатомное расстояние [Å]	Отн. Интенс. [%]
1	7,807098	11,32447	13,16
2	8,691139	10,17446	15,67
3	8,944468	9,88685	40,82
4	11,47771	7,70979	20,22
5	13,75333	6,43883	19,45
6	15,27651	5,80009	8,04
7	15,69109	5,64776	64,51
8	15,99297	5,54183	66,46
9	16,27756	5,44557	7,77
10	16,89633	5,24752	43,12
11	17,50072	5,06763	36,25
12	17,96524	4,93763	88,03
13	19,20236	4,62223	11,22
14	19,70334	4,50582	15,85
15	20,50266	4,33193	20,82
16	21,13626	4,20348	38,66
17	21,89583	4,05935	81,05
18	22,10196	4,02195	61,36
19	22,57031	3,93954	13,52
20	22,97552	3,87097	16,48
21	23,32722	3,8134	25,65
22	23,5865	3,77206	13,16
23	24,44054	3,64216	100

24	25,17524	3,53751	6,64
25	25,60385	3,47925	14,72
26	26,41086	3,37474	9,88
27	27,71849	3,21844	12,35
28	28,72787	3,10761	4,64
29	29,60304	3,0177	3,73
30	31,95225	2,801	2,61
31	32,84832	2,72661	5,47
32	33,83981	2,64895	2,15
33	34,39729	2,60729	2,3
34	35,02682	2,56186	3,75
35	35,70021	2,51506	2,55
36	37,16499	2,41923	2,11
37	38,06795	2,3639	8,22
38	38,94192	2,31284	1,09

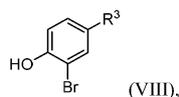
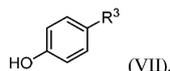
В одном варианте выполнения изобретения способы или процессы, описанные в настоящем документе, приводят к соединению формулы I, имеющему чистоту по меньшей мере около 90%, около 95% или около 99%.

Описанное изобретение относится к соединениям формулы I, их гидрату, сольвату, пролекарству или фармацевтически приемлемой соли, полученным любым из описанных в настоящем документе процессов.

В одном аспекте изобретение относится к процессу монобромирования соединения формулы VII, где процесс включает монобромирование соединения формулы VII с получением соединения формулы VIII.

В настоящем документе описаны два процесса получения соединения формулы VIII: Процесс 1 (метиленхлоридный процесс) основан на дифференциальной растворимости этого конкретного соединения. Процесс 2 (процесс TFA) основан на химии растворов; последний процесс может обеспечить лучший контроль над более широким спектром субстратов, хотя оба процесса обеспечивают подходящие соединения.

Таким образом, метиленхлоридная процедура может не работать для любой мета-направляющей группы, кроме SO₂Me (галогены являются электроотводящими группами (EWG), поскольку этот процесс основан на специфических физических свойствах для контроля бромирования (монобромид кристаллизуется). Однако процедура MeCN/TFA должна быть более общей для любой мета-направляющей EWG Соединения формулы VII и формулы VIII имеют следующие структуры:



где:

R³ выбирается из группы, состоящей из SO₂R⁴, NO₂, CN, SO₃H, CHO, C(O)R⁴, COOR⁴, CO₂H, C(O)N(R⁴)₂ и C(O)NH₂;

R⁴ представляет собой H, необязательно замещенный C₁-C₈ алкил, необязательно замещенный C₁-C₈ циклоалкил, необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный 6-10-членный арил и необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил; и

где соединение формулы VIII имеет чистоту более чем около 99% по массе. В одном аспекте этого способа или процесса соединения формулы VIII промывают водой при температуре между около 18°C и 23°C. В другом аспекте способ или процесс дополнительно включает подвергание промытого соединения формулы VIII сушке при температуре от около 23°C до около 85°C. Кроме того, соединение формулы VIII может быть промыто ацетонитрилом (MeCN) перед промывкой водой.

Как вышеприведенное краткое изложение, так и следующее краткое описание чертежей и подробное описание приведены в качестве образца и пояснения. Они предназначены для предоставления более подробной информации, но не должны толковаться как ограничивающие. Другие объекты, преимущества и новые особенности будут с легкостью очевидны для специалистов в данной области техники из последующего подробного описания.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показан процесс для процесса масштабного синтеза промежуточного продукта 5 из коммерчески доступного соединения.

На фиг. 2 показан процесс для процесса масштабного синтеза промежуточного продукта 6 из промежуточного продукта 5.

На фиг. 3 показан процесс для процесса масштабного синтеза перекрестно-сочетаемого партнера 2 из промежуточного продукта 6.

На фиг. 4А и 4В показан процесс для процесса масштабного синтеза промежуточного продукта 3 из коммерчески доступного соединения.

На фиг. 5 показан процесс для процесса масштабного синтеза целевого соединения 1 путем реакции сочетания перекрестно-сочетаемых партнеров 2 и 3.

На фиг. 6 показан процесс для процесса масштабной очистки 1.

На фиг. 7 показана кривая растворимости 1.

На фиг. 8 показана первая схема интерконверсии полиморфа в процессе очистки для 1.

На фиг. 9 показана вторая схема интерконверсии полиморфа в процессе очистки для 1.

На фиг. 10А и В показана тепловая карта, суммирующая характеристики катализатора (Фиг. 10А), где выходы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для этого диапазона скрининга составляют от <5% вплоть до ~85%. Более крупные круги указывают на более высокий выход. Более светлые круги указывают на более высокую чистоту. На фиг. 10В показана тепловая карта с выходами ВЭЖХ в диапазоне ~50-95%. Более крупные темные круги указывают на более высокий выход.

На фиг. 11 показан ¹H ЯМР для Соединения 1 (СС-90010). Растворитель: d6DMSO.

На фиг. 12 показана микроскопия Соединения 1 (СС-90010) Формы I.

На фиг. 13 показана XRPD Соединения 1 (СС-90010) Формы I.

На фиг. 14 показана XRPD Формы I СС-90010 после размола (предпочтительная ориентация).

На фиг. 15 показана DSC Соединения 1 (СС-90010) Формы I.

На фиг. 16 показана микроскопия Соединения 1 (СС-90010) (Метастабильной) Формы 4.

На фиг. 17 показана XRPD Соединения 1 (СС-90010) (Метастабильной) Формы 4.

На фиг. 18 показана DSC Соединения 1 (СС-90010) (Метастабильной) Формы 4.

На фиг. 19 показана микроскопия Соединения 1 (СС-90010) (Метастабильной) Формы 5.

На фиг. 20 показана XRPD Соединения 1 (СС-90010) (Метастабильной) Формы 5.

На фиг. 21 показана DSC Соединения 1 (СС-90010) (Метастабильной) Формы 5.

На фиг. 22 показана конверсия Соединения 4 в Соединение 5: Влияние Серной Кислоты.

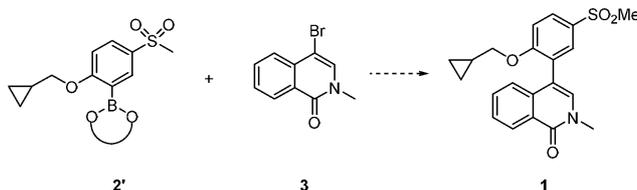
На фиг. 23 показана конверсия Соединения 5 и Соединения 5-a diBr: Нет H₂SO₄.

На фиг. 24 показан Профиль Реакции Соединения 4 в Соединение 5: Порционное Добавление NBS, Затравливание.

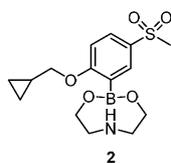
Подробное описание

I. Обзор

Настоящая заявка относится к разработке предпочтительного процесса или способа синтеза Соединения 1. В частности, в предпочтительном варианте выполнения изобретения способ может предусматривать синтез Соединения 1 в крупном или многокилограммовом масштабе. В другом предпочтительном варианте выполнения изобретения в способе синтеза не требуется препаративной хроматографии или сложных процедур очистки. В одном аспекте заключительная синтетическая стадия синтеза Соединения 1 включает реакцию перекрестного сочетания между боронатным сложным эфиром Соединения 2' и бромидом Соединения 3, как показано ниже.



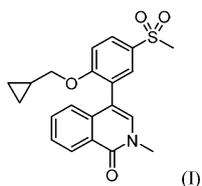
Существует проблема, что предыдущие попытки получить боронатные сложные эфиры, такие как Соединение 2', были встречены с трудностями, связанными со стабильностью продукта и масштабируемостью. В настоящем раскрытии изобретатели описывают решение этой проблемы с использованием боронатного сложного эфира Соединения 2, показанного ниже. Соединение 2 было получено в многокилограммовом масштабе, с высокой чистотой, без необходимости громоздких операций очистки и было успешно соединено с бромидом Соединения 3 с получением целевого Соединения 1 с высоким выходом и чистотой.



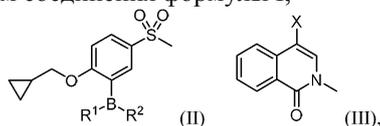
II. Синтез Соединения 1

В одном аспекте изобретение относится к процессу получения соединения формулы I, его гидрата,

сольвата, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли, в котором соединение формулы I имеет следующую структуру:



Процесс или способ предпочтительно включает реакцию сочетания соединения формулы II с соединением формулы III с получением соединения формулы I,



где:

X представляет собой Cl, Br или I; и

R^1 и R^2 каждый независимо выбирается из H, OH, необязательно замещенного C_1-C_8 алкила, необязательно замещенного C_1-C_8 алкокси, необязательно замещенного C_1-C_3 алкенила, необязательно замещенного C_1-C_5 алкинила, необязательно замещенного 4-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-10-членного арила или необязательно замещенного 4-7-членного циклоалкила; или R^1 , R^2 и бор, к которому они присоединены, вместе образуют необязательно замещенное 5-10-членное кольцо, содержащее углерод и от 0 до 5 гетероатомов.

В некоторых вариантах выполнения изобретения R^1 , R^2 и бор, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное кольцо, содержащее углерод и от 0 до 5 гетероатомов. В некоторых вариантах выполнения изобретения каждый гетероатом(ы) независимо выбирается из O и N.

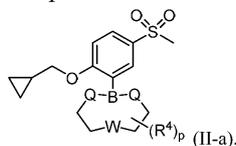
В некоторых вариантах выполнения изобретения R^1 , R^2 и бор, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-членное кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^1 , R^2 и бор, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 6-членное кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^1 , R^2 и бор, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 7-членное кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^1 , R^2 и бор, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 8-членное кольцо.

В некоторых вариантах выполнения изобретения R^1 , R^2 и бор, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 9-членное кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения R^1 , R^2 и бор, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-членное кольцо.

В некоторых вариантах выполнения изобретения R^1 , R^2 и бор, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное кольцо, содержащее (i) углерод и не содержащее гетероатомы; (ii) углерод и 1 гетероатом; (iii) углерод и 2 гетероатома; (iv) углерод и 3 гетероатома; (v) углерод и 4 гетероатома; или (vi) углерод и 5 гетероатомов.

В некоторых вариантах выполнения изобретения каждый гетероатом(ы) независимо выбирается из O, S, N или P.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы II имеет формулу II-a:



где:

каждый Q независимо выбирается из -O-, -NH- или -N(R^5)- или необязательно замещенного метилена;

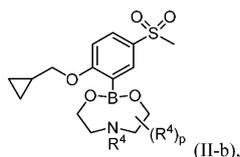
W представляет собой -O-, -NH- или -N(R^5)-;

каждый R^4 независимо выбирается из H, OH, CN, необязательно замещенного амина, -C(O) R^5 , -COOR 5 , -C(O)N(R^5) $_2$, -SO $_2$ R 5 , необязательно замещенного C_1-C_5 алкила, необязательно замещенного C_1-C_5 алкенила, необязательно замещенного C_1-C_5 алкинила, необязательно замещенного 4-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-10-членного арила или необязательно замещенного 4-7-членного циклоалкила;

каждый R^5 независимо выбирается из H, необязательно замещенного C_1-C_5 алкила, необязательно замещенного C_1-C_5 алкенила, необязательно замещенного C_1-C_5 алкинила, необязательно замещенного 4-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-10-членного арила или необязательно замещенного 4-7-членного циклоалкила; и

p представляет собой от 0 до 4.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы II имеет формулу II-b:



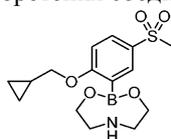
где:

каждый R^4 независимо выбирается из H, OH, CN, необязательно замещенного амина, $-C(O)R^5$, $-COOR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-SO_2R^5$, необязательно замещенного C_1-C_5 алкила, необязательно замещенного C_1-C_5 алкенила, необязательно замещенного C_1-C_5 алкинила, необязательно замещенного 4-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-10-членного арила или необязательно замещенного 4-7-членного циклоалкила;

каждый R^5 независимо выбирается из H, необязательно замещенного C_1-C_5 алкила, необязательно замещенного C_1-C_5 алкенила, необязательно замещенного C_1-C_5 алкинила, необязательно замещенного 4-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-10-членного арила или необязательно замещенного 4-7-членного циклоалкила; и

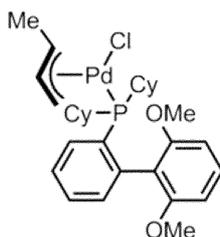
p представляет собой от 0 до 4.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы II представляет собой:



Со ссылкой на фиг. 5 процесс может включать загрузку реактора соединением формулы II, соединением формулы III, основанием и изопропанолом (IPA) при температуре между около 15°C и около 25°C . Например, температура может быть около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25°C .

В некоторых вариантах выполнения изобретения отношение соединения формулы II к соединению формулы III составляет между около 1:1 и около 3:1. В некоторых вариантах выполнения изобретения основание представляет собой карбонат калия. Реакционная смесь может быть перемешана с образованием суспензии с последующей загрузкой воды в течение времени от около 10 до около 20 минут (или любого периода времени между этими двумя значениями или включая их, например, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19 или около 20 минут) и поддержанием температуры между около 15°C и около 25°C (напр., около 15, около 16, около 17, около 18, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25°C). Затем реактор продувают вакуумом 3X (3 раза) с последующей загрузкой Pd-катализатора. В одном варианте выполнения изобретения Pd-катализатор представляет собой SPhos Pd(кротил)Cl, имеющий структуру, указанную ниже, где Су представляет собой циклогексил:



Реактор может быть продут вакуумом, а затем нагрет до температуры между около 65°C и 75°C (напр., около 65, около 66, около 67, около 68, около 69, около 70, около 71, около 72, около 73, около 74 или около 75°C) и перемешиваться в течение от около 5 ч до около 8 ч (или любого периода времени между этими двумя значениями или включая их, например, около 5, около 5,25, около 5,5, около 5,75, около 6, около 6,25, около 6,75, около 7, около 7,25, около 7,5, около 7,75 или около 8 ч). Затем в реактор загружают триоктилфозин при температуре от около 60°C до 70°C (или любой температуре между этими двумя значениями или включая их, например, около 60, около 61, около 62, около 63, около 64, около 65, около 66, около 67, около 68, около 69 или около 70°C) и перемешивают в течение от около 0,5 ч до около 1,5 ч (или любого периода времени между этими двумя значениями или включая их, например, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9, около 1,0, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4 или около 1,5 ч). Процесс далее включает охлаждение реактора до температуры между около 18°C и 25°C (или любой температуры между этими двумя значениями или включая их, например, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25°C) в течение периода времени между около от 3 ч до около 5 ч (или любого периода времени между этими двумя значениями или включая их, например, около 3, около 3,25, около 3,5, около 3,75, около 4, около 4,25, около 4,5, около 4,75 или около 5 ч). Реакционную суспензию в реакторе затем фильтруют, промывают IPA и фильтруют, промывают

IPA/водой и фильтруют и промывают водой и дополнительно дважды фильтруют. Затем суспензию промывают этилацетатом и фильтруют, затем сушат при температуре не более чем около 40°C с получением неочищенного 1.

В некоторых вариантах выполнения изобретения процесс дополнительно включает кристаллизацию соединения формулы I из муравьиной кислоты и воды. Со ссылкой на фиг. 6 в некоторых вариантах выполнения изобретения кристаллизация включает загрузку первого реактора Соединением 1 в муравьиной кислоте и перемешивание в течение от около 15 мин до около 30 мин (или любого периода времени между этими двумя значениями или включая их, например, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29 или около 30 мин) при температуре между около 20°C и около 30°C (или любой температуре между этими двумя значениями или включая их, например, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29 или около 30°C). Второй реактор загружают муравьиной кислотой и водой, доводят до температуры между около 20°C и около 30°C (или любой температуры между этими двумя значениями или включая их, например, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29 или около 30°C), затравливают Соединением 1 и перемешивают в течение от около 60 мин до около 90 мин (или любого периода времени между этими двумя значениями или включая их, например, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85 или около 90 мин). В течение периода времени от около 15 до около 30 мин (или любого периода времени между этими двумя значениями или включая их, например, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29 или около 30 мин) второй реактор одновременно загружают раствором из первого реактора и водой, поддерживая температуру во втором реакторе между около 20°C и около 30°C (или любую температуру между этими двумя значениями или включая их, например, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29 или около 30°C). Смесь во втором реакторе перемешивают, а твердые частицы фильтруют и промывают смесью муравьиной кислоты и воды и затем только водой. Твердые частицы высушивают с получением кристаллизованного 1.

В некоторых вариантах выполнения изобретения кристаллизованное Соединение 1 представляет собой полиморфную Форму 1, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD) согласно табл. 2:

Таблица 2

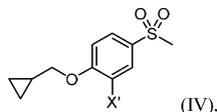
No.	Поз. [°2 theta]	межатомное расстояние [Å]	Отн. Интенс. [%]
1	7,807098	11,32447	13,16
2	8,691139	10,17446	15,67
3	8,944468	9,88685	40,82
4	11,47771	7,70979	20,22
5	13,75333	6,43883	19,45
6	15,27651	5,80009	8,04
7	15,69109	5,64776	64,51
8	15,99297	5,54183	66,46
9	16,27756	5,44557	7,77
10	16,89633	5,24752	43,12
11	17,50072	5,06763	36,25
12	17,96524	4,93763	88,03
13	19,20236	4,62223	11,22
14	19,70334	4,50582	15,85
15	20,50266	4,33193	20,82
16	21,13626	4,20348	38,66
17	21,89583	4,05935	81,05
18	22,10196	4,02195	61,36
19	22,57031	3,93954	13,52
20	22,97552	3,87097	16,48
21	23,32722	3,8134	25,65
22	23,5865	3,77206	13,16

23	24,44054	3,64216	100
24	25,17524	3,53751	6,64
25	25,60385	3,47925	14,72
26	26,41086	3,37474	9,88
27	27,71849	3,21844	12,35
28	28,72787	3,10761	4,64
29	29,60304	3,0177	3,73
30	31,95225	2,801	2,61
31	32,84832	2,72661	5,47
32	33,83981	2,64895	2,15
33	34,39729	2,60729	2,3
34	35,02682	2,56186	3,75
35	35,70021	2,51506	2,55
36	37,16499	2,41923	2,11
37	38,06795	2,3639	8,22
38	38,94192	2,31284	1,09

В некоторых вариантах выполнения изобретения чистота соединения формулы I составляет по меньшей мере около 90%. В некоторых вариантах выполнения изобретения чистота соединения формулы I составляет по меньшей мере около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах выполнения изобретения чистота соединения формулы I составляет по меньшей мере 99%. В некоторых вариантах выполнения изобретения чистота соединения формулы I составляет по меньшей мере 99,5%. В некоторых вариантах выполнения изобретения чистота соединения формулы I составляет по меньшей мере 99,9%.

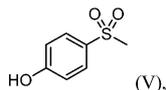
III. Синтез Перекрестно-сочетаемого Партнерского Соединения 2

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы II образуется путем взаимодействия соединения формулы IV:

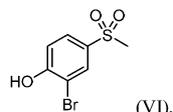


где X' представляет собой Cl, Br или I; с бис(пинаколато)дибороном (B_2pin_2), палладиевым катализатором и диэтиламинами (DEA). В некоторых вариантах выполнения изобретения X' представляет собой Br.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы IV получают монобромированием соединения формулы V:

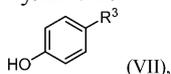


с получением соединения формулы VI:

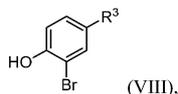


и O-алкилированием соединения формулы VI с получением соединения формулы IV, где X' представляет собой Br (Соединение 6).

В некоторых вариантах выполнения изобретения монобромирование по сравнению с дибромированием соединения формулы V протекает в соотношении около 80:20 или более. В некоторых вариантах выполнения изобретения монобромирование по сравнению с дибромированием соединения формулы V протекает в соотношении около 90:10 или более. В некоторых вариантах выполнения изобретения монобромирование по сравнению с дибромированием соединения формулы V протекает в соотношении около 95:5 или более. В некоторых вариантах выполнения изобретения монобромирование по сравнению с дибромированием соединения формулы V протекает в соотношении около 95:5 или более. В некоторых вариантах выполнения изобретения монобромирование по сравнению с дибромированием соединения формулы V протекает в соотношении около 99:1 или более. В другом аспекте изобретение относится к процессу монобромирования соединения формулы VII:



с получением соединения формулы (VIII):



где:

R^3 выбирается из группы, состоящей из SO_2R^4 , NO_2 , CN , SO_3H , CHO , $C(O)R^4$, $COOR^4$, CO_2H , $C(O)N(R^4)_2$ и $C(O)NH_2$;

R^4 представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_8 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклический, необязательно замещенный 6-10-членный арил и необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил; и

где соединение формулы VIII имеет чистоту более чем около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99% по массе. Процесс или способ может включать монобromирование соединения формулы VII с получением соединения формулы VIII.

В некоторых вариантах выполнения изобретения монобromирование включает контактирование соединения формулы VII с N-бромсукцинимидом (NBS). В некоторых вариантах выполнения изобретения промывка неочищенного соединения формулы VIII водой происходит при температуре от около 18°C до около 23°C (или любой температуре между этими двумя значениями или включая их, например, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22 или около 23°C). В некоторых вариантах выполнения изобретения процесс дополнительно включает подвергание промытого неочищенного соединения формулы VIII сушке при температуре от около 23°C до около 85°C (или любом значении между этими двумя температурами или включая их, например, около 23, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80 или около 85°C). В некоторых вариантах выполнения изобретения неочищенное соединение формулы VIII промывают ацетонитрилом (MeCN) перед промывкой водой. В некоторых вариантах выполнения изобретения промывка с помощью MeCN происходит при температуре от около -12°C до около -8°C (или любой температуре между этими двумя значениями или включая их, например, около -12, около -11, около -10, около -9 или около -8°C).

Процедура допускает следующие изменения. Растворители: Можно использовать альтернативные растворители. Примеры включают хлорированные растворители, такие как хлороформ или 1,2-дихлорэтан, и нехлорированные растворители, такие как ацетонитрил, тетрагидрофуран или 2-метилтетрагидрофуран. Концентрация реакционной смеси: Концентрация реакционной смеси может варьироваться от около 2X об. до около 20X об. (по отношению к Соединению 4). Bromирующие агенты: Дополнительные bromирующие реагенты включают brom и 1,3-Дибром-5,5-диметилгидантоин. Стехиометрия bromирующего реагента: Можно использовать различные количества bromирующего реагента, от около 0,8 экв. до около 1,9 экв. Добавление bromирующего реагента: bromирующий реагент можно добавлять сразу, порционно от около 2 до около 20 порций или непрерывно. Время добавления может варьироваться от около 0 до около 72 часов. Температура: Можно использовать температуру реакции от около 0°C до около 40°C. Кислоты: Можно представить различные кислоты, включая бензолсульфоновую кислоту, пара-толуолсульфоновую кислоту, трифловую кислоту, бромоводородную кислоту и трифторуксусную кислоту. Выделение: Вместо того чтобы непосредственно фильтровать продукт и промывать его метилхлоридом и водой, в конце реакции можно было бы загрузить органический растворитель, способный растворять Соединение 5, с последующей водной обработкой для удаления сукцинимидов и добавлением антирастворителя или замены растворителя на соответствующий растворитель для кристаллизации Соединения 4. Сушка: Для сушки можно использовать диапазон температур от около 10 до около 60°C. Был также разработан альтернативный процесс для Соединения 5. Этот процесс выгоден тем, что в нем не используется хлорированный растворитель, а также обеспечивается дополнительный контроль за образованием дибромной примеси Соединения 5-а. См. Oberhauser, T. J. Org. Chem 1997, 62, 4504-4506. Процесс заключается в следующем. Соединение 4 (10 г, 58 ммоль) и ацетонитрил (100 мл) загружали в реактор и перемешивали. Шихту охлаждали до -20°C. Трифловую кислоту (CF_3SO_3H или TfOH, 5,5 мл, 62 ммоль) загружали при поддержании температуры шихты от -10 до -25°C. Загружали N-бромсукцинимид (NBS, 11,4 г, 64 ммоль), перемешивали при температуре от -10 до -25°C в течение 30 минут, затем нагревали до 20°C в течение времени от 3 до 4 часов. Перемешивание продолжалось при температуре от 15°C до 25°C до завершения реакции. Если до завершения реакции конверсия находилась на плато, реакцию охлаждали до температуры от -5 до -15°C и добавляли дополнительный NBS, количество которого основывалось на непрореагировавшем исходном веществе, с последующим нагреванием до температуры от 15°C до 25°C и реагированием до полного завершения. Альтернативы приведенной выше процедуре с использованием MeCN и TfOH заключаются в следующем. Bromирующие агенты: Дополнительные bromирующие реагенты включают brom и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин. Стехиометрия Bromирующего Реагента: Можно использовать различные количества bromирующего реагента, от около 0,8 экв. до около 2 экв. Сушка: Для сушки можно использовать диапазон температур от около 10°C до около 60°C.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы VIII имеет чистоту более чем около 90% по массе. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы VIII имеет чистоту более чем около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99% по массе. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы VIII имеет чистоту более чем около 99% по массе. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы VIII имеет чистоту более чем около 99,9% по массе. Со ссылкой на фиг. 1 соединение формулы VI (Соединение 5) может быть получено из соединения формулы V (Соединение 4) путем загрузки реактора ацетонитрилом (MeCN) и Соединением 4 при температуре между около -20°C и около -12°C (или любом количестве между этими двумя значениями или включая их, например, около -20, около -19, около -18, около -17, около -16, около -15, около -14, около -13 или около -12°C). Реактор затем загружают кислотой и MeCN. В некоторых вариантах выполнения изобретения кислотой является трифлюоридная кислота (TfOH). Затем в реактор порциями добавляют N-бромсукцинимид (NBS), и реактор выдерживают от около 4 до около 5 ч. Затем реактор нагревают до температуры между около -5°C и около 0°C (или любого количества между этими двумя значениями или включая их, например, около -5, около -4, около -3, около -2, около -1 или около 0°C).

Процесс далее включает нагревание реактора до температуры между около 18°C и около 23°C (или любой температуры между этими значениями или включая их, например, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22 или около 23°C) в течение периода времени от около 1 ч до около 2 ч (или любого периода времени между этими двумя значениями или включая их, например, около 1, около 1,25, около 1,75 или около 2 ч) и выдерживание в течение дополнительного периода времени между около 3 ч и около 6 ч (или любого периода времени между этими значениями или включая их, например, около 3, около 3,25, около 3,5, около 3,75, около 4, около 4,25, около 4,5, около 4,75, около 5, около 5,25, около 5,5, около 5,75 или около 6 ч). Процесс далее включает нагревание реактора до температуры между около 45°C и около 50°C (или любой температуры между этими значениями или включая их, например, около 45, около 46, около 47, около 48, около 49 или около 50°C) и отгонку отходов из суспензии под вакуумом. Затем реактор охлаждают до температуры между около -12°C и около -8°C (или любой температуры между этими двумя значениями, например, около -12, около -11, около -10, около -9, около -8°C) в течение периода времени от около 0,1 ч до около 4 ч (или любого периода времени между этими значениями или включая их, например, около 0,1, около 0,5, около 1, около 1,25, около 1,5, около 1,75, около 2, около 2,25, около 2,5, около 2,75, около 3, 3,25, около 3,5, около 3,75 или около 4 часов) и выдерживание шихты при этой температуре по меньшей мере около 1 ч. Затем суспензию фильтруют и промывают холодным MeCN, нагревают до температуры между около 18°C и около 23°C (или любой температуры между этими двумя значениями, например, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22 или около 23°C), фильтруют и промывают водой. Затем остатки высушивают при температуре между около 23°C и около 85°C (или любой температуре между этими двумя значениями, например, около или любом значении между этими двумя температурами или включая их, например, около 23, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80 или около 85°C) с получением Соединения 5.

Со ссылкой на фиг. 2 Соединение 6 получают путем загрузки реактора при температуре между около 15°C и около 25°C (или любой температуре между этими двумя значениями, например, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25°C) Соединением 5, метилэтилкетон (MEK) и основанием. В некоторых вариантах выполнения изобретения основание представляет собой карбонат калия. Затем в реактор загружают бромметилциклопропан в MEK в течение периода времени, превышающего около 1 ч. Затем реактор нагревают до температуры между около 65°C и около 75°C (или любой температуры между этими двумя значениями или включая их, например, около 65, около 66, около 67, около 68, около 69, около 70, около 71, около 72, около 73, около 74, около 75°C) и выдерживают в течение периода времени между около 7 и около 13 ч (или любого периода времени между этими двумя значениями или включая их, например, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около или 13 часов). Реактор затем загружают водой, перемешивают и водный слой удаляют с последующим повторением этой стадии загрузки водой, перемешивания и удаления водного слоя еще два раза.

Затем реактор охлаждают до температуры между около 40 и около 50°C (или любой температуры между этими двумя значениями или включая их, например, около 40, около 41, около 42, около 43, около 44, около 45, около 46, около 47, около 48, около 49 или около 50°C). Суспензию дистиллируют под вакуумом для удаления отгоняемого отхода, загружают MEK, дистиллируют под вакуумом для удаления отгоняемых отходов, загружают гептаном и дистиллируют под вакуумом для повторного удаления отгоняемого отхода. Затем реактор затравливают Соединением 6, загружают гептан и дистиллируют под вакуумом для удаления отгоняемого отхода. Затем реактор охлаждают до температуры между около 15°C и около 25°C (или любой температуры между этими двумя значениями, например, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25°C) в течение

периода времени от около 1 до около 2 ч (или любого периода времени между этими значениями или включая их, например, около 1, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,6, около 1,7, около 1,8, около 1,9 или около 2 ч), и выдерживают в течение от около 2 до около 2,5 ч (или любого периода времени между этими значениями или включая их, например, около 2, около 2,1, около 2,2, около 2,3, около 2,4 или около 2,5 ч). Затем смесь фильтруют и промывают гептаном и МЕК и сушат при температуре между около 30°C и около 50°C (или любой температуре между этими значениями или включая их, например, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50°C) с получением Соединения 6.

Со ссылкой на фиг. 3, наконец, Соединение 6 преобразуется в перекрестно-сочетаемое партнерское Соединение 2 следующим образом. В первый реактор при температуре между около 15°C до около 25°C (или любой температуре в пределах этих двух значений, например, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25°C) загружают Соединение 6, бис(пинаколато)дибор (B_2Pin_2), и ацетат цезия в THF. Первый реактор продувают вакуумом, затем загружают Pd-катализатором и снова продувают. В некоторых вариантах выполнения изобретения Pd-катализатор представляет собой дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) или $Pd(PPh_3)_2Cl_2$. Затем первый реактор нагревают до температуры между около 55°C и около 65°C (или любой температуры между этими значениями или включая их, например, около 55, около 56, около 57, около 58, около 59, около 60, около 61, около 62, около 62, около 64 или около 65°C), выдерживают в течение от около 6 до около 10 часов (или любого периода времени между этими значениями или включая их, например, около 6, около 7, около 8, около 9 или около 10 часов), охлаждают до температуры между около 15°C и около 25°C (или любой температуры в между этими двумя значениями, например, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25°C) и загружают силикагелем и активированным углем. В некоторых вариантах выполнения изобретения активированный уголь представляет собой escrob C-941. Другие подходящие соединения также могут быть использованы в этом аспекте способа.

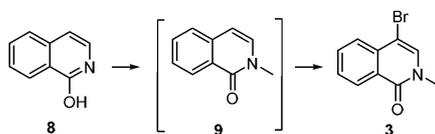
Затем реакционную смесь перемешивают в течение от около 30 мин до 24 часов и необязательно от около 60 мин до около 75 мин (или любого периода времени между этими значениями или включая их, например, около 30 мин, около 40 мин, около 50 мин, около 60 мин, около 1 ч, около 2 ч, около 3 ч, около 4 ч, около 5 ч, около 6 ч, около 7 ч, около 8 ч, около 9 ч, около 10 ч, около 11 ч, около 12 ч, около 14 ч, около 15 ч, около 16 ч, около 17 ч, около 18 часов, около 19 часов, около 20 часов, около 21 часа, около 22 часов, около 23 часов или около 24 часов) и фильтруют и промывают тетрагидрофураном (THF). Твердое вещество удаляют, а фильтрат загружают во второй реактор при температуре между около 15°C и около 25°C (или любой температуре между этими двумя значениями, например, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25°C). Во второй реактор загружают раствор диэаноламина (DEA) в THF и перемешивают в течение периода времени между около 1 мин и около 10 мин (или любого периода времени между этими значениями или включая их, например, около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9 или около 10 мин), затем затравливают Соединением 2. Вторую порцию DEA в THF добавляют в течение времени от около 1 ч до около 2 ч, и реактор перемешивается еще от около 2 ч до около 5 ч (или любой период времени между этими значениями или включая их, например, около 2, около 3, около 4 или около 5 ч). Суспензию фильтруют и промывают THF, затем сушат при температуре между около 30°C и около 50°C (или любой температуре между этими значениями или включая их, например, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50°C) с получением Соединения 2.

Также могут быть использованы следующие модификации вышеуказанной реакции, синтеза 6 из 5. Растворитель: Можно использовать различные растворители, например, ацетон, метилизобутилкетон, этилацетат, изопропилацетат, ацетонитрил или 2-метилтетрагидрофуран. Реакционный объем: Можно использовать реакционные объемы от 3 до 30 объемов по отношению к 3. Основание: Можно использовать различные неорганические основания, такие как карбонат цезия или фосфатные основания (натрий, калий или цезий). Кроме того, можно использовать органические основания, такие как триметиламин или диизопропилдиимид. Базовый размер частиц: Можно использовать различные размеры частиц карбоната калия от 325 меш. Температура реакции: Можно использовать более низкую температуру, такую как 50°C. Можно использовать более высокую температуру, такую как 100°C. Любая температура выше точки кипения растворителя может использоваться в сосуде высокого давления. Выделение: можно использовать различные соотношения растворителей МЕК и н-гептана. Может быть оставлено различное количество остаточной воды. Можно использовать различные количества затравок, от 0 до 50%. Затравка может происходить позже в процессе и/или при более низкой температуре. Можно использовать кристаллизацию без затравки. Можно использовать другую температуру выделения от 0°C до 50°C. Можно использовать другую промывку, например, другое отношение МЕК к н-гептану. Можно использовать другой антирастворитель, отличный от н-гептана, например, гексан, пентан или метил-трет-бутиловый эфир. В качестве альтернативы шихта может быть заменена по растворителю на растворитель, где Соединение 3 имеет растворимость менее чем 100 мг/мл, и выделена из этой системы. Сушка: Для сушки можно использовать диапазон температур от 10 до 60°C. Реакция синтеза 2 из 6 может быть модифици-

рована следующим образом. Растворитель: Можно использовать различные растворители, отличающиеся от THF, такие как 1,4-диоксан или 2-метилтетрагидрофуран. Реакционный объем: Реакционный объем может варьироваться от 4 до 50 объемов по отношению к соединению 2. Катализатор и основание: Для борилирования могут быть использованы различные палладиевые катализаторы и основания. Примеры могут быть найдены в Chow, Wing Kin, et al, RSC Adv., 2013, 3, 12518-12539. Температура реакции борилирования: Можно использовать температуру реакции от комнатной температуры (20°C) до рефлюкса растворителя. Обработка Углеродом/Кремнеземом: Обработку можно проводить без силикагеля. Этот процесс может быть выполнен без углеродной обработки. Можно использовать источники углерода, отличающиеся от Ecosorb C-941. Можно использовать различные количества кремнезема, от 0,01X до 1X весовых эквивалентов. Можно использовать различные количества Ecosorb C-941, от 0,01X до 1X весовых эквивалентов. Кристаллизация: Можно использовать другую скорость добавления диэтанолamina. Можно использовать различные количества диэтанолamina, от 1,0 до 3,0 молярных эквивалентов. Можно использовать другую промывку осадка с большим или меньшим количеством THF. Можно использовать различное количество затравок от 0,0001X мас. до 50X мас. В качестве альтернативы процесс может быть без затравки. Сушка: Для сушки можно использовать диапазон температур от 10°C до 60°C.

IV. Синтез Перекрестно-сочетаемого Партнерского Соединения 3

Перекрестно-сочетаемое партнерское Соединение 3 получают из коммерчески доступного Соединения 8, как показано ниже.



Со ссылкой на фиг. 4А в первый реактор помещают Соединение 8 в MeCN при температуре между около 15°C и около 25°C (или любой температуре в пределах этих двух значений, например, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25°C). Основание, в некоторых вариантах выполнения изобретения, карбонат цезия, затем добавляют к первой части реакционной смеси, и первую реакционную смесь затем нагревают до температуры между около 32°C и около 36°C (или любой температуры между этими значениями или включая их, например, около 32, около 33, около 34, около 35 или около 36°C). Затем в первую реакционную смесь добавляют MeI (метилйодид) в MeCN в течение времени от около 1 ч до 2 ч (или любого периода времени между этими значениями или включая их, например, около 1, около 1,25, около 1,5, около 1,75 или около 2 ч). Затем первый реактор нагревают до температуры между около 35°C и около 42°C (или любой температуры между этими значениями и включая их, например, около 35, около 36, около 37, около 38, около 39, около 40, около 41 или около 42°C) и перемешивают в течение от около 10 до около 14 ч (или любого периода времени между этими значениями и включая их, например, около 10, около 10,5, около 11, около 11,5, около 12, около 12,5, около 13, около 13,5 или около 14 ч). Затем первый реактор охлаждают до температуры между около 15°C и около 25°C (или любой температуры между этими двумя значениями, например, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25°C), фильтруют и промывают MeCN и твердые частицы удаляют, а фильтрат загружают во второй реактор при температуре между около 15°C и около 25°C (или любой температуре в пределах этих двух значений, например, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25°C). Смесь во втором реакторе концентрируется при атмосферном давлении при температуре около 80°C. Затем второй реактор охлаждают до температуры между около 15°C и около 25°C (или любой температуры между этими двумя значениями, например, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25°C) и фильтруют и промывают MeCN. Твердые частицы удаляют, а фильтрат загружают в третий реактор. Третий реактор затем нагревают до температуры между около 45°C и около 55°C (или любой температуры между этими значениями или включая их, например, около 45, около 46, около 47, около 48, около 49, около 50, около 51, около 52, около 53, около 54 или около 55°C). В третий реактор затем добавляют NBS в MeCN, поддерживая третий реактор при температуре между около 45°C и около 55°C (или любой температуре между этими значениями или включая их, например, около 45, около 46, около 47, около 48, около 49, около 50, около 51, около 52, около 53, около 54 или около 55°C). Третью реакционную смесь перемешивают в течение от около 3 ч до около 4 ч (или любого периода времени между этими значениями, например, около 3, около 3,25, около 3,5, около 3,75 или около 4 ч), поддерживая температуру, затем снова добавляют NBS в MeCN и чистый MeCN в течение времени от около 15 мин до около 25 мин (или любой период времени между этими двумя значениями, например, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25 мин).

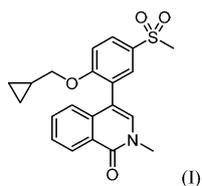
Теперь, со ссылкой на фиг. 4В, третью реакционную смесь перемешивают от около 3 ч до около 4 ч (или любой период времени между ними и включая эти значения, например, около 3, около 3,25, около 3,5, около 3,75 или около 4 часов), а затем добавляют активированный уголь. Третий реактор затем на-

гревают до температуры между около 55°C и около 60°C (или любой температуры между этими значениями и включая их, например, около 55, около 56, около 57, около 58, около 59 или около 60°C), фильтруют и промывают MeCN при той же температуре, что и третий реактор. Твердые частицы удаляют, а фильтрат загружают в четвертый реактор при температуре между около 45°C и около 55°C (или любой температуре между этими значениями и включая их, например, около 45, около 46, около 47, около 48, около 49, около 50, около 51, около 52, около 52, около 54 или около 55°C). Смесь в четвертом реакторе затем концентрируют под вакуумом при температуре между около 45°C и около 55°C (или любой температуре между этими значениями и включением этих значений, например, около 45, около 46, около 47, около 48, около 49, около 50, около 51, около 52, около 52, около 54 или около 55°C), затем затравливают Соединением 3, перемешивают при температуре между около 30°C и 40°C (или любой температуре между этими значениями и включая их, например, около 30, около 31, около 32, около 33, около 34, около 35, около 36, около 37, около 38, около 39 или около 40°C) в течение от около 60 до 120 мин (или любого периода времени между этими значениями и включая их, например, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 105, около 110, около 115 или около 120 мин). Затем четвертый реактор охлаждают до температуры между около 15°C и 20°C в течение от около 1 ч до около 2 ч (или любого периода времени между этими значениями и включая их, например, около 1, около 1,25, около 1,5, около 1,75 или около 2 ч). Затем в четвертый реактор загружают воду в течение от около 90 мин до около 3 ч, поддерживая температуру, и перемешивают в течение еще одного периода времени от около 30 мин до около 90 мин (или любого периода времени между этими значениями и включая их, например, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85 или около 90 мин). Затем суспензию фильтровали и промывали MeCN в воде (необязательно гептаном), а твердые частицы сушили при температуре между около 30°C и 50°C (или любой температуре между этими значениями и включая их, например, около 30, около 35, около 40, около 45 или около 50°C) для получения Соединения 3. Первый способ синтеза Соединения 3 (Процесс А в примерах) может быть осуществлен с использованием альтернативных реагентов и условий следующим образом. Растворители: Можно использовать альтернативные растворители. Примеры включают хлорированные растворители, такие как метилхлорид, хлороформ или 1,2-дихлорэтан, и нехлорированные растворители, такие как тетрагидрофуран или 2-метилтетрагидрофуран. Концентрация реакции: Концентрация реакции может варьироваться от около 2X об. до около 40X об. (по отношению к Соединению 9). Бромлирующие агенты: Дополнительные бромлирующие реагенты включают бром и 1,3-Дибром-5,5-диметилгидантоин. Стехиометрия бромлирующего реагента: Можно использовать различные количества бромлирующего реагента, от около 0,8 экв. до около 2 экв. Кристаллизация: Можно использовать различные количества воды, в том числе от 5 объемов до 50 объемов. Кристаллизация может протекать и без добавления затравок. Можно использовать различные времена добавления воды и окончательного удержания. Можно использовать различные процедуры промывки. Сушка: Для сушки можно использовать диапазон температур от около 10°C до около 60°C.

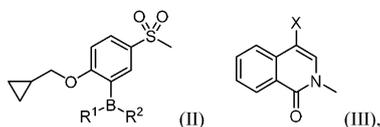
Второй процесс (Процесс В в примерах) синтеза Соединения 3 может быть модифицирован следующим образом. Растворители: Можно использовать альтернативные растворители. Примеры включают хлорированные растворители, такие как метилхлорид, хлороформ или 1,2-дихлорэтан, и нехлорированные растворители, такие как тетрагидрофуран или 2-метилтетрагидрофуран. Концентрация реакции: Концентрация реакции может варьироваться от 2X об. до 40X об. (по отношению к Соединению 8). Алкилирующий реагент: Можно использовать альтернативные метилйодиду метилирующие реагенты, такие как диметилсульфат. Стехиометрия алкилирующего реагента: можно использовать от около 1 до около 10 молярных эквивалентов метилйодида. Основание: Можно использовать различные неорганические основания, такие как карбонат калия или фосфатные основания (натрий, калий или цезий). Бромлирующие агенты: Дополнительные бромлирующие реагенты включают бром и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин. Стехиометрия бромлирующего реагента: Можно использовать различные количества бромлирующего реагента, от около 0,8 экв. до около 2 экв. Кристаллизация: Можно использовать различные количества воды, в том числе от 5 объемов до 50 объемов. Можно использовать уровни затравливания от около 0,0001% до около 50%. Кристаллизация может протекать и без добавления затравок. Можно использовать различные времена добавления воды и окончательного удержания. Можно использовать различные процедуры промывки. Сушка: Для сушки можно использовать диапазон температур от около 10 до около 60°C.

V. Реакция сочетания Соединений 2 и 3 с получением Соединения 1

В одном варианте выполнения изобретение относится к способу получения соединения Соединение 1, его гидрата, сольвата, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли:



где процесс включает реакцию сочетания соединения формулы II с соединением формулы III с получением соединения формулы I;



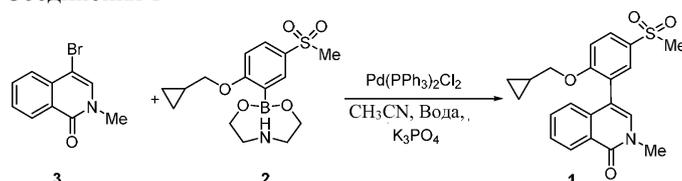
где:

X представляет собой Cl, Br или I; и

R¹ и R² каждый независимо выбирается из H, OH, необязательно замещенного C₁-C₈ алкила, необязательно замещенного C₁-C₈ алкокси, необязательно замещенного C₁-C₅ алкенила, необязательно замещенного C₁-C₅ алкинила, необязательно замещенного 4-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-10-членного арила или необязательно замещенного 4-7-членного циклоалкила; или R¹, R² и бор, к которому они присоединены, вместе образуют необязательно замещенное 5-10-членное кольцо, содержащее углерод и от 0 до 5 гетероатомов.

В других аспектах этого способа (i) X представляет собой Br; и/или (ii) R¹, R² и бор, к которому они присоединены, вместе образуют необязательно замещенное 5-10-членное кольцо, содержащее углерод и от 0 до 5 гетероатомов, выбранных из O и N. Кроме того, в еще другом аспекте способов по изобретению R¹, R² и бор, к которому они присоединены, вместе образуют необязательно замещенное 5-10-членное кольцо, в котором два атома кольца, непосредственно присоединенные к бору, являются кислородами. В другом аспекте способов необязательно замещенное 5-10-членное кольцо, содержащее бор, содержит от 1 до 3 атомов азота. Кроме того, необязательно замещенное кольцо, содержащее бор, может быть 8-членным кольцом.

Схема 10: Синтез Соединения 1



Ацетонитрил (1,6 л) загружали в смесь Соединения 2 (156,7 г, 460 ммоль), Соединения 3 (100 г, 420 ммоль) и трехосновного фосфата калия (223 г, 1,05 моль). Начинали перемешивание и в шихту загружали воду (400 мл). Систему трижды вакуумировали азотом, и загружали Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,9 г, 4 ммоль), и систему трижды вакуумировали азотом. Шихту нагревали до температуры от около 65 до около 75°C (или любой температуры между этими двумя значениями и включая их), а содержимое перемешивали в течение по меньшей мере около 16 часов до завершения реакции по анализу ВЭЖХ. Шихту охлаждали до температуры от около 60 до около 70°C (или любой температуры между этими двумя значениями и включая их), прекращали перемешивание и давали смеси отстояться. Нижний водный слой удаляли. Воду (150 мл) и ацетонитрил (700 мл) загружали при температуре от около 60 до около 70°C (или любой температуре между этими двумя значениями). Ecosorb C-941 (15г) и Celite (10г) загружали в реакционный сосуд при температуре от около 60 до около 70°C (или любой температуре между этими двумя значениями и включая их). Через 1 ч смесь фильтровали для удаления твердых частиц. Твердые частицы дважды промывали 18% водой в ацетонитриле (500 мл) при температуре от около 60 до около 70°C (или любой температуре между этими двумя значениями и включая их). Фильтраты объединяли и концентрировали при атмосферном давлении до конечного объема 1,5 л. Шихту охлаждали до температуры от около 60 до около 65°C (или любой температуры между этими двумя значениями и включая их) и затравливали Соединением 1 (1 г). Через 1 ч воду (500 мл) загружали в течение по меньшей мере 1 часа при температуре от около 60 до около 65°C (или любой температуре между этими двумя значениями и включая их). Суспензию охлаждали до температуры от около 15 до около 25°C (или любой температуры между этими двумя значениями и включая их) в течение 4 часов. Продукт собирали фильтрованием с отсасыванием. Влажный осадок дважды промывали 45% водой в ацетонитриле (500 мл). Продукт сушили под вакуумом при температуре около 40°C с продувкой азотом. Выход: 139 г 1.

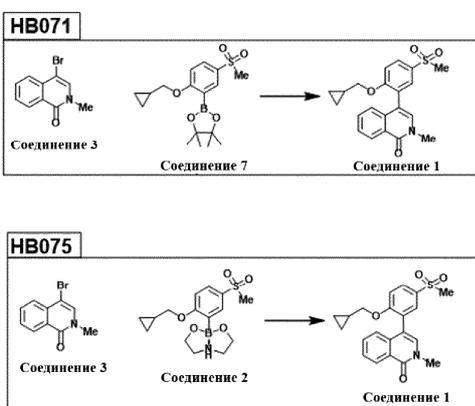
Описанная выше процедура сочетания Соединения 3 и Соединения 2 с получением Соединения 1 может быть изменена любым из следующих способов. Растворители реакции: Можно использовать различные растворители реакции, отличающиеся от ацетонитрила, включая тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, толуол и изопропанол. Борный сложный эфир: Можно использовать различные

сложные эфиры бора из Соединения 2, включая пинаколатный сложный эфир соединения 7 и свободную борную кислоту Соединения 2. Примеры борных сложных эфиров можно найти в работе Lennox et al., Chem. Soc. Rev., 43:412 (2014). Углеродная обработка: Можно использовать углеродные обработки, отличающиеся от Ecosorb C-941. Можно использовать различные количества углерода, от 0,01 до 0,5X по весу. Углерод может быть удален. Можно использовать различные количества Celite, от 0,01 до 0,5X по весу. Кристаллизация: Можно использовать различные количества воды, в том числе от 5 объемов до 50 объемов. Кристаллизация может протекать и без добавления затравок. Можно использовать различные времена добавления воды и окончательного удержания. Можно использовать различные процедуры промывки. Сушка: Для сушки можно использовать диапазон температур от 10 до 60°C. Катализаторы: Можно использовать различные комбинации металла и лиганда. Примеры комбинаций металл/лиганд можно найти в Maluenda, Irene; Navarro, Oscar, Molecules, 2015, 20, 7528. Различные катализаторы могут быть в том числе: XPhos-3G (cas# 1445085-55-1); cataCXium® A Pd 3G (CAS# 1651823-59-4); PdCl₂(DtBPF) (CAS# 95408-45-0); SPhos 3G (Cas# 1445085-82-4); AmPhos 3G (Cas# 1820817-64-8); PCy₃ 3G (Cas# 1445086-12-3); Pd PEPPSI IPent Cas#1158652-41-5); Pd(PPh₃)₂Cl₂ (Cas# 13965-03-2). Примеры каталитических систем, которые, как было продемонстрировано, приводят к Соединению 1, перечислены ниже в табл. 4 при использовании борных сложных эфиров 2 или 7 в сочетании с 3.

Таблица 4

Сводная таблица скрининга катализаторов

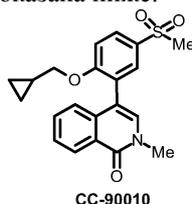
Растворитель_Лиганд	Конверсия в Продукт при t=3h	
	HB071	HB075
THF_XPhos 3G	79.7	88.8
THF_CataCXium A 3G	80.8	85.8
THF_PdCl ₂ (DtBPF)	89.8	86.4
THF_SPhos 3G	71.5	88.7
THF_APhos 3G	83.8	85.2
THF_PCy ₃ 3G	70.0	55.2
THF_Pd PEPPSI IPent	62.2	51.9
THF_Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	74.8	32.9
2-MeTHF_XPhos 3G	92.1	81.3
2-MeTHF_CataCXium A 3G	89.8	87.6
2-MeTHF_PdCl ₂ (DtBPF)	89.3	86.7
2-MeTHF_SPhos 3G	86.3	85.5
2-MeTHF_APhos 3G	90.9	86.9
2-MeTHF_PCy ₃ 3G	78.6	69.8
2-MeTHF_Pd PEPPSI IPent	74.6	61.7
2-MeTHF_Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	77.9	38.7
MeCN_XPhos 3G	95.5	84.1
MeCN_CataCXium A 3G	78.5	69.8
MeCN_PdCl ₂ (DtBPF)	91.6	85.3
MeCN_SPhos 3G	92.6	85.9
MeCN_APhos 3G	88.3	89.3
MeCN_PCy ₃ 3G	86.8	35.3
MeCN_Pd PEPPSI IPent	87.4	90.5
MeCN_Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	86.5	90.6



VI. Очистка Соединения 1 (CC-90010) кристаллизацией из муравьиной кислоты и воды

Изобретение относится к способам очистки Соединения 1 кристаллизацией из муравьиной кислоты и воды. Также описаны способы получения трех различных полиморфов Соединения 1, включая наиболее стабильную форму, Форму 1, и две метастабильные формы, Форму 4 и Форму 5. Вспомогательные данные (XRPD, DSC, фотомикроскопия) для всех трех форм приведены в примерах ниже.

Структура Соединения 1 (CC-90010) показана ниже:



Кристаллизация является основной методикой выделения активных фармацевтических ингредиентов. Кристаллизация должна быть очищающей и должна привести к контролю полиморфа. В этом обсуждаемом процессе описывается способ кристаллизации наиболее стабильной известной формы Соединения 1 (CC-90010) из муравьиной кислоты и воды. Также описываются способы выделения двух метастабильных форм.

В частности, описаны способы очистки Соединения 1 (CC-90010) из муравьиной кислоты и воды, которые ранее никогда не использовались. Варьируя состав растворителя, скорость добавления и сушку, можно получить различных полиморфы.

Начальный процесс выделения конечного Соединения 1 (CC-90010), Формы 1, включает использование 39 объемов двух растворителей ICH класса II, метанола и тетрагидрофурана, а также ряд дистилляций, которые увеличивают сложность процесса. Процесс не затравливают, тем самым полагаясь на хаотичное образование твердых частиц, которое не позволяет контролировать полиморфные или физические признаки.

Ниже описаны четыре процесса. Во всех используют только муравьиную кислоту, растворитель ICH класса III и воду. В двух процессах для Формы 1 (наиболее стабильного полиморфа) как контролируется полиморф путем затравливания Формой 1, так и представляет собой более объемно эффективными (от 14 до 16 X об.). Также описывается процесс формирования (метастабильной) Формы 4 и процесс

формирования (метастабильной) Формы 5. Для всех описанных способов могут быть изменены соотношения растворителей, температура, количество затравок, композиции и количества промывки, а также температура сушки.

Процесс 1 (для Формы 1): Соединение 1 (1,0 X мас.) и муравьиную кислоту (7,0 X об.) загружают в Реактор 1. Эту смесь перемешивают и затем переносят в Реактор 2 через фильтр доочистки. Муравьиную кислоту (1,0 X об.) загружают в реактор 1, а затем через тот же фильтр доочистки переносят в Реактор 2. Воду (2,2 X об.) загружают через отдельный фильтр доочистки в Реактор 2 в течение 1 часа. Загружают затравки Соединения 1 (1 мас.%, Форма 1) и шихту выдерживают при температуре от около 20°C до около 25°C (или любой температуре между этими двумя значениями и включая их, например, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25°C). Воду (4,8 X об.) загружают в реактор 2 через фильтр доочистки тремя отдельными порциями (0,25, 0,60 и 3,95 X об.). Каждую загрузку добавляют в течение 1 часа с выдержкой 1 час между загрузками. После всех трех загрузок шихту выдерживают по меньшей мере один час. Температуру шихты от около 20°C до около 25°C (или любую температуру между этими двумя значениями и включая их, например, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25°C) поддерживают для всех загрузок.

Шихту фильтруют, дважды промывают муравьиной кислотой и водой с фильтра доочистки (1,5X об. муравьиной кислоты + 1,5X об. воды каждая), дважды водой с фильтра доочистки (3X об. каждая) и сушат при пониженном давлении от около 35°C до около 45°C (или любой температуре между этими двумя значениями и включая их, например, около 35, около 36, около 37, около 38, около 39, около 40, около 41, около 42, около 43, около 44 или около 45°C).

Процесс 2 (для Формы 1): Соединение 1 (СС-90010) (1,0X мас.) загружают в муравьиную кислоту (5,0X об.) в Реактор 1 и перемешивают при температуре от 20°C до 30°C (или любой температуре между этими двумя значениями и включая их, например, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29 или около 30°C) до растворения. В Реактор 2 загружают муравьиную кислоту с фильтра доочистки (2,0X об.) и воду с фильтра доочистки (1,8 x об.) и перемешивают при температуре от около 20°C до около 30°C (или любой температуре между этими двумя значениями и включая их, например, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29 или около 30°C). Затравки Соединения 1 (СС-90010) (Форма 1, от 0,02 до 0,04 X мас.) загружают в Реактор 2 и полученную суспензию перемешивают по меньшей мере 60 минут.

Соединение 1 (СС-90010) / раствор муравьиной кислоты в Реакторе 1 и воду (4,4X об.) затем одновременно загружают через фильтры доочистки в суспензию затравочного слоя в Реактор 2 в течение времени от 6 до 10 часов (или любого периода времени между этими двумя значениями, например, около 6, около 6,5, около 7, около 7,5, около 8, около 8,5, около 9, около 9,5 или около 10 ч) при поддержании температуры от около 20°C до около 30°C (или любой температуре между этими двумя значениями и включая их, например, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29 или около 30°C). После добавления в Реактор 1 загружают муравьиную кислоту (1X об.). Промывку муравьиной кислоты в Реакторе 1 и воду (0,9X об.) одновременно загружают через фильтры доочистки в шихту в Реакторе 2 в течение по меньшей мере около 15 минут при поддержании температуры от около 20°C до около 30°C (или любой температуре между этими двумя значениями и включая их, например, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29 или около 30°C).

Процесс для Формы 4: Соединение 1 (СС-90010) (1,0 X мас.) загружают в реакционную колбу и следом муравьиную кислоту (8,0 X об.) и воду (2,2 X об.). Загружают небольшое количество затравок Формы 1 и эту смесь перемешивают при температуре от около 20°C до около 25°C (или любой температуре между этими двумя значениями и включая их, например, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25°C) в течение около 2 часов или в течение любого подходящего периода времени. Суспензию фильтруют, а влажный осадок не сушат.

Процесс для Формы 5: Соединение 1 (СС-90010) (1,0 X мас.) загружают в реакционную колбу и следом муравьиную кислоту (8,0 X об.) и воду (2,2 X об.). Эту смесь перемешивают при температуре около 15°C (или при любой подходящей температуре) в течение около 4 часов (или в течение любого подходящего периода времени). Суспензию фильтруют, а влажный осадок не сушат. Шихту фильтруют, дважды промывают муравьиной кислотой и водой с фильтра доочистки (1,5X об. муравьиной кислоты + 1,5X об. воды каждая), дважды водой с фильтра доочистки (3X об. каждая) и сушат при пониженном давлении при температуре от около 35°C до около 45°C (или любой температуре между этими двумя значениями и включая их, например, около 35, около 36, около 37, около 38, около 39 или около 40°C).

VI. Определения

Следующие определения приведены для облегчения понимания некоторых терминов, используемых в данном описании.

Технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, понимаемые средним специалистом в данной области техники как обычно, если не определено иное. Любые

подходящие вещества и/или методологии, известные специалистам в данной области техники, могут быть использованы при выполнении описанных в настоящем документе способов.

Как используется в настоящем документе и в формуле изобретения, формы единственного числа включают отсылку к множественному числу, если контекст ясно не указывает на иное. По всему этому описанию, если не указано иное, "содержат", "содержит" и "содержащий" используются включительно, а не исключительно, так что указанное целое число или группа целых чисел может включать одно или несколько других не указанных целых чисел или групп целых чисел. Термин "или" является инклюзивным, если он не изменен, например, как в "или... или". Таким образом, если контекст не указывает на иное, слово "или" означает любого одного члена из определенного списка, а также включает любую комбинацию членов этого списка. За исключением рабочих примеров или в тех случаях, когда указано иное, все числа, выражающие количество ингредиентов или условия реакции, используемые в настоящем документе, должны пониматься как измененные во всех случаях термином "около". Термин "около" будет понятен людям, обладающим обычными навыками в данной области техники, и будет варьироваться в некоторой степени в зависимости от контекста, в котором он используется. Если есть употребления термина, которые не понятны людям с обычными навыками в данной области техники с учетом контекста, в котором он используется, то "около" будет означать вплоть до плюс или минус 10% конкретного термина. Например, в некоторых вариантах выполнения изобретения это будет означать плюс или минус 5% от конкретного термина. Конкретные диапазоны представлены в настоящем документе с числовыми значениями, которым предшествует термин "около".

Термин "около" используется в настоящем документе для обеспечения буквальной поддержки точного числа, которому он предшествует, а также числа, которое близко или приблизительно соответствует числу, которому предшествует этот термин. При определении того, является ли число близким или приближенным к конкретно цитированному числу, близкое или приближенное к нецитированному числу может быть числом, которое в контексте, в котором оно представлено, обеспечивает существенный эквивалент конкретного цитированного числа.

Заголовки приведены только для удобства и не должны толковаться как ограничивающие изобретение каким-либо образом. Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, что и обычно понимаемое средним специалистом в данной области техники. Терминология, используемая в настоящем документе, предназначена только для описания конкретных вариантов выполнения изобретения и не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения, который определяется исключительно формулой изобретения. Для того чтобы настоящее раскрытие было более понятным, сначала даются определения для конкретных терминов. Дополнительные определения приводятся в подробном описании.

Описанное в настоящем документе соединение ингибитора бромодомена (т.е. Соединение 1) является ингибитором бромодомена 4 (BRD4). В предварительных исследованиях *in vitro* ингибирование BRD4 наблюдалось в дополнение к другой связанной с раком ингибирующей активности, в нескольких различных клеточных линиях (Raji, клетках лимфомы Беркитта человека; HL-60, клетках пролейкемии человека; и NCI-H460, клетках немелкоклеточного рака легких человека). См. Патент США No. 9,034,900.

В контексте настоящих вариантов выполнения изобретения 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он или Соединение 1 и подобные включает их кристаллические формы, аморфные формы, сольваты, гидраты и фармацевтически приемлемые соли, если в контексте не указана конкретика (напр., "Форма 1"); а также фармацевтические композиции, включающие это соединение. Если не указано иное, структуры, изображенные в настоящем документе, предназначены для включения соединений, которые отличаются только наличием одного или более изотопно обогащенных атомов или не встречающимися в природе пропорциями атомных изотопов у одного или более атомов, составляющих такие соединения.

Все числовые обозначения, напр., pH, температура, время, концентрация и молекулярная масса, включая диапазоны, являются приближениями, которые изменяются (+) или (-) с шагом 1, 5 или 10%. Следует понимать, хотя и не всегда прямо, что всем числовым обозначениям предшествует термин "около". Следует также понимать, хотя и не всегда прямо, что описанные в настоящем документе реагенты являются лишь примерами и что их эквиваленты известны в данной области техники.

"FIO" означает "только для информации".

"ВЭЖХ" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию.

"IPC" означает "при управлении процессом".

"ЯМР" означает ядерный магнитный резонанс.

"NMT" означает "не более чем".

Как используется в настоящем документе, C_{m-n} , такой как C_{1-12} , C_{1-8} или C_{1-6} , когда используется перед группой, относится к этой группе, содержащей от m до n атомов углерода.

"Необязательно замещенная" относится к группе, выбранной из этой группы и замещенной формы этой группы. Заместители могут включать любую из групп, определенных ниже. В одном варианте выполнения изобретения заместители выбираются из C_1 - C_{10} или C_1 - C_6 алкила, замещенного C_1 - C_{10} или C_1 -

C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₆-C₁₀ арила, C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₁₀ гетероциклила, C₁-C₁₀ гетероарила, замещенного C₂-C₆ алкенила, замещенного C₂-C₆ алкинила, замещенного C₆-C₁₀ арила, замещенного C₃-C₈ циклоалкила, замещенного C₂-C₁₀ гетероциклила, замещенного C₁-C₁₀ гетероарила, гало, нитро, циано, -CO₂H или их C₁-C₆ алкилового сложного эфира.

"Алкил" относится к одновалентным насыщенным алифатическим гидрокарбильным группам, имеющим от 1 до 10 атомов углерода и предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Этот термин включает, например, линейные и разветвленные гидрокарбильные группы, такие как метил (CH₃-), этил (CH₃CH₂-), н-пропил (CH₃CH₂CH₂-), изопропил ((CH₃)₂CH-), н-бутил (CH₃CH₂CH₂CH₂-), изобутил ((CH₃)₂CHCH₂-), втор-бутил ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), трет-бутил ((CH₃)₃C-), н-пентил (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-) и неопентил ((CH₃)₃CCCH₂-).

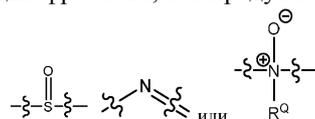
"Алкенил" относится к одновалентным прямым или разветвленным гидрокарбильным группам, имеющим от 2 до 10 атомов углерода и предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода или предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода и имеющим по меньшей мере 1 и предпочтительно от 1 до 2 участков ненасыщенности (>C=C<).

Примером таких групп могут служить, например, винил, аллил и бут-3-ен-1 ил. В этот термин включены цис- и транс-изомеры или смеси этих изомеров.

"Алкинил" относится к прямым или разветвленным одновалентным гидрокарбильным группам, имеющим от 2 до 10 атомов углерода и предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода или предпочтительно от 2 до 3 атомов углерода и имеющим по меньшей мере 1 и предпочтительно от 1 до 2 участков ацетиленовой (-C≡C-) ненасыщенности. Примеры таких алкинильных групп включают ацетиленил (-C≡CH) и пропаргил (-CH₂C≡CH).

"Замещенный алкил" относится к алкильной группе, имеющей от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3 или более предпочтительно от 1 до 2 заместителей, выбранной из группы, состоящей из алкокси, замещенного алкокси, ацила, ациламино, ацилокси, амино, замещенного амино, аминокарбонила, аминотиокарбонила, аминокарбониламино, аминотиокарбониламино, аминокарбонилокси, аминосульфонил, аминосульфонокси, аминосульфонил, амидино, арила, замещенного арила, арилокси, замещенного арилокси, арилтио, замещенного арилтио, карбоксила, карбоксилового сложного эфира, (карбоксиловый сложный эфир)амино, (карбоксиловый сложный эфир)окси, циано, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкилокси, замещенного циклоалкилокси, циклоалкилтио, замещенного циклоалкилтио, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, циклоалкенилокси, замещенного циклоалкенилокси, циклоалкенилтио, замещенного циклоалкенилтио, гуанидино, замещенного гуанидино, галогена, гидрокси, гетероарила, замещенного гетероарила, гетероарилокси, замещенного гетероарилокси, гетероарилтио, замещенного гетероарилтио, гетероциклила, замещенного гетероциклила, гетероциклилокси, замещенного гетероциклилокси, гетероциклилтио, замещенного гетероциклилтио, нитро, SO₃H, замещенного сульфонил, замещенного сульфонокси, тиоацила, тиола, алкилтио и замещенного алкилтио, где указанные заместители являются такими, как определено в настоящем документе.

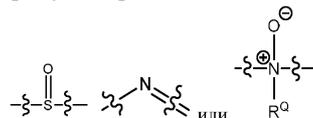
"Гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода заменены на фрагменты -O-, -S-, SO₂, P-содержащий фрагмент, как предусмотрено в настоящем документе, -NR^Q-,



где R^Q представляет собой H или C₁-C₆ алкил. Замещенный гетероалкил относится к гетероалкильной группе, имеющей от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3 или более предпочтительно от 1 до 2 заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкокси, замещенного алкокси, ацила, ациламино, ацилокси, амино, замещенного амино, аминокарбонила, аминотиокарбонила, аминокарбониламино, аминотиокарбониламино, аминокарбонилокси, аминосульфонил, аминосульфонокси, аминосульфонил, амидино, арила, замещенного арила, арилокси, замещенного арилокси, арилтио, замещенного арилтио, карбоксила, карбоксилового сложного эфира, (карбоксиловый сложный эфир)амино, (карбоксиловый сложный эфир)окси, циано, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкилокси, замещенного циклоалкилокси, циклоалкилтио, замещенного циклоалкилтио, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, циклоалкенилокси, замещенного циклоалкенилокси, циклоалкенилтио, замещенного циклоалкенилтио, гуанидино, замещенного гуанидино, галогена, гидрокси, гетероарила, замещенного гетероарила, гетероарилокси, замещенного гетероарилокси, гетероарилтио, замещенного гетероарилтио, гетероциклила, замещенного гетероциклила, гетероциклилокси, замещенного гетероциклилокси, гетероциклилтио, замещенного гетероциклилтио, нитро, SO₃H, замещенного сульфонил, замещенного сульфонокси, тиоацила, тиола, алкилтио и замещенного алкилтио, где указанные заместители являются такими, как определено в настоящем документе.

"Замещенный алкенил" относится к алкенильным группам, имеющим от 1 до 3 заместителей и предпочтительно от 1 до 2 заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкокси, замещенного алкокси, ацила, ациламино, ацилокси, амино, замещенного амино, аминокарбонила, аминотиокарбонила, аминокарбониламино, аминотиокарбониламино, аминокарбонилокси, аминосульфонил, аминосульфонокси, аминосульфонил, амидино, арила, замещенного арила, арилокси, замещенного арилокси, арилтио, замещенного арилтио, карбоксила, карбоксилового сложного эфира, (карбоксиловый сложный эфир)амино, (карбоксиловый сложный эфир)окси, циано, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкилокси, замещенного циклоалкилокси, циклоалкилтио, замещенного циклоалкилтио, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, циклоалкенилокси, замещенного циклоалкенилокси, циклоалкенилтио, замещенного циклоалкенилтио, гуанидино, замещенного гуанидино, галогена, гидрокси, гетероарила, замещенного гетероарила, гетероарилокси, замещенного гетероарилокси, гетероарилтио, замещенного гетероарилтио, гетероциклила, замещенного гетероциклила, гетероциклилокси, замещенного гетероциклилокси, гетероциклилтио, замещенного гетероциклилтио, нитро, SO₃H, замещенного сульфонил, замещенного сульфонокси, тиоацила, тиола, алкилтио и замещенного алкилтио, где указанные заместители являются такими, как определено в настоящем документе.

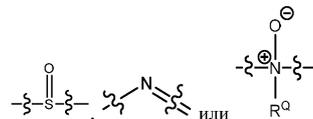
нилокси, аминосульфоиламино, амидино, арила, замещенного арила, арилокси, замещенного арилокси, арилтио, замещенного арилтио, карбоксила, карбоксилевого сложного эфира, (карбоксилевого сложного эфира)амино, (карбоксилевого сложного эфира)окси, циано, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкилокси, замещенного циклоалкилокси, циклоалкилтио, замещенного циклоалкилтио, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, циклоалкенилокси, замещенного циклоалкенилокси, циклоалкенилтио, замещенного циклоалкенилтио, гуанидино, замещенного гуанидино, галогена, гидрокси, гетероарила, замещенного гетероарила, гетероарилокси, замещенного гетероарилокси, гетероарилтио, замещенного гетероарилтио, гетероциклила, замещенного гетероциклила, гетероциклилокси, замещенного гетероциклилокси, гетероциклилтио, замещенного гетероциклилтио, нитро, SO_3H , замещенного сульфоила, замещенного сульфоилокси, тиацила, тиола, алкилтио и замещенного алкилтио, где указанные заместители являются такими, как определено в настоящем документе и при условии, что любое замещение гидроксила или тиола не присоединено к винильному (ненасыщенному) атому углерода. "Гетероалкенил" относится к алкенильной группе, в которой один или более атомов углерода заменены на фрагменты $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, SO_2 , P-содержащий фрагмент, как предусмотрено в настоящем документе, $-\text{NR}^Q-$,



где R^Q представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил. Замещенный гетероалкенил относится к гетероалкенильной группе, имеющей от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3, и более предпочтительно от 1 до 2 заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкокси, замещенного алкокси, ацила, ациламино, ацилокси, амина, замещенного амина, аминокарбонила, аминотиокарбонила, аминокарбониламино, аминотиокарбониламино, аминокарбонилокси, аминосульфоила, аминосульфоилокси, аминосульфоиламино, амидино, арила, замещенного арила, арилокси, замещенного арилокси, арилтио, замещенного арилтио, карбоксила, карбоксилевого сложного эфира, (карбоксилевого сложного эфира)амино, (карбоксилевого сложного эфира)окси, циано, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкилокси, замещенного циклоалкилокси, циклоалкилтио, замещенного циклоалкилтио, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, циклоалкенилокси, замещенного циклоалкенилокси, циклоалкенилтио, замещенного циклоалкенилтио, гуанидино, замещенного гуанидино, галогена, гидрокси, гетероарила, замещенного гетероарила, гетероарилокси, замещенного гетероарилокси, гетероарилтио, замещенного гетероарилтио, гетероциклила, замещенного гетероциклила, гетероциклилокси, замещенного гетероциклилокси, гетероциклилтио, замещенного гетероциклилтио, нитро, SO_3H , замещенного сульфоила, замещенного сульфоилокси, тиацила, тиола, алкилтио и замещенного алкилтио, где указанные заместители являются такими, как определено в настоящем документе.

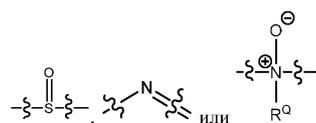
"Замещенный алкинил" относится к алкинильным группам, имеющим от 1 до 3 заместителей и предпочтительно от 1 до 2 заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкокси, замещенного алкокси, ацила, ациламино, ацилокси, амина, замещенного амина, аминокарбонила, аминотиокарбонила, аминокарбониламино, аминотиокарбониламино, аминокарбонилокси, аминосульфоила, аминосульфоилокси, аминосульфоиламино, амидино, арила, замещенного арила, арилокси, замещенного арилокси, арилтио, замещенного арилтио, карбоксила, карбоксилевого сложного эфира, (карбоксилевого сложного эфира)амино, (карбоксилевого сложного эфира)окси, циано, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкилокси, замещенного циклоалкилокси, циклоалкилтио, замещенного циклоалкилтио, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, циклоалкенилокси, замещенного циклоалкенилокси, циклоалкенилтио, замещенного циклоалкенилтио, гуанидино, замещенного гуанидино, галогена, гидрокси, гетероарила, замещенного гетероарила, гетероарилокси, замещенного гетероарилокси, гетероарилтио, замещенного гетероарилтио, гетероциклила, замещенного гетероциклила, гетероциклилокси, замещенного гетероциклилокси, гетероциклилтио, замещенного гетероциклилтио, нитро, SO_3H , замещенного сульфоила, замещенного сульфоилокси, тиацила, тиола, алкилтио и замещенного алкилтио, где указанные заместители являются такими, как определено в настоящем документе, и при условии, что любое замещение гидроксила или тиола не присоединено к ацетиленовому атому углерода.

"Гетероалкинил" относится к алкинильной группе, в которой один или более атомов углерода заменены на фрагменты $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, SO_2 , P-содержащий фрагмент, как предусмотрено в настоящем документе, $-\text{NR}^Q-$,



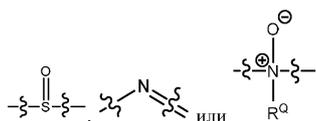
где R^Q представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил. Замещенный гетероалкинил относится к гетероалкинильной группе, имеющей от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3 или более предпочтительно от 1 до 2 заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкокси, замещенного алкокси, ацила, ациламино, ацилокси, амина, замещенного амина, аминокарбонила, аминотиокарбонила, аминокарбониламино, аминотиокарбониламино, аминокарбонилокси, аминосульфоила, аминосульфоилокси, аминосульфоилами-

заменены на фрагменты -O-, -S-, SO₂, P-содержащий фрагмент, как предусмотрено в настоящем документе, -NR^Q-,



где R^Q представляет собой H или C₁-C₆ алкил. "Замещенный гетероалкенилен" относится к гетероалкениленовым группам, имеющим от 1 до 3 заместителей и предпочтительно от 1 до 2 заместителей, выбранных из заместителей, раскрытых для замещенного алкенилена.

"Гетероалкенилен" относится к алкениленовой группе, в которой один или более атомов углерода заменены на фрагменты -O-, -S-, SO₂, P-содержащий фрагмент, как предусмотрено в настоящем документе, -NR^Q-,



где R^Q представляет собой H или C₁-C₆ алкил. "Замещенный гетероалкенилен" относится к гетероалкениленовым группам, имеющим от 1 до 3 заместителей и предпочтительно от 1 до 2 заместителей, выбранных из заместителей, раскрытых для замещенного алкенилена.

"Алкокси" относится к группе O алкил, где алкил определен в настоящем документе. Алкокси включает, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси и н-пентокси.

"Замещенный алкокси" относится к группе O (замещенный алкил), где замещенный алкил определен в настоящем документе.

"Ацил" относится к группам H-C(O)-, алкил-C(O)-, замещенный алкил-C(O)-, алкенил-C(O)-, замещенный алкенил-C(O)-, алкинил-C(O)-, замещенный алкинил-C(O)-, циклоалкил-C(O)-, замещенный циклоалкил-C(O)-, циклоалкенил-C(O)-, замещенный циклоалкенил-C(O)-, арил-C(O)-, замещенный арил-C(O)-, гетероарил-C(O)-, замещенный гетероарил-C(O)-, гетероциклический-C(O)- и замещенный гетероциклический-C(O)-, где алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероциклический и замещенный гетероциклический являются такими, как определено в настоящем документе. Ацил включает "ацетильную" группу CH₃C(O)-.

"Ациламино" относится к группам -NR⁴⁷C(O)алкил, -NR⁴⁷C(O)замещенный алкил, -NR⁴⁷C(O)циклоалкил, -NR⁴⁷C(O)замещенный циклоалкил, -NR⁴⁷C(O)циклоалкенил, -NR⁴⁷C(O)замещенный циклоалкенил, -NR⁴⁷C(O)алкенил, -NR⁴⁷C(O)замещенный алкенил, -NR⁴⁷C(O)алкинил, -NR⁴⁷C(O)замещенный алкинил, -NR⁴⁷C(O)арил, -NR⁴⁷C(O)замещенный арил, -NR⁴⁷C(O)гетероарил, -NR⁴⁷C(O)замещенный гетероарил, NR⁴⁷C(O)гетероциклический и NR⁴⁷C(O)замещенный гетероциклический, где R⁴⁷ представляет собой водород или алкил и где алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероциклический и замещенный гетероциклический являются такими, как определено в настоящем документе.

"Ацилокси" относится к группам алкил-C(O)O-, замещенный алкил-C(O)O-, алкенил-C(O)O-, замещенный алкенил-C(O)O-, алкинил-C(O)O-, замещенный алкинил-C(O)O-, арил-C(O)O-, замещенный арил-C(O)O-, циклоалкил-C(O)O-, замещенный циклоалкил-C(O)O-, циклоалкенил-C(O)O-, замещенный циклоалкенил-C(O)O-, гетероарил-C(O)O-, замещенный гетероарил-C(O)O-, гетероциклический-C(O)O- и замещенный гетероциклический-C(O)O-, где алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероциклический и замещенный гетероцикл являются такими, как определено в настоящем документе.

"Амино" относится к группе NH₂.

"Замещенный amino" относится к группе -NR⁴⁸R⁴⁹, где R⁴⁸ и R⁴⁹ независимо выбираются из группы, состоящей из водорода, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкинила, замещенного алкинила, арила, замещенного арила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, гетероарила, замещенного гетероарила, гетероциклического, замещенного гетероциклического, SO₂-алкила, -SO₂-замещенного алкила, -SO₂-алкенила, -SO₂-замещенного алкенила, -SO₂-циклоалкила, -SO₂-замещенного циклоалкила, -SO₂-циклоалкенила, -SO₂-замещенного циклоалкенила, -SO₂-арила, -SO₂-замещенного арила, -SO₂-гетероарила, -SO₂-замещенного гетероарила, -SO₂-гетероциклического и -SO₂-замещенного гетероциклического, и где R⁴⁸ и R⁴⁹ необязательно соединены вместе с азотом, связанным с ними, с образованием гетероциклической или замещенной гетероциклической группы, при условии, что R⁴⁸ и R⁴⁹ оба не являются водородом, и где алкил, замещенный алкил, ал-

нила, замещенного циклоалкенила, гетероарила, замещенного гетероарила, гетероциклического и замещенного гетероциклического, и где R^{50} и R^{51} необязательно соединены вместе с азотом, связанным с ними, с образованием гетероциклической или замещенной гетероциклической группы, и где алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероциклический и замещенный гетероциклический являются такими, как определено в настоящем документе.

"Аминосульфонилокси" относится к группе $-O-SO_2NR^{50}R^{51}$, где R^{50} и R^{51} независимо выбираются из группы, состоящей из водорода, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкинила, замещенного алкинила, арила, замещенного арила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, гетероарила, замещенного гетероарила, гетероциклического и замещенного гетероциклического, и где R^{50} и R^{51} необязательно соединены вместе с азотом, связанным с ними, с образованием гетероциклической или замещенной гетероциклической группы, и где алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероциклический и замещенный гетероциклический являются такими, как определено в настоящем документе.

"Аминосульфониламино" относится к группе $-NR^{47}SO_2NR^{50}R^{51}$, где R^{47} представляет собой водород или алкил, и R^{50} и R^{51} независимо выбираются из группы, состоящей из водорода, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкинила, замещенного алкинила, арила, замещенного арила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, гетероарила, замещенного гетероарила, гетероциклического и замещенного гетероциклического, и где R^{50} и R^{51} необязательно соединены вместе с азотом, связанным с ними, с образованием гетероциклической или замещенной гетероциклической группы, и где алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероциклический и замещенный гетероциклический являются такими, как определено в настоящем документе.

"Амидино" относится к группе $-C(=NR^{52})NR^{50}R^{51}$, где R^{50} , R^{51} и R^{52} независимо выбираются из группы, состоящей из водорода, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкинила, замещенного алкинила, арила, замещенного арила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, гетероарила, замещенного гетероарила, гетероциклического и замещенного гетероциклического, и где R^{50} и R^{51} необязательно соединены вместе с азотом, связанным с ними, с образованием гетероциклической или замещенной гетероциклической группы, и где алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероциклический и замещенный гетероциклический являются такими, как определено в настоящем документе.

"Арил" или "Ar" относится к одновалентной ароматической карбоциклической группе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода, имеющей одно кольцо (напр., фенил) или несколько конденсированных колец (напр., нафтил или антрил), где конденсированные кольца могут или не могут быть ароматическими (напр., 2-бензоксазолинон, 2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он-7-ил и тому подобные) при условии, что точка присоединения находится на ароматическом атоме углерода. Предпочтительными арильными группами являются фенил и нафтил.

"Замещенный арил" относится к арильным группам, которые замещены от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3 или более предпочтительно от 1 до 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкинила, замещенного алкинила, алкокси, замещенного алкокси, ацила, ациламино, ацилокси, амина, замещенного амина, аминокарбонила, аминотиокарбонила, аминокарбониламино, аминотиокарбониламино, аминокарбонилокси, аминосульфонил, аминосульфонокси, аминосульфониламино, амидино, арила, замещенного арила, арилокси, замещенного арилокси, арилтио, замещенного арилтио, карбоксила, карбоксилевого сложного эфира, (карбоксилевого сложного эфира)амино, (карбоксилевого сложного эфира)окси, циано, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкилокси, замещенного циклоалкилокси, циклоалкилтио, замещенного циклоалкилтио, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, циклоалкенилокси, замещенного циклоалкенилокси, циклоалкенилтио, замещенного циклоалкенилтио, гуанидино, замещенного гуанидино, галогена, гидрокси, гетероарила, замещенного гетероарила, гетероарилокси, замещенного гетероарилокси, гетероарилтио, замещенного гетероарилтио, гетероциклила, замещенного гетероциклила, гетероциклилокси, замещенного гетероциклилокси, гетероциклилтио, замещенного гетероциклилтио, нитро, SO_3H , замещенного сульфонил, замещенного сульфонокси, тиоацила, тиола, алкилтио и замещенного алкилтио, где указанные заместители являются такими, как определено в настоящем документе.

"Арилен" относится к двухвалентной ароматической карбоциклической группе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода, имеющей одно кольцо или несколько конденсированных колец. "Замещенный арилен" относится к арилену, имеющему от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3 или более предпочтительно от

1 до 2 заместителей, как определено для арильных групп.

"Гетероарилен" относится к двухвалентной ароматической группе, содержащей от 1 до 10 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы внутри кольца. "Замещенный гетероарилен" относится к гетероариленовым группам, которые замещены от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3 или более предпочтительно от 1 до 2 заместителей, выбранных из группы, состоящей из той же группы заместителей, определенных для замещенного арила.

"Арилокси" относится к группе -O-арил, где арил является таким, как определено в настоящем документе, которая включает, например, фенокси и нафтокси.

"Замещенный арилокси" относится к группе -O-(замещенный арил), где замещенный арил является таким, как определено в настоящем документе.

"Арилтио" относится к группе -S-арил, где арил является таким, как определено в настоящем документе.

"Замещенный арилтио" относится к группе S (замещенный арил), где замещенный арил является таким, как определено в настоящем документе.

"Карбонил" относится к двухвалентной группе -C(O)-, которая эквивалентна -C(=O)-.

"Карбоксил" или "карбоксил" относится к COOH или его солям.

"Карбоксильный сложный эфир" или "карбоксил сложный эфир" относится к группе -C(O)(O)-алкил, -C(O)(O)-замещенный алкил, -C(O)(O)-алкенил, -C(O)(O)-замещенный алкенил, -C(O)(O)-замещенный алкинил, -C(O)(O)-замещенный алкинил, -C(O)(O)-арил, -C(O)(O)-замещенный арил, -C(O)(O)-циклоалкил, -C(O)(O)-замещенный циклоалкил, -C(O)(O)-циклоалкенил, -C(O)(O)-замещенный циклоалкенил, -C(O)(O)-гетероарил, -C(O)(O)-замещенный гетероарил, -C(O)(O)-гетероциклический и -C(O)(O)-замещенный гетероциклический, где алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероциклический и замещенный гетероциклический являются такими, как определено в настоящем документе.

"(Карбоксильный сложный эфир)амино" относится к группе -NR⁴⁷C(O)(O)-алкил, -NR⁴⁷C(O)(O)-замещенный алкил, -NR⁴⁷C(O)(O)-алкенил, -NR⁴⁷C(O)(O)-замещенный алкенил, -NR⁴⁷C(O)(O)-алкинил, -NR⁴⁷C(O)(O)-замещенный алкинил, -NR⁴⁷C(O)(O)-арил, -NR⁴⁷C(O)(O)-замещенный арил, -NR⁴⁷C(O)(O)-циклоалкил, -NR⁴⁷C(O)(O)-замещенный циклоалкил, -NR⁴⁷C(O)(O)-циклоалкенил, -NR⁴⁷C(O)(O)-замещенный циклоалкенил, -NR⁴⁷C(O)(O)-гетероарил, -NR⁴⁷C(O)(O)-замещенный гетероарил, -NR⁴⁷C(O)(O)-гетероциклический и -NR⁴⁷C(O)(O)-замещенный гетероциклический, где R⁴⁷ представляет алкил или водород, и где алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероциклический и замещенный гетероциклический являются такими, как определено в настоящем документе.

"(Карбоксильный сложный эфир)окси" относится к группе -O-C(O)O-алкил, -O-C(O)O-замещенный алкил, -O-C(O)O-алкенил, -O-C(O)O-замещенный алкенил, -O-C(O)O-алкинил, -O-C(O)O-замещенный алкинил, -O-C(O)O-арил, -O-C(O)O-замещенный арил, -O-C(O)O-циклоалкил, -O-C(O)O-замещенный циклоалкил, -O-C(O)O-циклоалкенил, -O-C(O)O-замещенный циклоалкенил, -O-C(O)O-гетероарил, -O-C(O)O-замещенный гетероарил, -O-C(O)O-гетероциклический и -O-C(O)O-замещенный гетероциклический, где алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероциклический и замещенный гетероциклический являются такими, как определено в настоящем документе.

"Циано" относится к группе CN.

"Циклоалкил" относится к циклическим алкильным группам, содержащим от 3 до 10 атомов углерода, имеющим одно или несколько циклических колец, включая слитые, мостиковые и спиро-кольцевые системы. Слитое кольцо может быть арильным кольцом при условии, что неарильная часть соединена с остальной частью молекулы. Примеры подходящих циклоалкильных групп включают, например, адмантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклооктил.

"Циклоалкенил" относится к неароматическим циклическим алкильным группам, содержащим от 3 до 10 атомов углерода, имеющим одно или несколько циклических колец и имеющим по меньшей мере одну >C=C< ненасыщенность кольца и предпочтительно от 1 до 2 участков >C=C< ненасыщенности кольца.

"Замещенный циклоалкил" и "замещенный циклоалкенил" относятся к циклоалкильной или циклоалкенильной группе, имеющей от 1 до 5 или предпочтительно от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкинила, замещенного алкинила, алкокси, замещенного алкокси, ацила, ациламино, ацилокси, амина, замещенного амина, аминокарбонила, аминотиокарбонила, аминокарбониламино, аминотиокарбониламино, аминокарбониллокси, аминосульфонила, аминосульфоновокси, аминосульфоновоксиламино, амидино, арила, замещенного арила, арилокси, замещенного арилокси, арилтио, замещенного арилтио, карбоксила, карбоксиллового сложного эфира, (карбоксиллового сложного эфира)амино, (карбоксиллового сложного

эфир)окси, циано, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкилокси, замещенного циклоалкилокси, циклоалкилтио, замещенного циклоалкилтио, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, циклоалкенилокси, замещенного циклоалкенилокси, циклоалкенилтио, замещенного циклоалкенилтио, гуанидино, замещенного гуанидино, галогена, гидрокси, гетероарила, замещенного гетероарила, гетероарилокси, замещенного гетероарилокси, гетероарилтио, замещенного гетероарилтио, гетероциклила, замещенного гетероциклила, гетероциклилокси, замещенного гетероциклилокси, гетероциклилтио, замещенного гетероциклилтио, нитро, SO_3H , замещенного сульфонил, замещенного сульфонилокси, тиоацила, тиола, алкилтио и замещенного алкилтио, где указанные заместители являются такими, как определено в настоящем документе.

"Циклопропано" относится к:



"Циклобутано" относится к:



"Циклоалкилокси" относится к -О-циклоалкилу.

"Замещенный циклоалкилокси" относится к -О-(замещенный циклоалкил).

"Циклоалкилтио" относится к -S-циклоалкилу.

"Замещенный циклоалкилтио" относится к -S-(замещенный циклоалкил).

"Циклоалкенилокси" относится к -О-циклоалкенилу.

"Замещенный циклоалкенилокси" относится к -О-(замещенный циклоалкенил).

"Циклоалкенилтио" относится к -S-циклоалкенилу.

"Замещенный циклоалкенилтио" относится к -S-(замещенный циклоалкенил).

"Гуанидино" относится к группе $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$.

"Замещенный гуанидино" относится к $-\text{NR}^{53}\text{C}(=\text{NR}^{53})\text{N}(\text{R}^{53})_2$, где каждый R^{53} независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, алкила, замещенного алкила, арила, замещенного арила, гетероарила, замещенного гетероарила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, гетероциклического и замещенного гетероциклического, и две группы R^{53} , присоединенные к общему атому азота гуанидино, обязательно соединяются вместе с азотом, связанным с ними, с образованием гетероциклической или замещенной гетероциклической группы, при условии, что по меньшей мере один R^{53} не является водородом, и где указанные заместители являются такими, как определено в настоящем документе.

"Гало" или "галоген" относится к фтору, хлору, бромю и йоду.

"Гидрокси" или "гидроксил" относится к группе -ОН.

"Гетероарил" относится к ароматической группе, содержащей от 1 до 10 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в кольце. Такие гетероарильные группы могут иметь одно кольцо (напр., пиридинил или фурил) или несколько конденсированных колец (напр., индолизинил или бензотиенил), причем конденсированные кольца могут быть или могут не быть ароматическими и/или содержать гетероатом при условии, что точка присоединения проходит через атом ароматической гетероарильной группы. В одном варианте выполнения изобретения атом(ы) азота и/или серы кольца гетероарильной группы необязательно окислены для получения N-оксидных ($\text{N}\rightarrow\text{O}$), сульфинильных или сульфонильных фрагментов. Определенные неограничивающие примеры включают пиридинил, пирролил, индолил, тиофенил, оксазолил, тизолил и фурил.

"Замещенный гетероарил" относится к гетероарильным группам, которые замещены от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3 или более предпочтительно от 1 до 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из той же группы заместителей, определенных для замещенного арила.

"Гетероарилокси" относится к -О-гетероарилу.

"Замещенный гетероарилокси" относится к группе -О-(замещенный гетероарил).

"Гетероарилтио" относится к группе -S-гетероарил.

"Замещенный гетероарилтио" относится к группе -S-(замещенный гетероарил).

"Гетероцикл", или "гетероциклический", или "гетероциклоалкил", или "гетероциклил" относится к насыщенной или частично насыщенной, но не ароматической группе, имеющей от 1 до 10 кольцевых атомов углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, серы или кислорода. Гетероцикл охватывает одно кольцо или несколько конденсированных колец, включая слитые мостиковые и спиро-кольцевые системы. В слитых кольцевых системах одно или более колец могут быть циклоалкильным, арильным или гетероарильным при условии, что точка присоединения проходит через неароматическое кольцо. В одном варианте выполнения изобретения атом(ы) азота и/или серы гетероциклической группы необязательно окислены для получения N-оксидных, сульфинильных или сульфонильных фрагментов.

"Замещенный гетероциклический" или "замещенный гетероциклоалкил" или "замещенный гетеро-

циклил" относятся к гетероциклильным группам, которые замещены от 1 до 5 или предпочтительно от 1 до 3 теми же заместителями, что и определенные для замещенного циклоалкила.

"Гетероциклилокси" относится к группе -O-гетероциклил.

"Замещенный гетероциклилокси" относится к группе -O-(замещенный гетероциклил).

"Гетероциклилтио" относится к группе -S-гетероциклил.

"Замещенный гетероциклилтио" относится к группе -S-(замещенный гетероциклил).

Примеры гетероциклов и гетероариллов включают, но без ограничения, азетидин, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, пиразол, пиридин, пиразил, пиримидин, пиридазин, индолизин, изоиндол, индол, дигидроиндол, индазол, пурин, хинолизин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтилпиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, карбазол, карболин, фенантридин, акридин, фенантролин, изотиазол, феназин, изоксазол, феноксазин, фенотиазин, имидазолидин, имидазолин, пиперидин, пиперазин, индолин, фталимид, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, 4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен, тиазол, тиазолидин, тиофен, бензо[b]тиофен, морфолинил, тиоморфолинил (также называемый тиаморфолинил), 1,1-диоксотииоморфолинил, пиперидинил, пирролидин и тетрагидрофуранил.

"Нитро" относится к группе -NO₂.

"Оксо" относится к атому (=O).

Фенилен относится к двухвалентному арильному кольцу, где кольцо содержит 6 атомов углерода.

Замещенный фенилен относится к фениленам, которые замещены от 1 до 4, предпочтительно от 1 до 3 и более предпочтительно от 1 до 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкинила, замещенного алкинила, алкокси, замещенного алкокси, ацила, ациламино, ацилокси, амино, замещенного амино, аминокарбонила, аминотиокарбонила, аминокарбониламино, аминотиокарбониламино, аминокарбонилокси, аминосульфонила, аминосульфонокси, аминосульфонамино, амидино, арила, замещенного арила, арилокси, замещенного арилокси, арилтио, замещенного арилтио, карбоксила, карбоксилевого сложного эфира, (карбоксилевого сложного эфира)амино, (карбоксилевого сложного эфира)окси, циано, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкилокси, замещенного циклоалкилокси, циклоалкилтио, замещенного циклоалкилтио, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, циклоалкенилокси, замещенного циклоалкенилокси, циклоалкенилтио, замещенного циклоалкенилтио, гуанидино, замещенного гуанидино, галогена, гидрокси, гетероарила, замещенного гетероарила, гетероарилокси, замещенного гетероарилокси, гетероарилтио, замещенного гетероарилтио, гетероциклила, замещенного гетероциклила, гетероциклилокси, замещенного гетероциклилокси, гетероциклилтио, замещенного гетероциклилтио, нитро, SO₃H, замещенного сульфонила, замещенного сульфонокси, тиоацила, тиола, алкилтио и замещенного алкилтио, где указанные заместители являются такими, как определено в настоящем документе.

"Спироциклоалкил" и "спиро-кольцевые системы" относятся к двухвалентным циклическим группам, содержащим от 3 до 10 атомов углерода, имеющим циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо со спиро-объединением (объединением, образованным одним атомом, который является единственным общим членом колец), примером которого является следующая структура:



"Сульфонил" относится к двухвалентной группе -S(O)₂-.

"Замещенный сульфонил" относится к группе -SO₂-алкил, -SO₂-замещенный алкил, -SO₂-алкенил, -SO₂-замещенный алкенил, -SO₂-циклоалкил, -SO₂-замещенный циклоалкил, -SO₂-циклоалкенил, -SO₂-замещенный циклоалкенил, -SO₂-арил, -SO₂-замещенный арил, -SO₂-гетероарил, -SO₂-замещенный гетероарил, -SO₂-гетероциклический, -SO₂-замещенный гетероциклический, где алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероциклический и замещенный гетероциклический являются такими, как определено в настоящем документе. Замещенный сульфонил включает такие группы, как метил -SO₂-, фенил -SO₂- и 4-метилфенил-SO₂-.

"Замещенный сульфонокси" относится к группе -OSO₂-алкил, -OSO₂-замещенный алкил, -OSO₂-алкенил, -OSO₂-замещенный алкенил, -OSO₂-циклоалкил, -OSO₂-замещенный циклоалкил, -OSO₂-циклоалкенил, -OSO₂-замещенный циклоалкенил, -OSO₂-арил, -OSO₂-замещенный арил, -OSO₂-гетероарил, -OSO₂-замещенный гетероарил, -OSO₂-гетероциклический, -OSO₂-замещенный гетероциклический, где алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероцикл и замещенный гетероцикл являются такими, как определено в настоящем документе.

"Тиоацил" относится к группам H-C(S)-, алкил-C(S)-, замещенный алкил-C(S)-, алкенил-C(S)-, замещенный алкенил-C(S)-, алкинил-C(S)-, замещенный алкинил-C(S)-, циклоалкил-C(S)-, замещенный циклоалкил-C(S)-, циклоалкенил-C(S)-, замещенный циклоалкенил-C(S)-, арил-C(S)-, замещенный арил-

C(S)-, гетероарил-C(S)-, замещенный гетероарил-C(S)-, гетероциклический-C(S)- и замещенный гетероциклический-C(S)-, где алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероциклический и замещенный гетероциклический являются такими, как определено в настоящем документе.

"Тиол" относится к группе SH.

"Тиокарбонил" относится к двухвалентной группе -C(S)-, которая эквивалентна -C(=S)-.

"Тиоксо" относится к атому (=S).

"Алкилтио" относится к группе S-алкил, где алкил является таким, как определено в настоящем документе.

"Замещенный алкилтио" относится к группе -S-(замещенный алкил), где замещенный алкил является таким, как определено в настоящем документе.

Замещенное кольцо может быть замещено одним или более слитыми и/или спиро-циклами. Такие слитые циклы включают слитый циклоалкил, слитый гетероциклический, слитый арил, слитое гетероарильное кольцо, каждый из которых может быть незамещенным или замещенным. Такие спиро-циклы включают слитый циклоалкил и слитый гетероциклический, каждый из которых может быть незамещенным или замещенным.

Понятно, что приведенные выше определения не предназначены для включения недопустимых картин замещения (напр., метил, замещенный 5 фторгруппами). Такие недопустимые картины замещения хорошо известны опытному специалисту.

Понятно, что приведенные выше определения не предназначены для включения недопустимых картин замещения (напр., метил, замещенный 5 фторгруппами). Такие недопустимые картины замещения хорошо известны опытному специалисту.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к солям соединения, где соли пригодны для фармацевтического применения и получены из различных органических и неорганических противоионов, хорошо известных в данной области техники, и включают, когда соединение содержит кислотную функциональность, только в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний и тетраалкиламмоний; а когда молекула содержит основную функциональность, соли органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат и оксалат (см. Stahl and Wermuth, eds., "Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts," (2002), Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, Switzerland) для обсуждения фармацевтических солей, их выбора, приготовления и применения.

Как правило, фармацевтически приемлемыми солями являются те соли, которые сохраняют по существу одну или более желательных фармакологических активностей исходного соединения и которые пригодны для введения *in vivo*. Фармацевтически приемлемые соли включают кислотно-аддитивные соли, образованные неорганическими кислотами или органическими кислотами. Неорганические кислоты, пригодные для образования фармацевтически приемлемых кислотных аддитивных солей, включают в качестве примера, но не ограничения, гидрогалогенидные кислоты (напр., хлороводородную кислоту, бромоводородную кислоту, йодоводородную кислоту и т.д.), серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобное. Органические кислоты, пригодные для образования фармацевтически приемлемых кислотных аддитивных солей, включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гексановую кислоту, циклопентанпропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, пировиноградную кислоту, молочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, пальмитиновую кислоту, бензойную кислоту, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойную кислоту, коричневая кислота, мандариновая кислота, алкилсульфоновые кислоты (напр., метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этан-дисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота и т.д.), арилсульфоновые кислоты (напр., бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота и т.д.), глутаминовую кислоту, гидроксинафтоевую кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, муконовую кислоту и тому подобное.

Фармацевтически приемлемые соли также включают соли, образующиеся, когда кислый протон, присутствующий в исходном соединении, либо заменяется ионом металла (напр., ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия), либо ионом аммония (напр., ионом аммония, полученным из органического основания, такого как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, морфолин, пиперидин, диметиламин, диэтиламин, триэтиламин и аммиак).

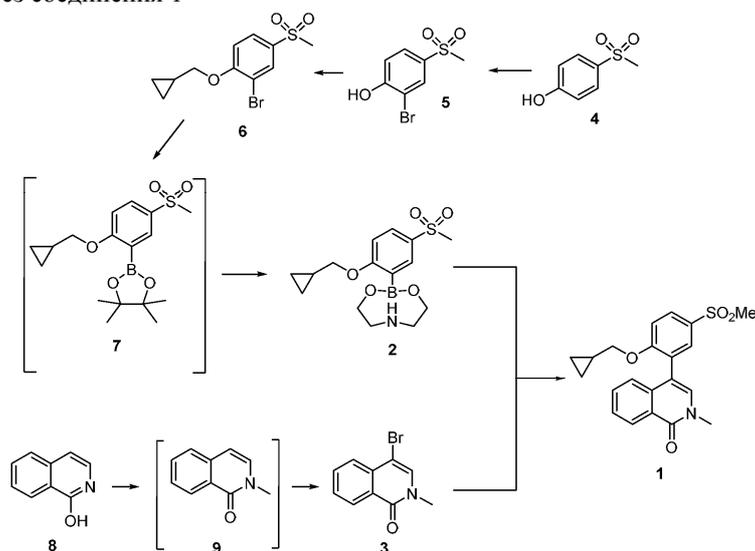
Примеры

Раскрытые ингредиенты, составы, процессы и процедуры для применения способов, раскрытых в настоящем документе, могут соответствовать описанным выше. Другие варианты выполнения изобретения и применения будут очевидны для специалиста в данной области техники в свете настоящего раскрытия. Нижеследующие примеры приведены только в качестве иллюстрации различных вариантов выполнения изобретения и не должны толковаться как ограничивающие изобретение каким-либо образом.

Пример 1: Синтез Соединения 1

Синтез соединения 1 осуществляли по Схеме 1 ниже. Согласно Схеме 1 синтез начался с бромирования исходного материала 4-(метилсульфонил)фенола 4 с получением соединения 5. Соединение 5 было O-алкилировано с помощью (бромметил)циклопропана с получением соединения 6. Боронат Соединения 2 затем образовывался при борилировании Соединения 6 с катализатором Pd и бис(пинаколато)дибором с получением переходного Соединения 7, которое затем обрабатывалось диэтаноломином (DEA) с получением перекрестно-сочетаемого партнерского Соединения 2. Перекрестно-сочетаемое партнерское Соединение 3 было получено в одном реакторе, начиная с коммерчески доступного Соединения 8. Соединение 8 было N-метилировано и бромировано с получением Соединения 3. Соединения 2 и 3 были перекрестно сочетаны (Norio, M. and Suzuki, A., Chem. Rev., 95(7), 2457-2483 (1995)) с получением целевого соединения 1.

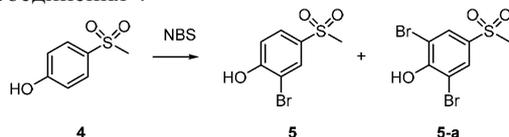
Схема 1: Синтез соединения 1



1.1: Бромирование 4

Бромирование Соединения 4 для получения Соединения 5 само по себе несложно, однако остановиться на монобромированном Соединении 5 было непросто. Бис-бромированное Соединение 5-а (см. Схему 2 ниже) является особенно вредной примесью, поскольку оно соединяется далее с образованием трудноочищаемой примеси.

Схема 2: Бромирование Соединения 4



Ключом к высокой чистоте с разумным выходом было использование различий в растворимости исходного материала Соединения 4 (46 мг/мл при 20°C) и продукта Соединения 5 (8 мг/мл) в CH₂Cl₂. Эти различия в растворимости обобщены в табл. 3 ниже.

Таблица 3

Соединение	Растворимость в CH ₂ Cl ₂ , 10°C		Растворимость в CH ₂ Cl ₂ , 20°C		Растворимость в CH ₂ Cl ₂ , 30°C		Растворимость в CH ₂ Cl ₂ , 10% H ₂ SO ₄ , 10°C		Растворимость в CH ₂ Cl ₂ , 10% H ₂ SO ₄ , 20°C		Растворимость в CH ₂ Cl ₂ , 10% H ₂ SO ₄ , 30°C	
	мг/мл	в	мг/мл	в	мг/мл	в	мг/мл	в	мг/мл	в	мг/мл	в
Соединение 4	30	мг/мл	46	мг/мл	198	мг/мл	19	мг/мл	51	мг/мл	390	мг/мл
Соединение 5	6	мг/мл	8	мг/мл	20	мг/мл	5	мг/мл	8	мг/мл	11	мг/мл
Соединение 5-a diBr	5	мг/мл	7	мг/мл	10	мг/мл	5	мг/мл	7	мг/мл	14	мг/мл

Эта разница в растворимости используется путем проведения реакции при высокой концентрации для вытеснения Соединения 5 из раствора после его образования, тем самым сводя к минимуму его способность далее реагировать с бромирующим реагентом с образованием Соединения 5-а diBr. Реакционную смесь затравливают Соединением 5 для того, чтобы инициировать его кристаллизацию.

На фиг. 22 (Конверсия Соединения 4 в Соединение 5: Влияние Серной Кислоты) может быть видно, что в отсутствие кислоты начальная реакция до Соединения 5 протекает быстро, однако конверсионное плато составляет около 30% Соединения 5. В качестве основного побочного продукта было обнаружено

примесное Соединение 5-a diBr (см. Фиг. 23: Конверсия Соединения 5 и Соединения 5-a diBr: Нет H_2SO_4). Добавление все большего количества серной кислоты приводит к более высокому превращению в желаемое Соединение 5.

На фиг. 24 (Профиль Реакции Соединения 4 в Соединение 5: Порционное Добавление NBS, Затравливание) показан дальнейший контроль реакции. Порционное добавление NBS после добавления каталитической серной кислоты сводит к минимуму повышение температуры, а добавление Соединения 5 после начальной загрузки NBS способствует реактивной кристаллизации Соединения 5. Примерно через 6-7 часов реакции можно увидеть, что основным продуктом является Соединение 5, причем образуется лишь небольшая доля (<5%) ди-бромированной примеси. Напротив, в реакции, где Соединение 4 и все NBS были загружены с последующим добавлением 4 объемов метилхлорида в результате быстрой экзотермы было обнаружено, что основным продуктом является нежелательное Соединение 5-a diBr.

Таким образом, реакцию проводили при высокой концентрации в CH_2Cl_2 с порционным добавлением твердого NBS (для контроля как доступности электрофила, так и экзотермы). В конце реакции в образцах суспензии обычно обнаруживали не более чем 5% оставшегося исходного материала Соединения 4. После фильтрации неочищенный осадок промывали холодным CH_2Cl_2 и промытый CH_2Cl_2 отфильтрованный остаток содержал не более чем 0,5% мас. дибромированного Соединения 5-a. Он также содержал большое количество неопределяемого по ВЭЖХ сукцинимиды.

Проводили следующую процедуру: в реакционный сосуд добавляли Соединение 4 (25 г, 145 ммоль), затем добавляли CH_2Cl_2 (100 мл) и перемешивали. Шихту доводили до температуры от 17°C до 23°C. Серную кислоту (2,7 мл, 51 ммоль) загружали в шихту при температуре от 17°C до 23°C. Шихту перемешивали при температуре от 17°C до 23°C в течение 10-20 минут. Первую порцию N-бромсукцимида (NBS) загружали (6,5 г, 36,5 ммоль) в шихту при поддержании температуры от 17°C до 23°C и перемешивали по меньшей мере 30 мин. Вторую порцию NBS загружали (6,5 г, 36,5 ммоль) в шихту при температуре от 17°C до 23°C и перемешивали по меньшей мере 30 мин. Шихту затравливали Соединением 5 (0,02 мас.) и перемешивали в течение прим. 30 мин при температуре от 17°C до 23°C для индуцирования кристаллизации.

Третью порцию NBS загружали (6,5 г, 36,5 ммоль) в шихту при температуре от 17°C до 23°C и перемешивали по меньшей мере 30 мин. NBS (6,5 г, 36,5 ммоль) загружали в шихту при температуре от 17°C до 23°C и перемешивали по меньшей мере 30 мин. Дополнительный CH_2Cl_2 загружали (50 мл) в шихту при поддержании температуры от 17°C до 23°C, чтобы помочь в перемешивании и передаче для фильтрации. Шихту перемешивали при температуре от 17°C до 23°C до полного завершения по анализу ВЭЖХ (~20-40 ч). Продукт собирали фильтрованием с отсасыванием. Осадок с фильтра промывали в суспензии с CH_2Cl_2 (3×50 мл) при температуре от 17°C до 23°C (целевая 20°C). Осадок с фильтра промывали в суспензии очищенной водой (3,0 об.) при температуре от 65°C до 75°C в течение от 2 до 3 часов. Затем осадок с фильтра промывали в суспензии очищенной водой (3×1,0 об., 3×1,0 мас.) при температуре от 17°C до 23°C. Влажный осадок сушили под вакуумом под азотом при температуре 60°C. Выход: 27 г - 5 (74% молярных) >97% по массе. 1H ЯМР (500 МГц, d_6 -DMSO) 8.01 (1H, d, $^4J = 2.1$ Гц, RO-Ar meta-H), 7.76 (1H, dd, $J = 8.6$ и $^4J = 2.1$ Гц, RO-Ar meta-H), 7.14 (1H, d, $J = 8.6$ Гц, RO-Ar орто-H), 3.38 (1H, br s, OH), 3.20 (3H, s, CH_3); MS (ES⁻) вычисл. 249/251; найдено 249/251. Температура плавления (MP): (DSC) 188°C.

Описанная выше процедура допускала следующие модификации. Растворители: Можно использовать альтернативные растворители. Примеры включают хлорированные растворители, такие как хлороформ или 1,2-дихлорэтан, и нехлорированные растворители, такие как ацетонитрил, тетрагидрофуран или 2-метилтетрагидрофуран. Концентрация реакционной смеси: Концентрация реакционной смеси может варьироваться от около 2X об. до около 20X об. (по отношению к Соединению 4). Бромлирующие агенты: Дополнительные бромлирующие реагенты включают бром и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин. Стехиометрия бромлирующего реагента: Можно использовать различные количества бромлирующего реагента от около 0,8 экв. до около 1,9 экв. Добавление бромлирующего реагента: Бромлирующий реагент можно добавлять сразу, порционно от около 2 до около 20 порций или непрерывно. Время добавления может варьироваться от около 0 до около 72 часов. Температура: Можно использовать температуру реакции от около 0°C до около 40°C. Кислоты: Можно представить различные кислоты, включая бензолсульфоновую кислоту, пара-толуолсульфоновую кислоту, трифловую кислоту, бромоводородную кислоту и трифторуксусную кислоту. Выделение: Вместо того чтобы непосредственно фильтровать продукт и промывать его метилхлоридом и водой, в конце реакции можно было бы загрузить органический растворитель, способный растворять Соединение 5, с последующей водной обработкой для удаления сукцинимиды и добавлением антирастворителя или замены растворителя на соответствующий растворитель для кристаллизации Соединения 4. Сушка: Для сушки можно использовать диапазон температур от около 10 до около 60°C. Был также разработан альтернативный процесс для Соединения 5. Этот процесс выгоден тем, что в нем не используется хлорированный растворитель, а также обеспечивается дополнительный контроль за образованием дибромной примеси Соединения 5-a. См. Oberhauser, T. J. Org. Chem

1997, 62, 4504-4506. Процесс заключается в следующем. Соединение 4 (10 г, 58 ммоль) и ацетонитрил (100 мл) загружали в реактор и перемешивали. Шихту охлаждали до -20°C . Трифловую кислоту ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ или TfOH, 5,5 мл, 62 ммоль) загружали при поддержании температуры шихты от -10 до -25°C . Загружали N-бромсукцинимид (NBS, 11,4 г, 64 ммоль), перемешивали при температуре от -10 до -25°C в течение 30 минут, затем нагревали до 20°C в течение времени от 3 до 4 часов. Перемешивание продолжалось при температуре от 15°C до 25°C до завершения реакции. Если конверсия находилась на плато до завершения реакции, то реакцию охлаждали до температуры от -5 до -15°C и добавляли дополнительный NBS, количество которого основывалось на непрореагировавшем исходном материале, с последующим нагреванием до температуры от 15°C до 25°C и реагированием до полного завершения. После завершения реакции шихту нагревали до температуры от 40°C до 50°C и концентрировали при пониженном давлении до 40 мл. Шихту охлаждали до температуры от -5°C до -15°C , а полученные твердые частицы продукта отфильтровывали. Твердые частицы промывали в суспензии трижды каждый раз с 20 мл воды в течение по меньшей мере 15 минут. Конечный осадок сушили при температуре от 50°C до 60°C при пониженном давлении с получением 10 г 5, содержащего менее чем 0,1% MeCN, 0,07% воды и 0,1% трифловой кислоты (TfOH) по массе.

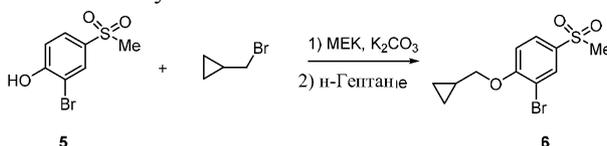
Альтернативы приведенной выше процедуре с использованием MeCN и TfOH заключаются в следующем. Бромлирующие агенты: Дополнительные бромлирующие реагенты включают бром и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин. Стехиометрия Бромлирующего Реагента: Можно использовать различные количества бромлирующего реагента, от около 0,8 экв. до около 2 экв. Сушка: Для сушки можно использовать диапазон температур от около 10°C до около 60°C .

Примесь 5-а была получена и охарактеризована следующим образом. 10 г Соединения 4 и серной кислоты (35 %мол.) растворяли в MeOH (10 об.). Смесь ставили на перемешивание при температуре от 20°C до 25°C в течение 5-10 мин, и одной порцией загружали 2,0 эквивалента NBS. Полученную желтую смесь перемешивали в течение трех дней при $20-25^{\circ}\text{C}$. Шихту концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество суспендировали в воде при температуре $95-100^{\circ}\text{C}$ в течение 3 часов. После второго ночного суспендирования в CH_2Cl_2 при комнатной температуре шихту фильтровали и сушили с получением белого твердого вещества 5-а (15,0 г, 78%). ^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -DMSO), 8.05 (2H, s, ArH), 3.40 (1H, br s, HO-Ar), 3.28 (3H, s, CH_3); MS (ES^-) вычисл. 327/329/331; найдено 327/329/331; MP (DSC): MP (DSC): 226°C (начало 221°C , 102 Дж/г); лит. $224-226^{\circ}\text{C}$.

1.2: О-алкилирование 5 с получением 6

Соединение 6 получали по Схеме 7 ниже.

Схема 7: О-алкилирование 5 с получением 6

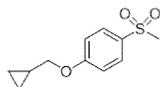


Соединение 5 (100 г, 398 ммоль) и метилэтилкетон (MEK, 700 мл) загружали в реакционный сосуд и перемешивали. Карбонат калия (K_2CO_3 , 325 меш 82,56 г, 597 ммоль) затем загружали в перемешиваемый реакционный сосуд при температуре от 15°C до 25°C . Бромметилциклопропан (64,4 мл, 664 ммоль) загружали в реакционный сосуд в течение по меньшей мере 1 часа, поддерживая температуру от 15°C до 25°C . MEK (200 мл) добавляли в реактор, и реактор нагревали до $65-75^{\circ}\text{C}$. Содержимое реакционного сосуда перемешивали при температуре от 65 до 75°C в течение приблизительно 10 часов до завершения реакции по анализу ВЭЖХ. Воду (3,0 об., 3,0 мас.) загружали в сосуд, поддерживая температуру от 65 до 75°C . Шихту перемешивали при температуре от 65 до 75°C . Фазы оставляли для разделения при температуре от 65°C до 75°C и нижнюю водную фазу удаляли. Воду (300 мл) загружали в сосуд, поддерживая температуру от 65°C до 75°C . Шихту перемешивали по меньшей мере 10 минут при температуре от 65 до 75°C . Фазы разделяли при температуре от 65°C до 75°C и нижнюю водную фазу удаляли. Промывку водой повторили один раз. Температуру доводили до $40-50^{\circ}\text{C}$. Смесь концентрировали до прим. 500 мл при пониженном давлении. Смесь перегоняли при пониженном давлении при температуре вплоть до 50°C с MEK до содержания воды $\leq 1,0\%$ мас./мас. н-Гептан (500 мл) загружали в сосуд, поддерживая температуру от 40 до 50°C . Смесь непрерывно перегоняли под вакуумом с н-гептаном (300 мл), поддерживая объем 1 л в реакционном сосуде. Затравки Соединения 6 (0,01 мас.) добавляли при температуре от 40 до 50°C . Смесь непрерывно перегоняли при пониженном давлении при температуре вплоть до 50°C с н-гептаном (300 мл) при поддержании объема 1 л в реакторе. Шихту охлаждали до $15-25^{\circ}\text{C}$ и выдерживали в течение 2 часов. Продукт собирали фильтрованием с отсасыванием. Осадок с фильтра промывали раствором 10% MEK в н-гептане (5об.) при температуре от 15 до 25°C . Осадок с фильтра сушили при пониженном давлении при температуре вплоть до 40°C в вакууме с потоком азота с получением 95 г 6. ^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -DMSO) 8.07 (1H, d, $^4J = 2.2$ Гц, ArH), 7.86 (1H, d, $J = 8.7$ Гц, meta-ArH), 7.29 (1H, d, $J = 8.8$ Гц, ortho-ArH), 4.04 (2H, d, $J = 6.9$ Гц, OCH_2CH), 3.21 (3H, s, CH_3), 1.31-1.24 (1H, m, OCH), 0.62-0.58

(2H, m, 2 × CHCH_aH_b), 0.40-0.37 (2H, m, 2 × CHCH_aH_b); MS (ES⁺) вычисл. 305/307; найдено 305/307; МР: (DSC) 93°C.

Также могут быть использованы следующие модификации вышеуказанной реакции, синтеза 6 из 5. Растворитель: Можно использовать различные растворители, например, ацетон, метилизобутилкетон, этилацетат, изопропилацетат, ацетонитрил или 2-метилтетрагидрофуран. Реакционный объем: Можно использовать реакционные объемы от 3 до 30 объемов по отношению к 3. Основание: Можно использовать различные неорганические основания, такие как карбонат цезия или фосфатные основания (натрий, калий или цезий). Кроме того, можно использовать органические основания, такие как триметиламин или диизопропилдиимид. Базовый размер частиц: Можно использовать различные размеры частиц карбоната калия от 325 меш. Температура реакции: Можно использовать более низкую температуру, такую как 50°C. Можно использовать более высокую температуру, такую как около 100°C. Любая температура выше точки кипения растворителя может использоваться в сосуде высокого давления. Выделение: Можно использовать различные соотношения растворителей МЭК и н-гептана. Может быть оставлено различное количество остаточной воды. Можно использовать различные количества затравок, от 0 до 50%. Затравка может происходить позже в процессе и/или при более низкой температуре. Можно использовать кристаллизацию без затравки. Можно использовать другую температуру выделения от 0°C до 50°C. Можно было бы использовать другую промывку, например, другое отношение МЭК к н-гептану. Можно использовать другой антирастворитель, отличный от н-гептана, например, гексан, пентан или метилтрет-бутиловый эфир. В качестве альтернативы шихта может быть заменена по растворителю на растворитель, где Соединение 3 имеет растворимость менее чем 100 мг/мл, и выделена из этой системы. Сушка: Для сушки можно использовать диапазон температур от 10 до 60°C.

Соединение 10, показанное ниже, также может быть образовано в результате О-алкилирования непрореагировавшего 4, присутствующего в продукте 5, или альтернативно из или через опосредованное палладием протеодесбромирование или протеодесборилирование в последующем химизме, обсуждаемом в Примере 1.3 ниже.



10

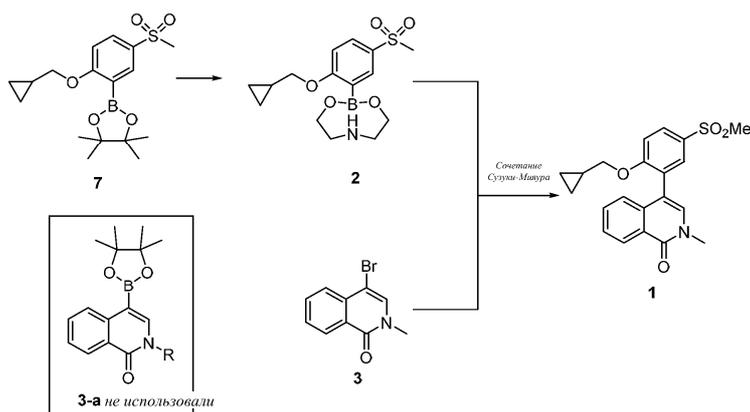
Приготовление метилсульфонилфенил(циклопропилэтилового)эфира 10:

Соединение 4 (0,86 г, 5,0 ммоль) и K₂CO₃ (1,04 г, 7,5 ммоль) суспендировали в ацетоне (17 мл, 20 об.). Циклопропилметилбромид (0,73 мл, 7,5 ммоль) добавляли несколькими небольшими порциями в течение ~1 минуты и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 48 часов, затем охлаждали до 25°C. При перемешивании добавляли воду (5,0 мл) и выпаривали ацетон на ротаторном испарителе, в результате чего образовывалось мелкодисперсное белое твердое вещество, которое отфильтровывали и возвращали в сосуд в виде влажной пасты. Добавляли смесь MeOH/вода (8 мл) в соотношении 1:1 и нагревали до 40°C при перемешивании. Через 1 час белое твердое вещество отфильтровывали. Остаточное твердое вещество промывали свежей водой, которую также пропускали через осодок, который затем выделяли и оставляли сушиться на воздухе в течение двух дней с получением плотного белого твердого вещества 10 (1,00 г, 88%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 7.85 (2H, d, J = 8.8 Гц, RO-Ar орто-H), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Гц, RO-Ar мета-H), 3.87 (2H, d, J = 7.0 Гц, OCH₂CH), 3.02 (3H, s, CH₃), 1.34-1.23 (1H, m, OCH₂CH), 0.72-0.60 (2H, m, 2 × CHCH_aH_b), 0.42-0.31 (2H, m, 2 × CHCH_aH_b).

1.3: Синтез и Выделение Сочетаемого Партнерского Борного Сложного Эфира 2

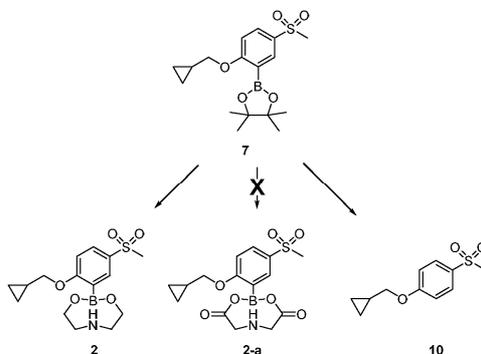
Заключительной стадией образования связи до Соединения 1 является реакция сочетания Сузуки-Мияура между Соединениями 2 и 3, как показано на Схеме 3 ниже (Norio, M. and Suzuki, A., Chem. Rev., 95(7), 2457-2483 (1995)). Ранние исследования показали, что борный сложный эфир изохинолинонового Соединения 3-а обладает плохими физическими свойствами и стабильностью в твердой фазе (Kaila, N. et al., J. Med. Chem., 57: 1299-1322 (2014)). Пинаколатоборонат О-алкилфенола, Соединение 7, обладал приемлемой стабильностью в твердой фазе и мог быть выделен кристаллизацией.

Схема 3: Реакция сочетания Сузуки-Мияура между 2 и 3



Однако исследования устойчивости процесса выделения Соединения 7 показали, что Соединение 7 обладает плохой стабильностью в растворе, разлагаясь в основном на протеоборилированное соединение 10, как показано на Схеме 4 ниже. Это было особенно проблематично, поскольку процесс выделения включал обмен растворителя с 2-МеТНФ (2-метилтетрагидрофурана) на *i*PrOAc (изопропилацетат), что не является быстрой операцией установки при масштабировании.

Схема 4: Модификация 7



Был предпринят поиск более стабильного борного сложного эфира. Ранние попытки были нацелены на получение *N*-метилиминудиуксусной кислоты (MIDA) бороната Соединения 2-а (E. Gilis and M. Burke, "Multistep Synthesis of Complex Boronic Acids from Simple MIDA Boronates", *J. Am. Chem. Soc.*, 130(43): 14084-14085 (2008)), однако все попытки привели к разложению продукта. Затем заявитель обратился к относительно малоизвестному боронату, образованному добавлением диэтанолamina к Соединению 7 (Bonin et al., *Tetrahedron Lett.*, 52:1132-1135 (2011)). Добавление диэтанолamina в раствор Соединения 7 приводило к быстрому образованию сложного эфира и сопутствующей кристаллизации Соединения 2.

Открытие сложного борного эфира Соединения 2 позволило провести простой, быстрый процесс с высоким выходом и высокой чистотой, включающий следующую процедуру. Тетрагидрофуран (THF, 1500 мл) загружали в колбу, содержащую Соединение 6 (100 г, 328 ммоль), бис(пинаколато)дидбор (90,7 г, 357 ммоль) и ацетат цезия (CsOAc, 158 г, 822 ммоль). Систему трижды продували азотом под вакуумом. Pd(PPh₃)₂Cl₂ (13,8 г, 20 ммоль) загружали в реакционную смесь, и систему трижды продували азотом под вакуумом. Затем реакционную смесь нагревали до 55-65°C.

Смесь перемешивали в течение приблизительно 8 часов до завершения реакции по анализу ВЭЖХ. Шихту охлаждали до 15-25°C (целевая 20°C) и загружали в нее силикагель (20 г) и Ecosorb C-941 (20 г). Через 1 ч смесь фильтровали для удаления твердого вещества. Остаточные твердые частицы промывали дважды, каждый раз THF (300 мл). Фильтрат и промывки объединяли. В отдельном сосуде растворяли диэтанолamin (34,5 мл, 360 ммоль) в THF (250 мл). Затем в шихту загружали раствор диэтанолamina в THF (25 мл). Через 10 минут шихту затравливали 2 (1 г) и выдерживали от 1 до 2 часов. Оставшийся раствор диэтанолamina в THF загружали в шихту в течение по меньшей мере 2 часов и суспензию перемешивали по меньшей мере 2 часов. Продукт 2 собирали фильтрацией с отсасыванием. Влажный осадок трижды промывали THF (200 мл). Вещество сушили под вакуумом при 40°C с продувкой азотом с получением 94,6 г 2.

Реакция синтеза Соединения 2 из Соединения 6, описанная выше, может быть модифицирована следующим образом. Растворитель: Можно использовать различные растворители, отличающиеся от THF, такие как 1,4-диоксан или 2-метилтетрагидрофуран. Реакционный объем: Реакционный объем может варьироваться от 4 до 50 объемов по отношению к соединению 2. Катализатор и основание: Для борилирования могут быть использованы различные палладиевые катализаторы и основания. Примеры можно найти в Chow et al., *RSC Adv.*, 3: 12518-12539 (2013). Температура реакции борилирования: Мож-

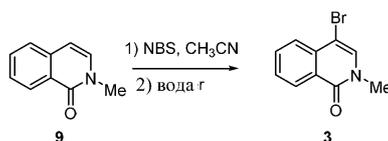
но использовать температуру реакции от комнатной температуры (20°C) до рефлюкса растворителя. Обработка Углеродом/Кремнеземом: Обработку можно проводить без силикагеля. Этот процесс может быть выполнен без углеродной обработки. Можно использовать источники углерода, отличающиеся от Ecosorb C-941. Можно использовать различные количества кремнезема, от 0,01X до 1X весовых эквивалентов. Можно использовать различные количества Ecosorb C-941, от 0,01X до 1X весовых эквивалентов. Кристаллизация: Можно использовать другую скорость добавления диэтанолamina. Можно использовать различные количества диэтанолamina, от 1,0 до 3,0 молярных эквивалентов. Можно использовать другую промывку осадка с большим или меньшим количеством THF. Можно использовать различное количество затравок от 0,0001X мас. до 50X мас. В качестве альтернативы процесс может быть без затравки. Сушка: Для сушки можно использовать диапазон температур от 10°C до 60°C.

Последующая реакция сочетания Сузуки-Мияура между Соединениями 2 и 3 также протекало хорошо, обеспечивая более 20 кг неочищенного соединения 1 со средним молярным выходом 80% и LСАР 99,7%.

1.4: Синтез Сочетаемого партнера 3

Перекрестно-сочетаемый партнер 3 получали двумя различными процессами, соответствующими Схемам 8 и 9, показанным ниже.

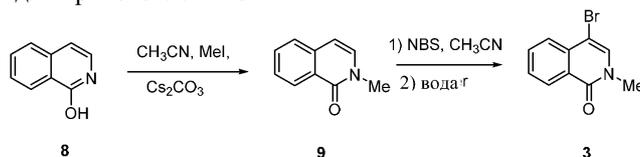
Схема 8: Процесс А для получения 3



В соответствии с Процессом А Соединение 9 (100 г, 628 ммоль) растворяли в ацетонитриле (450 мл) при комнатной температуре. В отдельном сосуде суспендировали N-бромсукцинимид (NBS, 112 г, 628 ммоль) в ацетонитриле (1 л). Соединение 9 в ацетонитриле загружали в суспензию NBS в течение по меньшей мере 45 минут. Содержимое реакционного сосуда нагревали до 45°C - 55°C и перемешивали шихту до завершения реакции по анализу ВЭЖХ. Шихту охлаждали до 35°C-45°C и обеспечивали растворение. В смесь загружали углерод Norit SX plus (10 г) и доводили реакционную смесь до температуры от 55°C до 60°C. Смесь перемешивали при температуре от 55°C до 60°C в течение около 1 ч и фильтровали при температуре от 55°C до 60°C для удаления твердых частиц. Твердые вещества промывали ацетонитрилом (500 мл) при температуре от 55°C до 60°C. Объем комбинированного фильтрата уменьшали до 900 мл путем отгонки ацетонитрила при пониженном давлении. Шихту с Соединением 3 (1 г) перемешивали при температуре от 35°C до 45°C по меньшей мере 60 минут. Содержимое реакционного сосуда охлаждали до температуры от 15°C до 25°C в течение по меньшей мере 1 часа. Воду (2000 мл) загружали в реакционный сосуд в течение по меньшей мере 90 минут и суспензию выдерживали по меньшей мере 60 минут. Продукт собирали фильтрованием с отсасыванием. Осадок промывали предварительно смешанным 5%-ным раствором ацетонитрила в воде (300 мл). Влажный осадок сушили под вакуумом при 40°C с продувкой азотом. Выход: 120 г 3.

Описанная выше процедура, Процесс А для этого синтеза 3, может быть применена с альтернативными реагентами и условиями следующим образом. Растворители: Можно использовать альтернативные растворители. Примеры включают хлорированные растворители, такие как метилхлорид, хлороформ или 1,2-дихлорэтан, и нехлорированные растворители, такие как тетрагидрофуран или 2-метилтетрагидрофуран. Концентрация реакции: Концентрация реакции может варьироваться от 2X об. до 40X об. (по отношению к Соединению 9). Бромлирующие агенты: Дополнительные бромлирующие реагенты включают бром и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин. Стехиометрия реагента для Бромирования: Можно использовать различные количества бромлирующего реагента, от 0,8 экв. до 2 экв. Кристаллизация: Можно использовать различные количества воды, в том числе от 5 до 50 объемов. Кристаллизация может протекать и без добавления затравок. Можно использовать различные времена добавления воды и окончательного удержания. Можно использовать различные процедуры промывки. Сушка: Для сушки можно использовать диапазон температур от 10°C до 60°C.

Схема 9: Процесс В для приготовления 3



В соответствии с Процессом В Соединение 3 может быть образовано, начиная с 8, через невыделенное соединение 9 следующим образом. В реактор загружали Соединение 8 (80 г, 55 ммоль), карбонат цезия (Cs₂CO₃, 215 г, 66 ммоль) и ацетонитрил (800 мл). Температуру устанавливали от 15 до 25°C и загружали в реактор йодометан (MeI, 86 г, 0,61 моль) при поддержании температуры шихты ниже 25°C. Шихту нагревали до 40°C и перемешивали в течение 10 часов с образованием Соединения 9. Шихту ох-

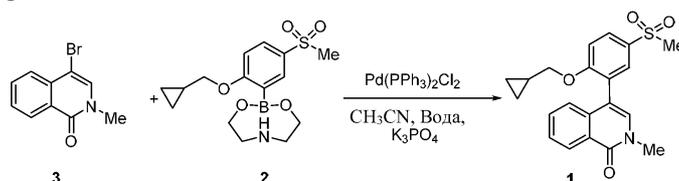
лаждали до 25°C, фильтровали в свежий реактор для удаления твердых частиц и дважды промывали ацетонитрилом. Объединенные органические слои концентрировали путем атмосферной перегонки до около 320 мл.

В отдельном реакторе загружали N-бромсукцинимид (NBS, 98,1 г, 0,55 моль) в ацетонитрил (800 мл) и перемешивали. Шихту, содержащую Соединение 9, переносили в раствор NBS при поддержании температуры шихты от 15 до 25°C. Шихту нагревали до температуры от 45 до 55°C и перемешивали в течение по меньшей мере 4 часов, чтобы обеспечить завершение реакции до Соединения 3. После завершения реакции загружали активированный уголь Norit SX Plus (8 г) и перемешивали при температуре от 45 до 55°C в течение одного часа. Шихту фильтровали в свежий сосуд, осадок Norit SX plus промывали 400 мл ацетонитрила при температуре от 45 до 55°C. Слои ацетонитрила объединяли, охлаждали до температуры от 35 до 45°C и перегоняли при пониженном давлении до 720 мл. Шихту доводили до температуры 40°C, загружали затравками Соединения 3 (0,8 г), перемешивали в течение одного часа, охлаждали до температуры от 15 до 25°C в течение по меньшей мере часа, затем загружали водой (1600 мл) в течение по меньшей мере двух часов. Смесь перемешивали в течение еще одного-двух часов, фильтровали, осадок промывали предварительно смешанным 5%-ным раствором ацетонитрила в воде (240 мл). Влажный осадок сушили под вакуумом при 40°C с продувкой азотом. Выход: 52 г 3. Процесс В для синтеза Соединения 3, описанный выше, может быть модифицирован следующим образом. Растворители: Можно использовать альтернативные растворители. Примеры включают хлорированные растворители, такие как метиленхлорид, хлороформ или 1,2-дихлорэтан, и нехлорированные растворители, такие как тетрагидрофуран или 2-метилтетрагидрофуран. Концентрация реакции: Концентрация реакции может варьироваться от 2X об. до 40X об. (по отношению к Соединению 8). Алкилирующий реагент: Можно использовать альтернативные метилйодиду метилирующие реагенты, такие как диметилсульфат. Стехиометрия алкилирующего реагента: Можно использовать от 1 до 10 молярных эквивалентов метилйодида. Основание: Можно использовать различные неорганические основания, такие как карбонат калия или фосфатные основания (натрий, калий или цезий). Бромлирующие агенты: Дополнительные бромлирующие реагенты включают бром и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин. Стехиометрия реагента для бромирования: Можно использовать различные количества бромирующего реагента, от 0,8 экв. до 2 экв. Кристаллизация: Можно использовать различные количества воды, в том числе от 5 до 50 объемов. Можно использовать уровни затравливания от 0,0001% до 50%. Кристаллизация может также протекать и без добавления затравок. Можно использовать различные времена добавления воды и окончательного удержания. Можно использовать различные процедуры промывки. Сушка: Для сушки можно использовать диапазон температур от 10 до 60°C.

1.5: Реакция перекрестного сочетания 2 и 3 с Получением Целевого Соединения 1

1 синтезируют реакцией перекрестного сочетания Сузуки 3 и 2 по Схеме 10 и так, как описано ниже.

Схема 10: Синтез 1



Ацетонитрил (1,6 л) загружали в смесь Соединения 2 (156,7 г, 460 ммоль), Соединения 3 (100 г, 420 ммоль) и трехосновного фосфата калия (223 г, 1,05 моль). Начинали перемешивание и в шихту загружали воду (400 мл). Систему трижды вакуумировали азотом и загружали Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,9 г, 4 ммоль), и систему трижды вакуумировали азотом. Шихту нагревали до температуры от 65 до 75°C и перемешивали содержимое в течение по меньшей мере 16 часов до завершения реакции по анализу ВЭЖХ. Шихту охлаждали до температуры от 60 до 70°C, перемешивание прекращали и давали смеси отстояться. Нижний водный слой удаляли. Воду (150 мл) и ацетонитрил (700 мл) загружали при температуре от 60 до 70°C. Ecosorb C-941 (15 г) и Celite (10 г) загружали в реакционный сосуд при температуре от 60 до 70°C. Через 1 ч смесь фильтровали для удаления твердых частиц. Твердые частицы дважды промывали каждый раз 18% водой в ацетонитриле (500 мл) при температуре от 60 до 70°C. Фильтраты объединяли и концентрировали при атмосферном давлении до конечного объема 1,5 л. Шихту охлаждали до температуры от 60 до 65°C и затравливали Соединением 1 (1 г). Через 1 час воду (500 мл) загружали в течение по меньшей мере 1 часа при температуре от 60 до 65°C. Суспензию охлаждали до температуры от 15 до 25°C в течение 4 часов. Продукт собирали фильтрованием с отсасыванием. Влажный осадок дважды промывали 45% водой в ацетонитриле (500 мл). Продукт сушили под вакуумом при 40°C с продувкой азотом. Выход: 139 г 1.

Описанная выше процедура сочетания Соединения 3 и Соединения 2 с получением Соединения 1 может быть изменена любым из следующих способов. Реакционные растворители: Можно использовать различные реакционные растворители, отличающиеся от ацетонитрила, включая тетрагидрофуран, 2-

метилтетрагидрофуран, толуол и изопропанол. Сложный эфир бора: Можно использовать сложные эфиры бора, отличные от Соединения 2, включая пинаколатный сложный эфир соединения 7 и свободную борную кислоту Соединения 2. Примеры борных сложных эфиров можно найти в Lennox, Alister, J.J., Lloyd-Jones, Guy C. Chem. Soc. Rev., 2014, 43, 412. Обработка Углеродом: Можно использовать углеродные обработки, отличающиеся от Ecosorb C-941. Можно использовать различные количества углерода, от 0,01 до 0,5X по массе. Углерод может быть исключен. Можно использовать различные количества Celite, от 0,01 до 0,5X по массе. Кристаллизация: Можно использовать различные количества воды, в том числе от 5 до 50 объемов. Кристаллизация может протекать и без добавления затравок. Можно использовать различные времена добавления воды и окончательного удержания. Можно использовать различные процедуры промывки. Сушка: Для сушки можно использовать диапазон температур от 10 до 60°C. Катализаторы: Можно использовать различные комбинации металла и лиганда. Примеры комбинаций металл/лиганд можно найти в Maluenda, Irene; Navarro, Oscar, Molecules, 2015, 20, 7528. Различные катализаторы могут быть, в том числе: XPhos-3G (cas# 1445085-55-1); cataCXium® A Pd 3G (CAS# 1651823-59-4); PdCl₂(DtBPF) (CAS# 95408-45-0); SPhos 3G (Cas# 1445085-82-4); AmPhos 3G (Cas# 1820817-64-8); PCy₃ 3G (Cas# 1445086-12-3); Pd PEPPSI IPent Cas#1158652-41-5); Pd(PPh₃)₂Cl₂ (Cas# 13965-03-2). Примеры каталитических систем, которые, как было продемонстрировано, приводят к Соединению 1, перечислены ниже в табл. 4 при использовании борных сложных эфиров 2 или 7 в сочетании с 3.

Таблица 4

Сводная таблица скрининга катализаторов

Растворитель_Лиганд	Конверсия в Продукт при 10-3h	
	HB071	HB075
THF_XPhos 3G	79.7	88.8
THF_CataCXium A 3G	80.8	85.8
THF_PdCl2(DtBPF)	89.8	86.4
THF_SPhos 3G	71.5	88.7
THF_APhos 3G	83.8	85.2
THF_PCy3 3G	70.0	55.2
THF_Pd PEPPSI IPent	62.2	51.9
THF_Pd(PPh3)2Cl2	74.8	32.8
2-MeTHF_XPhos 3G	92.1	81.3
2-MeTHF_CataCXium A 3G	89.8	87.6
2-MeTHF_PdCl2(DtBPF)	89.3	86.7
2-MeTHF_SPhos 3G	86.3	85.5
2-MeTHF_APhos 3G	90.9	86.9
2-MeTHF_PCy3 3G	78.6	69.8
2-MeTHF_Pd PEPPSI IPent	74.6	61.7
2-MeTHF_Pd(PPh3)2Cl2	77.9	38.7
MeCN_XPhos 3G	95.5	84.1
MeCN_CataCXium A 3G	78.5	69.8
MeCN_PdCl2(DtBPF)	91.6	85.3
MeCN_SPhos 3G	92.6	85.9
MeCN_APhos 3G	88.3	89.3
MeCN_PCy3 3G	86.8	35.3
MeCN_Pd PEPPSI IPent	87.4	90.5
MeCN_Pd(PPh3)2Cl2	86.5	90.6

HB071

Соединение 3 Соединение 7 Соединение 1

HB075

Соединение 3 Соединение 2 Соединение 1

1.6: Кристаллизация 1

Для окончательного выделения Соединения 1 требуется фильтрация с доочисткой. Для этого шихта должна быть полностью растворена. К сожалению, Соединение 1 обладает низкой растворимостью практически во всех растворителях Класса 3 и общего Класса 2 (напр., THF, MeCN) Международного Совета по Гармонизации Технических Требований к Фармацевтическим Препаратам для Использования Человеком (ICH) (ICH Harmonized Guideline "Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R6)" October 20, 2016). Разумная растворимость была получена в теплой смеси MeCN-вода, но это не оптимальная система (требуется подогреваемая фильтрация, MeCN имеет предел остаточного растворителя всего 410 ppm). Дополнительные растворители с разумной растворимостью (>50 мг/мл) включают N-метил-2-пирролидон (NMP) и диметилацетамид (DMAc); но разработка выделений из этих растворителей потребовала больших объемов и подняла проблемы остаточного предела растворителя (530 ppm или менее для NMT и 1090 ppm или менее для DMAc).

Муравьиная кислота является одним из растворителей ICH Класса 3, в котором Соединение 1 хорошо растворимо, имея растворимость более чем 250 мг/мл при 20°C. Кривая растворимости Соединения 1 в муравьиной кислоте-Воды довольно крутая (см. фиг. 7), что позволяет эффективно проводить процесс в объеме.

Первоначальные попытки перекристаллизовать неочищенное Соединение 1 включали растворение в муравьиной кислоте, фильтрацию с доочисткой и загрузку воды с фильтра доочистки до около 20% пересыщения и затем затравливание термодинамически наиболее стабильной формой (Формой 1), затем медленное добавление воды к конечному соотношению растворителей, фильтрацию, промывку и сушку. Заявитель обнаружил, что во время начальной загрузки воды, если шихта самозатравливалась, в ней образовывалась густая суспензия. Рентгеновская дифракция (XRD), дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) и фотомикроскопия показали, что была получена метастабильная форма. После затравки с помощью Формы 1 шихта преобразуется в желаемую форму (Форму 1) до добавления оставшейся воды. Этот процесс хорошо работал во время нескольких лабораторных запусков, последовательно обеспечивая желаемую форму и чистоту с выходом около 85%.

К сожалению, при масштабировании шихта не преобразовалась в Форму 1 после затравливания. Была загружена дополнительная вода, и шихта начала превращаться в желаемую форму (смесь Формы 1

и метастабильной формы по рентгеновской порошковой дифракции (XRPD)). Когда добавили дополнительную воду, XRPD показывала только метастабильную форму. Через несколько часов без каких-либо изменений Заявитель продолжил загрузку воды до конечного соотношения растворителей, в течение которой партия в конечном итоге преобразовалась в Форму 1. Этот процесс обобщен на фиг. 8. Впоследствии при более тщательном анализе заводских и лабораторных образцов было обнаружено, что при увеличении масштаба образуется новая метастабильная форма с похожим, но иным рисунком XRPD. Эта форма (метастабильная В) может быть воспроизведена в лаборатории, но только в том случае, если шихта имеет высокое соотношение муравьиной кислоты и воды и затравлена Формой 1. Без затравок Формы 1 метастабильная А является кинетической формой. Обе метастабильные формы превращаются в Форму 1 с дополнительной водой и/или при сушке, что приводит Заявителя к предположению, что метастабильные формы являются сольватами муравьиной кислоты. Эти выводы обобщены на фиг. 9.

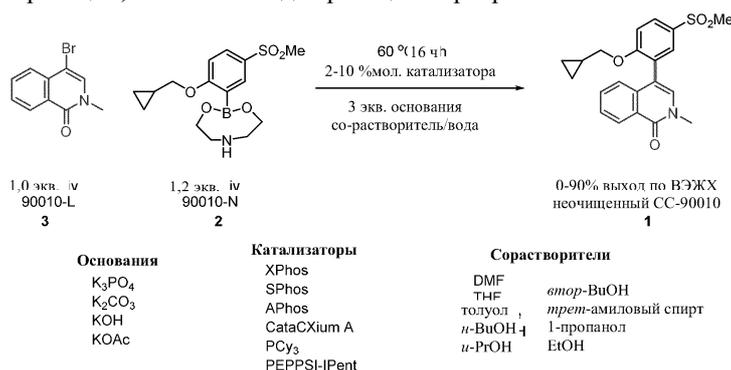
В то время как существует небольшой риск, что вы не сможете контролировать конечную форму, существует и риск образования трудно перемешиваемой суспензии, которая может привести к проблемам производства. Поэтому процедура кристаллизации была модифицирована для поддержания постоянного соотношения муравьиной кислоты и воды. Это было выполнено путем загрузки 2,4X мас. муравьиной кислоты и 1,75X мас. воды (конечный состав растворителя) в кристаллизатор с 0,03X мас. затравки Формы 1 и осуществления одновременного добавления Соединения 1 в 6, 1X мас. муравьиной кислоты и 4,4X мас. воды. Шихту легко фильтровали и промывали муравьиной кислотой/водой, затем водой и сушили при пониженном давлении с получением 8,9 кг Соединения 1 (выход 92%) с 99,85% LСАР и муравьиной кислотой N.D.

Пример 2: Типичная экспериментальная реакция с высокой пропускной способностью

Следующая процедура является типичной экспериментальной реакцией с высокой пропускной способностью.

Обзор реакции показан ниже на Схеме 5:

Схема 5: Условия реакции, испытанные для реакции перекрестного сочетания соединения 2 и 3



Pd-катализаторы дозировали в 24-луночный реакторный сосуд в виде растворов (100 мкл 0,01 М раствора в тетрагидрофуране (THF) или дихлорэтане (DCE) в зависимости от растворимости лиганда). Пластины этих лигандов обычно дозируют перед реакцией, растворитель удаляют вакуумированием в испарительной центрифуге, а пластины хранят в перчаточной камере. Катализаторы, отобранные для реакции сочетания, представляют собой следующие: XPhos, SPhos, CataCXium A, APhos, P(Cy)₃, PEPPSI-IPent. Для первых пяти лигандов они первоначально были отобраны как прекатализаторы Buchwald Pd G2/G3. Затем к пластинам добавляли исходный раствор Соединения 3 (10 мкмоль) и Соединения 2 (12 мкмоль), растворенных в следующих растворителях: диметилформамид (DMF), тетрагидрофуран (THF), бутанол (*n*-BuOH) и толуол. Затем добавляли основание в виде базового раствора (30 мкмоль) в 20 мкл воды.

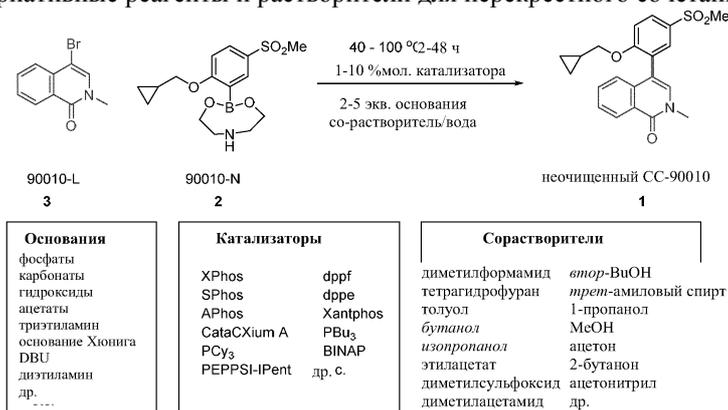
Тепловая карта, суммирующая характеристики катализатора, показана на фиг. 10А и 10В. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) дает для этого диапазона скрининга интервал от <5% вплоть до ~85%. Более крупные круги указывают на более высокий выход. Более светлые круги указывают на более высокую чистоту.

Аналогично разработанный скрининг основания и растворителя также указывает на то, что ряд спиртовых растворителей (метанол, этанол, пропанол, 2-бутанол, 2-пропанол и трет-амиловый спирт) также являются жизнеспособными в этой химии сочетания. Основания, такие как фосфат калия, карбонат калия, ацетат калия и гидроксид калия, были успешными в достижении сочетания. На фиг. 10В показана тепловая карта с выходами ВЭЖХ в диапазоне ~50-95%. Более крупные темные круги указывают на более высокий выход.

Эта химия от микроскрининга была масштабирована до лабораторного процесса. В 3-горлую колбу объемом 250 мл, снабженную верхним перемешиванием, входом азота и термопарой, добавляли Соединение 3 (1,0 экв., 4,00 г), Соединение 2 (1,2 экв., 1,71 × мас.), карбонат калия (3,0 экв., 1,74 × мас.). Реактор был трижды заинертен, а затем добавляли дегазированный 2-пропанол (24 × об.) и далее дегазиро-

ванную воду (6 × об.). Затем начинали перемешивание при 300 об/мин. Затем реакционную смесь перемешивали и защищали азотом на 1 час. Затем добавляли катализатор (0,01 экв., 0,028 × мас.) и продолжали перемешивание (300 об/мин) и реактор нагревали до температуры $T_1 = 65^\circ\text{C}$. Через 2 часа при полной конверсии, подтвержденной аналитически, дозировали триоктилфосфин (0,1 экв., 0,16 × мас.) и реакционной смеси давали медленно остыть до комнатной температуры в течение нескольких часов. Затем реакционную смесь фильтровали, промывали 2-пропанолом (4 × об.), 2-пропанолом: водой (4:1, 4 × об.) и затем водой (4 × об.). Примечание: Если в осадке присутствует димер 2, то для продувки можно добавить дополнительную промывку (4 × об.) этилацетатом (EtOAc). Затем осадок переносили в вакуумную печь для сушки в течение ночи при температуре 40°C , -40 см рт. ст. под потоком азота. После переноса в бутылку выделяли 6,03 г 1, анализ 98,6%, общий выход 91%.

Схема 6: Альтернативные реагенты и растворители для перекрестного сочетания



На основе ранее очерченных результатов ожидалось, что различные монодентатные (PPh₃ [трифенилфосфин], PBu₃ [трибутилфосфин] и т.д.) и бидентатные фосфины (dppf [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен], BINAP [2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил], Xantphos [4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен], dppe [1,2-бис(дифенилфосфино)этан] и т.д.), лигированные любым количеством источников Pd (галогенидов Pd, прекатализаторов Pd(II), источников Pd(O)), могут разумно использоваться для того, чтобы прибыть в сырой материал Соединения 1. Ряд органических растворителей, начиная от неполярных (гептан, бензол), протонных (спирты), полярных апротонных (диметилсульфоксид, диметилформамид, диметилацетамид, ацетонитрил), а также различных сложных эфиров и кетонов (ацетон, 2-бутанон, этилацетат), также должны служить эффективными растворителями для этой реакции. Наконец, в качестве стехиометрических основных добавок жизнеспособны неорганические основания различной силы (фосфаты, карбонаты, ацетаты и т.д.) наряду с органическими вариантами, такими как триэтиламин, 1,8-диазацикло(5.4.0)ундец-7-ен и другими в широком диапазоне рКа.

Пример 3: Типичный процесс Соединения 5

Цель этого примера состояла в том, чтобы описать типичный процесс получения Соединения 5.

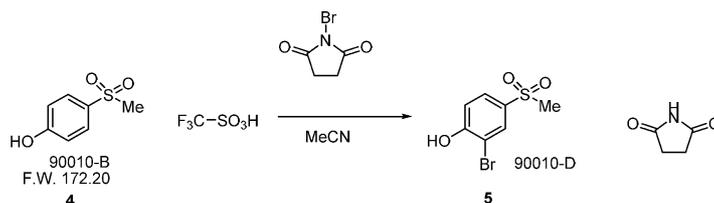


Таблица 5

Реагент	Чистота	ММ	Мол. Экв.	М	Плотность	Масса	Об.	Моли	X Мас.	X Об.
				M/L	г/мл	г	мл			
90010-B; 4	97% (14763-60-1)	172,02	1,00			10,00	-	0,058	1,00	-
NBS	Реагент (128-08-5)	177,98	1,10			11,38	-	0,064	1,14	-
Трифловая кислота	Реагент Плюс (1493-13-6)	150,08	1,07		1,70	9,34	5,5	0,062	0,93	0,55
MeCN	реагент (75-05-8)	41,05	33,00		0,79	78,75	100,2	1,918	7,87	10,02
90010-D; 5	(20951-43-3)	251,10	1,00			14,60	-	0,058	1,46	-
вода	реагент (7732-18-5)	18,00	29,00		1,00	30,35	30,3	1,686	3,03	3,03

Загружают 4 (10 г, 58 ммоль) и ацетонитрил (100 мл) в реакционный сосуд и запускают мешалку. Регулируют температуру шихты от -18°C до -22°C (целевая -20°C). Загружают трифловую кислоту (5,5 мл, 62 ммоль) в шихту, поддерживая температуру от -10°C до -25°C (целевая -20°C). Перемешивают шихту при температуре от -10°C до -25°C (целевая -20°C) в течение 10-20 минут. Загружают NBS (11,38 г, 64 ммоль) в шихту при температуре от -10°C до -25°C (целевая -20°C) и перемешивают прим. 30 мин при температуре от -10°C до -25°C (целевая -20°C). Нагревают шихту до 20°C в течение 3-4 часов (реакция будет происходить при внутренней температуре от 5°C до 15°C). Перемешивают шихту при температуре от 15°C до 25°C (целевая 20°C) в течение приблизительно 1 часа и отбирают образец, чтобы судить о завершении реакции. Если Соединения 4 относительно Соединения 5 более чем 5%: охлаждают баню до температуры от -5°C до -15°C (целевая -10°C) (охлаждают ниже 0°C для обеспечения селективности). Загружают NBS в шихту в соответствии со следующей формулой: Масса NBS = (% Соединения 4 \times 10 г). Нагревают шихту до 20°C в течение 1-2 часов. Перемешивают смесь при температуре от 15°C до 25°C (целевая 20°C) в течение приблизительно 1 часа и проверяют реакцию на завершение. Переходят к следующей строке.

Если Соединения 4 относительно Соединения 5 менее чем 5%: нагревают шихту до температуры от 40°C до 50°C (целевая 48°C). Концентрируют шихту при пониженном давлении до конечного объема ~40 мл. Охлаждают шихту до температуры от -15°C до -5°C (целевая -10°C) и перемешивают прим. 1 ч. Фильтруют шихту фильтрацией с отсасыванием. Фильтровальный осадок промывали в суспензии очищенной водой (3 \times 20 мл) при температуре от 15°C до 25°C (целевая 20°C) в течение от 10 до 15 минут для каждой промывки. Извлекают образец фильтровального осадка для анализа методом ^1H ЯМР. Продолжают промывать осадок до тех пор, пока остаточный сукцимид не опустится ниже 1,0 мол.% относительно 5. Сушат фильтровальный осадок при температуре вплоть до 60°C под вакуумом и с продувкой азотом. Анализируют 5 с помощью анализа ВЭЖХ (от 97% мас./мас до 99% мас./мас). Ожидаемый выход: 60-85% от теоретического (90-110% мас./мас).

Пример 4: Очистка Соединения 1 (CC-90010) кристаллизацией из муравьиной кислоты и воды.

В этом примере описан способ очистки Соединения 1 кристаллизацией из муравьиной кислоты и воды. Также подробно описаны способы получения трех различных полиморфов Соединения 1, включая наиболее стабильную форму, Форму 1. На фиг. 11 показан ^1H ЯМР Соединения 1 (CC-90010). Растворитель: d6DMSO; а на фиг. 12 показана микроскопия Соединения 1 (CC-90010) Формы I. На фиг. 13 показана XRPD Соединения 1 (CC-90010) Формы I с информацией по пикам, детализированной в табл. 6:

Таблица 6
межатомное

No.	Поз. [°2 θ .]	межатомное	
		расстояние [Å]	Отн. Интенс. [%]
1	7,848639	11,26463	28,08
2	8,786152	10,06464	8,34
3	9,029003	9,79448	22,96
4	15,3269	5,78113	2,61
5	15,7163	5,63876	54,48
6	16,33764	5,42569	12,05
7	16,96594	5,22614	1,71
8	17,56643	5,04883	35,98
9	18,04998	4,91464	100
10	19,22664	4,61645	4,27
11	19,77337	4,49002	2,3
12	20,54306	4,3235	6,21
13	21,22113	4,18686	4,48
14	21,87546	4,06308	3,19
15	22,13877	4,01535	2,89
16	22,97622	3,87085	0,46
17	23,35649	3,80869	2,35
18	23,65442	3,76139	16,68
19	24,08656	3,69487	1,33
20	24,47663	3,63687	14,86
21	25,2578	3,52613	8,13
22	25,65436	3,47252	0,89
23	26,45718	3,36894	9,48
24	27,16849	3,28233	0,45
25	27,74005	3,21599	1,05
26	29,58503	3,0195	1,03
27	31,96313	2,80007	1,19
28	32,88567	2,7236	0,86
29	33,84791	2,64834	0,31
30	34,38817	2,6058	1,64
31	34,47198	2,60181	1,58
32	36,42635	2,46658	0,63
33	37,21594	2,41604	0,33
34	37,82887	2,37829	1,25
35	38,99599	2,30976	0,47

На фиг. 14 показана XRPD Формы 1 СС-90010 после размола (предпочтительная ориентация), а информация по пикам подробно приведена в табл. 7:

Таблица 7

No.	Поз. [°2 θ .]	межатомное	
		расстояние [Å]	Отн. Интенс. [%]
1	7,807098	11,32447	13,16
2	8,691139	10,17446	15,67
3	8,944468	9,88685	40,82
4	11,47771	7,70979	20,22
5	13,75333	6,43883	19,45
6	15,27651	5,80009	8,04
7	15,69109	5,64776	64,51
8	15,99297	5,54183	66,46
9	16,27756	5,44557	7,77
10	16,89633	5,24752	43,12
11	17,50072	5,06763	36,25

046293

12	17,96524	4,93763	88,03
13	19,20236	4,62223	11,22
14	19,70334	4,50582	15,85
15	20,50266	4,33193	20,82
16	21,13626	4,20348	38,66
17	21,89583	4,05935	81,05
18	22,10196	4,02195	61,36
19	22,57031	3,93954	13,52
20	22,97552	3,87097	16,48
21	23,32722	3,8134	25,65
22	23,5865	3,77206	13,16
23	24,44054	3,64216	100
24	25,17524	3,53751	6,64
25	25,60385	3,47925	14,72
26	26,41086	3,37474	9,88
27	27,71849	3,21844	12,35
28	28,72787	3,10761	4,64
29	29,60304	3,0177	3,73
30	31,95225	2,801	2,61
31	32,84832	2,72661	5,47
32	33,83981	2,64895	2,15
33	34,39729	2,60729	2,3
34	35,02682	2,56186	3,75
35	35,70021	2,51506	2,55
36	37,16499	2,41923	2,11
37	38,06795	2,3639	8,22
38	38,94192	2,31284	1,09

На фиг. 15 показана DSC Соединения 1 (СС-90010) Формы 1, на фиг. 16 показана микроскопия Соединения 1 (СС-90010) (Метастабильной) Формы 4, а на фиг. 17 показана XRPD Соединения 1 (СС-90010) (Метастабильной) Формы 4 с информацией по пикам, детализированной в табл. 8:

Таблица 8

No.	межатомное		Отн.
	Поз. [°2 θ .]	расстояние [Å]	Интенс. [%]
1	6,087217	14,51968	26,56
2	7,793917	11,34359	6,74
3	8,509974	10,39065	97,04
4	8,579043	10,30715	100
5	8,99054	9,83629	8,89
6	12,32699	7,18047	18,46
7	13,73797	6,44599	41,07
8	13,86551	6,38698	56,23
9	15,65508	5,66067	23,89
10	16,16462	5,48337	4,25
11	16,76656	5,28784	11,47
12	17,20469	5,15416	24,93
13	18,03321	4,91918	49,12
14	18,48628	4,79963	66,84
15	19,79159	4,48593	3,67
16	20,13855	4,40942	6,96
17	20,6493	4,30149	28,13
18	21,24317	4,18256	6,96
19	21,98468	4,04314	12,38
20	23,25331	3,82535	19,7
21	24,89191	3,57713	55,35
22	25,35439	3,51292	7,79
23	27,82135	3,20677	7,29
24	28,34437	3,14878	6,75
25	28,91448	3,08798	2,93
26	29,28762	3,04948	4,24
27	29,70119	3,00547	4,04
28	29,99281	2,97937	3,01
29	30,96875	2,88767	3,71
30	31,91952	2,80379	6,16
31	33,16705	2,70113	1,59
32	34,47872	2,60132	1,7
33	35,53605	2,52631	3,93
34	37,5243	2,39689	3,42

На фиг. 18 показана DSC Соединения 1 (СС-90010) (Метастабильной) Формы 4, на фиг. 19 показана микроскопия Соединения 1 (СС-90010) (Метастабильной) Формы 5, а на фиг. 20 показана XRPD Соединения 1 (СС-90010) (Метастабильной) Формы 5 с информацией по пикам, детализированной в табл. 9:

Таблица 9
межатомное Отн.

№.	Поз. расстояние		Интенс. [%]
	[°2Th.]	[Å]	
1	5,367535	16,46476	4,56
2	6,912349	12,7882	4,54
3	7,587297	11,65204	78,31
4	7,661662	11,53911	79,95
5	10,75874	8,22335	33,83
6	13,58771	6,51693	16,5
7	13,90358	6,36958	14,71
8	14,22759	6,22525	9,12
9	15,31164	5,78686	26,1
10	16,16874	5,48198	12,65
11	17,94544	4,94304	6,77
12	18,54401	4,78481	5,79
13	19,70901	4,50454	100
14	21,02144	4,22618	12,21
15	21,66252	4,10254	5,43
16	21,86711	4,06125	6,05
17	22,40511	3,96821	26,72
18	23,06447	3,85305	34,38
19	23,1363	3,84443	32,67
20	23,48621	3,78794	5,07
21	24,42764	3,64405	2,3
22	24,97185	3,56585	10,07
23	25,25386	3,52667	5,05
24	25,99026	3,42556	3,48
25	26,28902	3,39011	7,62
26	26,54997	3,35738	5,01
27	27,47343	3,24659	3,48
28	27,94074	3,19334	3,05
29	28,74656	3,10563	3,5
30	29,32182	3,046	4,68
31	30,00715	2,97798	4,29
32	30,34702	2,9454	3,12
33	31,00177	2,88467	4,25
34	32,14843	2,78435	1,16
35	34,31352	2,61346	3,45
36	35,3472	2,53937	4,58
37	36,70614	2,44842	1,27
38	38,60992	2,33196	0,71

На фиг. 21 показана DSC Соединения 1 (CC-90010) (Метастабильной) Формы 5.

Ниже описаны четыре процесса. Во всех используют только муравьиную кислоту, растворитель ICH класса III, и воду. Два процесса для Формы 1 (наиболее стабильного полиморфа) как контролируют полиморф путем заправливания Формой 1, так и являются более объемно эффективными (от 14 до 16 X об.). Также описывается процесс формирования (метастабильной) Формы 4 и процесс формирования (метастабильной) Формы 5. Для всех описанных способов могут быть изменены соотношения растворителей, может быть изменена температура, может быть изменено количество затравок, могут быть изменены композиции и могут быть изменены количества промывки, а также может быть изменена температура сушки.

Процесс 1 (для Формы 1): Соединение 1 (1,0 X мас.) и муравьиную кислоту (7,0 X об.) загружают в Реактор 1. Эту смесь перемешивают и затем переносят в реактор 2 через фильтр доочистки. Муравьиную кислоту (1,0 X об.) загружают в реактор 1, а затем через тот же фильтр доочистки переносят в Реактор 2. Воду (2,2 X об.) загружают через отдельный фильтр доочистки в Реактор 2 в течение 1 часа. Затравки Соединения 1 (1% мас., Форма 1) загружают и выдерживают шихту при температуре от около 20°C до около 25°C. Воду (4,8 X об.) загружают в реактор 2 через фильтр доочистки тремя отдельными загрузками (0,25, 0,60 и 3,95 X об.). Каждую загрузку добавляют в течение 1 часа с выдержкой 1 час между загрузками. После всех трех загрузок шихту выдерживают в течение по меньшей мере одного часа. Для

всех загрузок поддерживается температура шихты от около 20°C до около 25°C.

Шихту фильтруют, дважды промывают муравьиной кислотой и водой (1,5X об. муравьиной кислоты + 1,5X об. воды каждый раз) с фильтра доочистки, дважды - водой (3X об.) с фильтра доочистки и сушат при пониженном давлении при температуре от около 35°C до около 45°C.

Процесс 2 (для Формы 1): Соединение 1 (CC-90010) (1,0X мас.) загружают в муравьиную кислоту (5,0X об.) в Реакторе 1 и перемешивают при температуре от 20°C до 30°C до растворения. В Реактор 2 загружают муравьиную кислоту (2,0X об.) с фильтра доочистки и воду (1,8X об.) с фильтра доочистки и перемешивают при температуре от 20°C до 30°C. Затравки Соединения 1 (CC-90010) (Форма 1, от 0,02 до 0,04 X мас.) загружают в Реактор 2 и полученную суспензию перемешивают в течение по меньшей мере 60 минут. Соединение 1 (CC-90010)/раствор муравьиной кислоты в Реакторе 1 и воду (4,4X об.) затем одновременно загружают через фильтры доочистки в суспензию затравочного слоя в Реактор 2 в течение времени от 6 до 10 часов при поддержании температуры от около 20°C до около 30°C. После добавления в Реактор 1 загружают муравьиную кислоту (1X об.). Промывку муравьиной кислотой в Реакторе 1 и воду (0,9X об.) одновременно загружают через фильтры доочистки в шихту в Реактор 2 в течение по меньшей мере 15 минут при поддержании температуры от около 20°C до около 30°C.

Процесс получения Формы 4: Соединение 1 (CC-90010) (1,0 X мас.) загружают в реакционную колбу, а затем - муравьиную кислоту (8,0 X об.) и воду (2,2 X об.). Загружают небольшое количество затравок Формы 1 и эту смесь перемешивают при температуре от около 20°C до около 25°C в течение 2 часов. Суспензию фильтруют, а влажный осадок не сушат.

Процесс получения Формы 5: Соединение 1 (CC-90010) (1,0 X мас.) загружают в реакционную колбу, а затем - муравьиную кислоту (8,0 X об.) и воду (2,2 X об.). Эту смесь перемешивают при температуре около 15°C в течение около 4 часов. Суспензию фильтруют, а влажный осадок не сушат. Шихту фильтруют, дважды промывают муравьиной кислотой и водой (1,5X об. муравьиной кислоты + 1,5X об. воды каждый раз) с фильтра доочистки, дважды - водой (3X об.) с фильтра доочистки и сушат при пониженном давлении при температуре от около 35°C до около 45°C.

Хотя были проиллюстрированы и описаны некоторые варианты выполнения изобретения, следует понимать, что в них могут быть сделаны изменения и модификации в соответствии со средними навыками специалиста в данной области техники, не отходя от технологии в ее более широких аспектах, как определено в следующей формуле изобретения.

Настоящее раскрытие не должно ограничиваться конкретными вариантами выполнения изобретения, описанными в настоящей заявке. Многие модификации и вариации могут быть сделаны без отступления от его духа и объема, что будет очевидно для специалистов в данной области техники. Функционально эквивалентные способы и композиции в рамках раскрытия в дополнение к перечисленным в настоящем документе будут очевидны для специалистов в данной области техники из приведенных выше описаний. Такие изменения и вариации должны подпадать под объем прилагаемой формулы изобретения. Настоящее раскрытие должно быть ограничено только условиями прилагаемой формулы изобретения, а также полным объемом эквивалентов, на которые такие притязания претендуют. Следует понимать, что это раскрытие не ограничивается конкретными способами, реагентами, композициями соединений или биологическими системами, которые, конечно, могут варьироваться. Следует также понимать, что терминология, используемая в настоящем документе, предназначена только для описания конкретных вариантов выполнения изобретения и не предназначена для ограничения. Кроме того, в тех случаях, когда признаки или аспекты раскрытия описываются в терминах групп Маркуша, специалисты в данной области техники поймут, что раскрытие также описывается в терминах любого отдельного члена или подгруппы членов группы Маркуша.

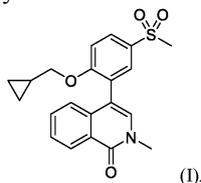
Как будет понятно специалисту в данной области техники, для любых и всех целей, особенно с точки зрения предоставления письменного описания, все диапазоны, раскрытые в настоящем документе, также охватывают любые и все возможные поддиапазоны и их комбинации. Любой из перечисленных диапазонов может быть легко распознан как достаточно описывающий и позволяющий разбить тот же диапазон по меньшей мере на равные половины, трети, четверти, пятые, десятые и т.д. В качестве неограничивающего примера каждый диапазон, обсуждаемый в настоящем документе, может быть легко разбит на нижнюю треть, среднюю треть и верхнюю треть и т.д. Как будет также понятно специалисту в данной области техники, все слова, такие как "до", "по меньшей мере", "больше чем", "меньше чем" и тому подобные, включают в себя число, которое указано, и относятся к диапазонам, которые впоследствии могут быть разбиты на поддиапазоны, как обсуждалось выше. Наконец, как будет понятно специалисту в данной области техники, диапазон включает в себя каждого отдельного члена.

Все публикации, патентные заявки, выданные патенты и другие документы, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация, патентная заявка, выданный патент или другой документ были специально и индивидуально указаны для включения посредством ссылки в полном объеме. Определения, содержащиеся в тексте, включенном посредством ссылки, исключаются в той мере, в какой они противоречат определениям, содержащимся в настоящем раскрытии.

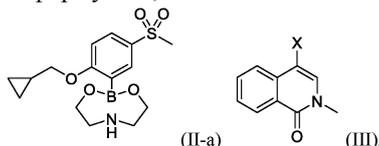
Другие варианты выполнения изобретения изложены в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы I:



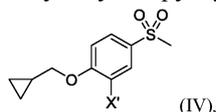
где способ включает осуществление реакции сочетания соединения формулы II-a с соединением формулы III с получением соединения формулы I;



где X представляет собой Cl, Br или I.

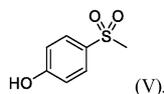
2. Способ по п.1, в котором X представляет собой Br.

3. Способ по п.1, в котором соединение формулы II-a образовано путем контактирования соединения формулы IV с бис(пинаколато)дибором (B_2pin_2), палладиевым катализатором и диэтаноломином (DEA), где соединение формулы IV имеет следующую структуру:

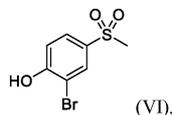


где X' представляет собой Cl, Br или I.

4. Способ по п.3, в котором соединение формулы IV получают монобромированием соединения формулы V:



с получением соединения формулы VI:

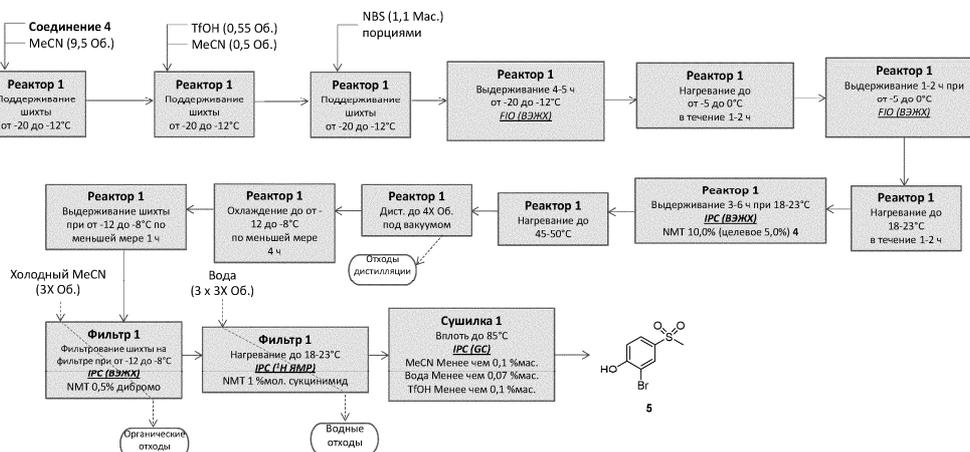


и O-алкилированием соединения формулы VI с получением соединения формулы IV, где X' представляет собой Br.

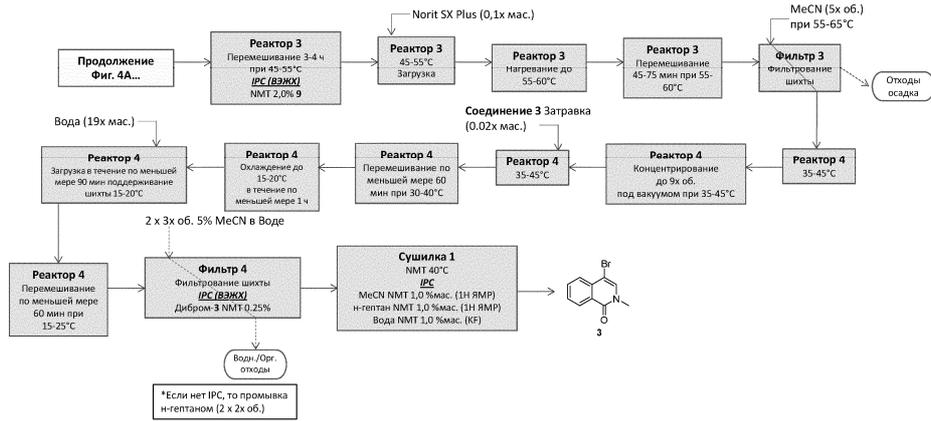
5. Способ по п.4, в котором монобромирование по сравнению с дибромированием соединения формулы V протекает в соотношении около 95:5 или более.

6. Способ по п.4, в котором монобромирование по сравнению с дибромированием соединения формулы V протекает в соотношении около 99:1 или более.

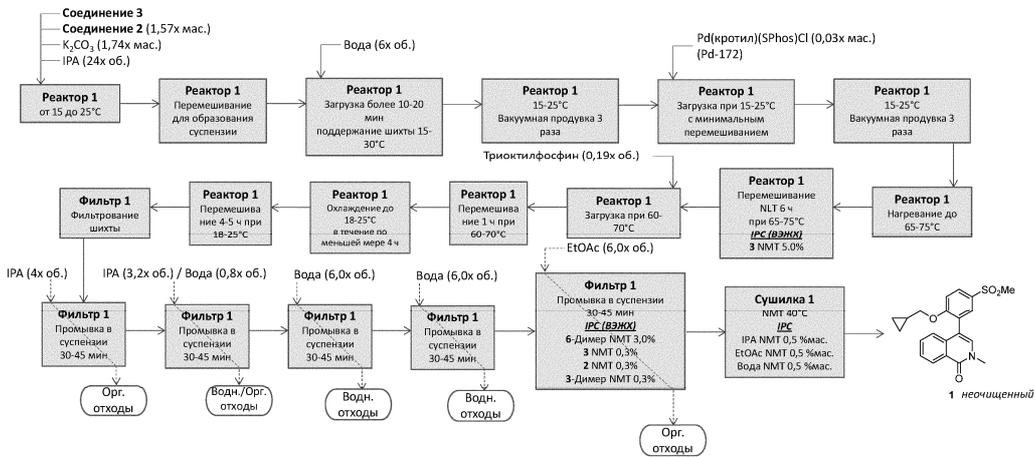
7. Способ по любому из пп. 1-6, дополнительно включающий кристаллизацию соединения формулы I из смеси муравьиной кислоты и воды.



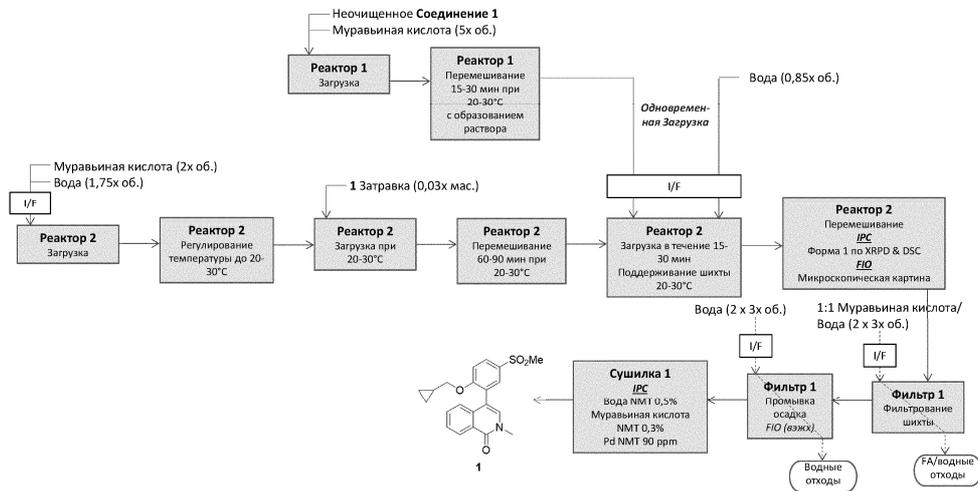
Фиг. 1



Фиг. 4В

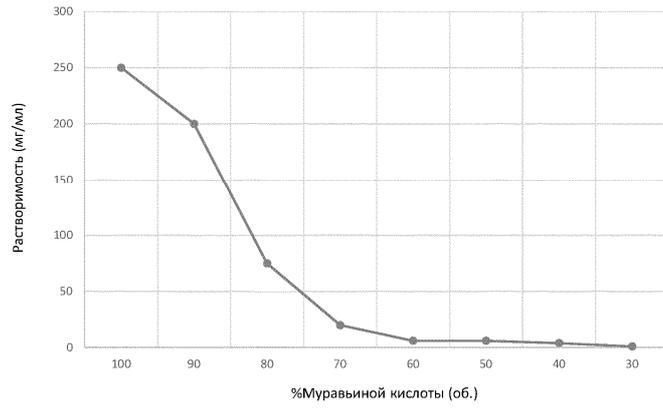


Фиг. 5



Фиг. 6

Растворимость Соединения 1 в Муравьиная кислота-Вода



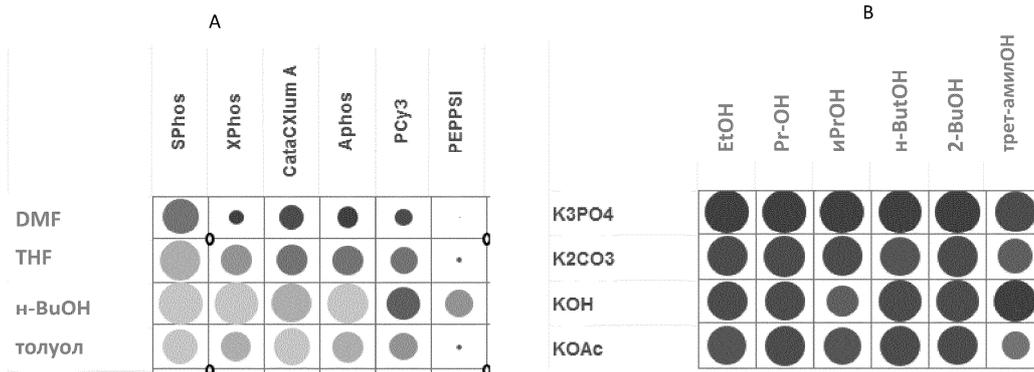
Фиг. 7



Фиг. 8

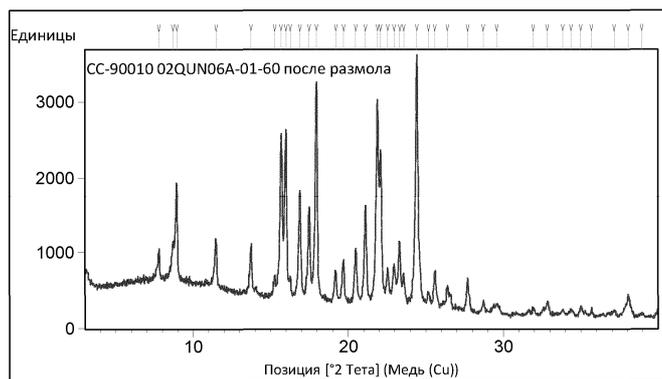


Фиг. 9

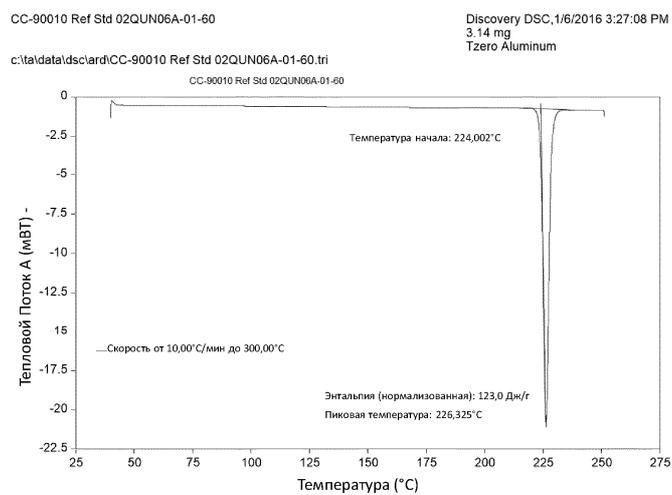


Фиг. 10

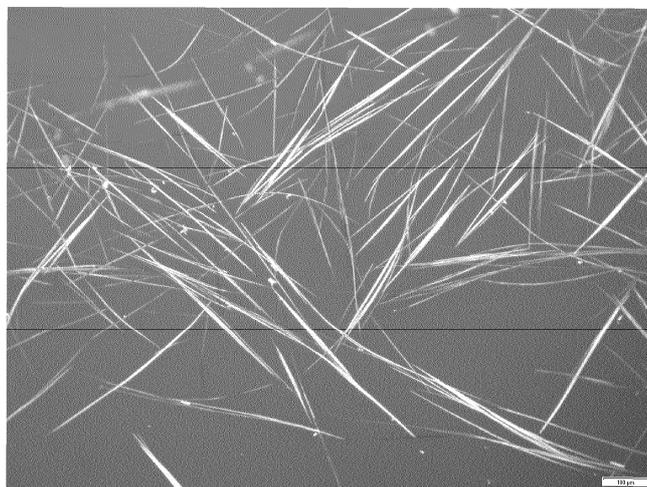
046293



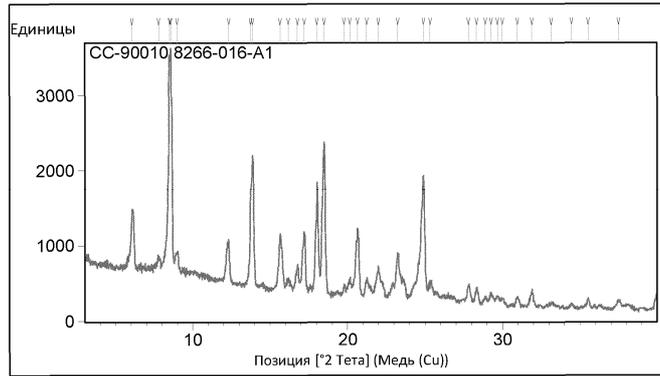
Фиг. 14



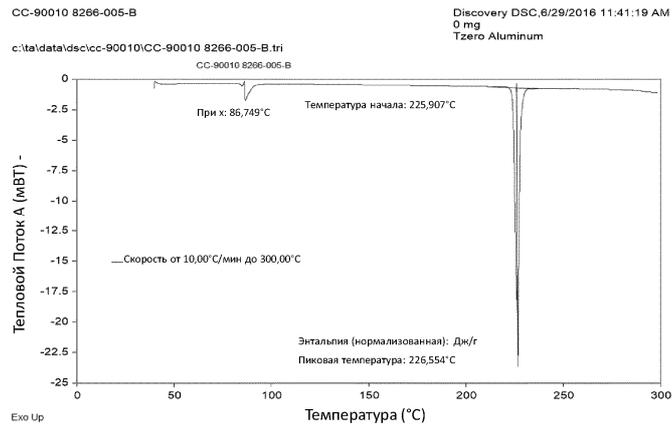
Фиг. 15



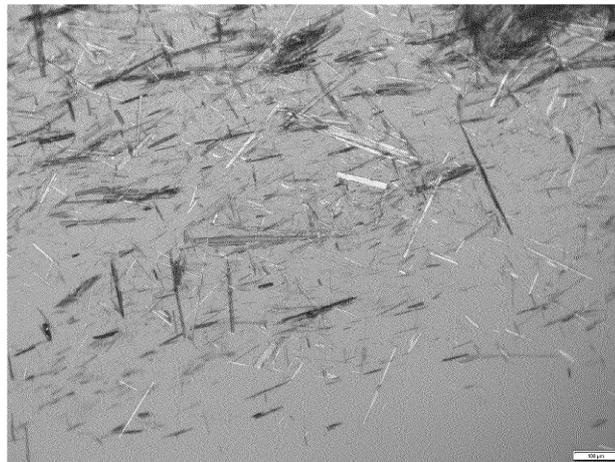
Фиг. 16



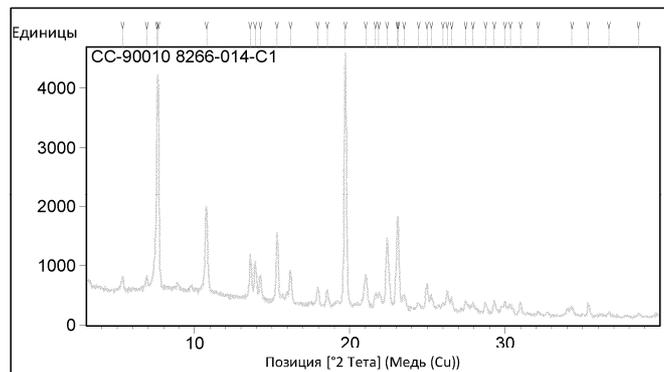
Фиг. 17



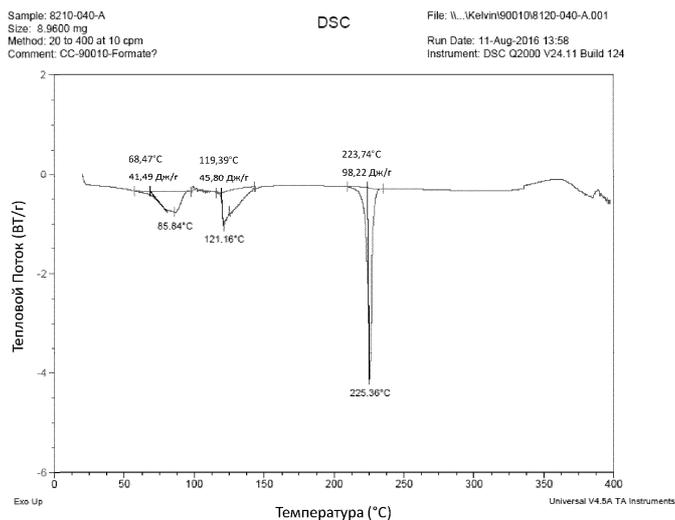
Фиг. 18



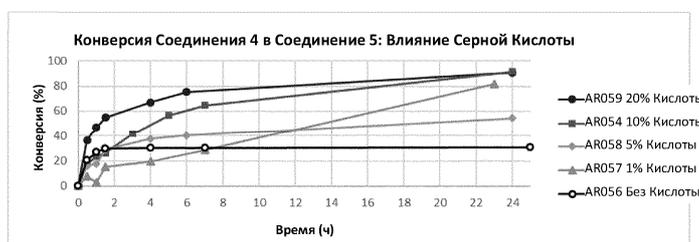
Фиг. 19



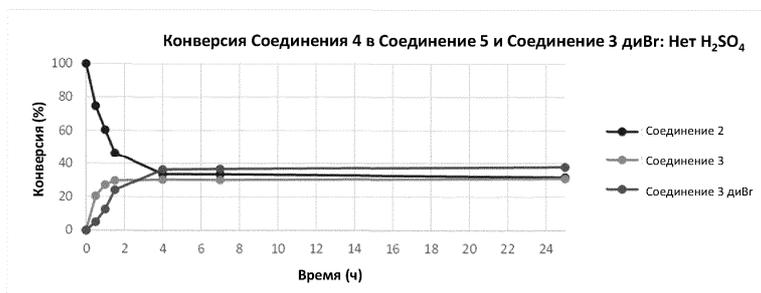
Фиг. 20



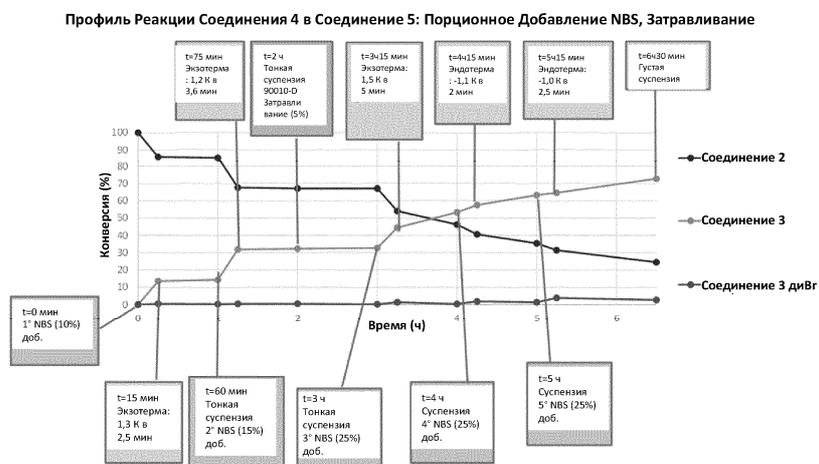
Фиг. 21



Фиг. 22



Фиг. 23



Фиг. 24