



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 122398

(13) C2

(51) МПК

C07D 233/24 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2017 05433	(72) Винахідник(и): Петерс Ян-Георг (DE), Рубенбауер Філіпп (DE), Гьоц Даніель (DE), Гросбах Данья (DE), Майс Франц-Йозеф (DE), Шірмер Хайко (DE), Штіль Йорген (DE), Ловіс Кай (DE), Лендер Андреас (DE), Сейфрід Мартін (CH), Цвайфель Теодор (CH), Марті Маурус (CH), Вайнгертнер Гюнтер (CH)
(22) Дата подання заявки: 05.11.2015	(73) Володілець (володільці): БАЙЕР ФАРМА АКЦІЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, Müllerstraße 178, 13353 Berlin, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 11.11.2020	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 14192203.9	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008/070150 A1, 12.06.2008 WO 2009/091550 A2, 23.07.2009 WO 2012/136553 A1, 11.10.2012 FUJIOKA ET AL, "One-pot synthesis of imidazolines from aldehydes: detailed study about solvents and substrates", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, (2006-12- 13), vol. 63, no. 3, pages 638 - 643 CAIRA M R, "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, (1998-01-01), vol. 198, pages 163 - 208
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 07.11.2014	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 28.08.2017, Бюл.№ 16	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 10.11.2020, Бюл.№ 21	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/EP2015/075789, 05.11.2015	

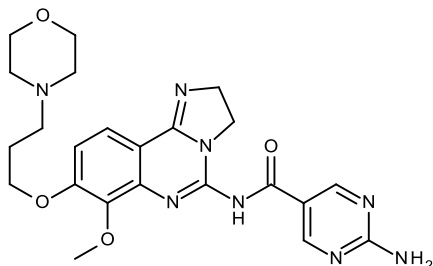
(54) СИНТЕЗ КОПАНЛІСИБУ І ЙОГО ДИГІДРОХЛОРИДУ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується нового способу одержання копанлісibu, дигідрохлориду копанлісibu або гідратів дигідрохлориду копанлісibu, нових проміжних сполук, і застосування вказаних нових проміжних сполук для приготування вказаного копанлісibu, дигідрохлориду копанлісibu або гідратів дигідрохлориду копанлісibu. Даний винахід також стосується гідратів дигідрохлориду копанлісibu як сполук.

UA 122398 C2

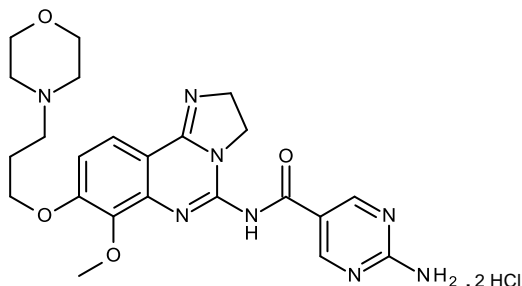
ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Даний винахід стосується нового способу одержання 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо-[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду (10), дигідрохлориду 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо-[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду (11), дигідрохлориду 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо-[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду гідрату I, і дигідрохлориду 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо-[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду гідрату II, і нових проміжних сполук, і застосування вказаних нових проміжних сполук для приготування вказаного 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо-[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду (10):



2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо-[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід, КОПАНЛІСІБ, (10);

дигідрохлорид 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо-[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду (11):



2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо-[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід дигідрохлорид, (11),

дигідрохлорид 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо-[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду гідрат I, і дигідрохлорид 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо-[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду гідрат II.

Даний винахід також стосується гідратів дигідрохлориду копанлісібу як сполук.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід (10), (який далі в даній заявці позначається як „копанлісіб”), являє собою запатентований протираковий засіб з новим механізмом дії, що інгібує фосфатидилінозитол-3-кінази I класу (PI3K). Цей клас кіназ являє собою привабливу мішень, оскільки PI3K відіграють центральну роль при передачі клітинних сигналів від поверхневих рецепторів для виживання й проліферації. Копанлісіб проявляє широкий спектр активності по відношенню до пухлин різних гістологічних типів, як *in vitro*, так і *in vivo*.

Копанлісіб може бути синтезований відповідно до методів, описаних у міжнародній патентній заявці РСТ/ЕР2003/010377, опублікований як WO 04/029055 A1 8 квітня 2004 р., (яка включена в дану заявку повністю як посилання), на стор. 26 і далі.

Копанлісіб опублікований у міжнародній патентній заявці РСТ/US2007/024985, опублікований як WO 2008/070150 A1 12 червня 2008 р., (яка включена в дану заявку повністю як посилання), як сполуці із Прикладу 13: 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід.

Копанлісіб може бути синтезований відповідно до методів, представлених в WO 2008/070150, стор. 9 і далі, і на стор. 42 і далі. Дані біологічних тестів для вказаної сполуки формули (I) презентовано в WO 2008/070150 на стор. 101-107.

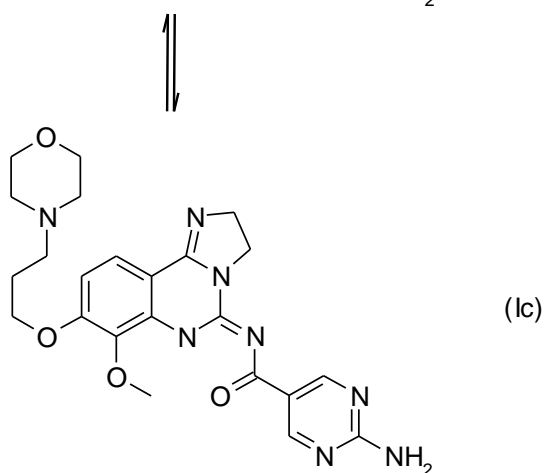
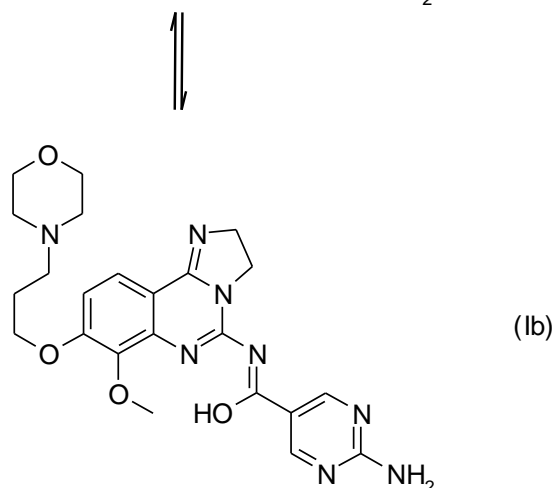
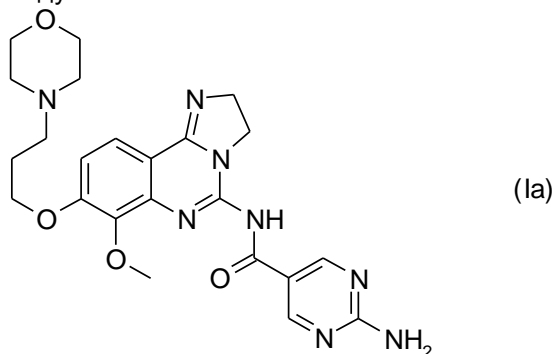
дигідрохлорид 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідромід-азо[1,2-

с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду (11), (який далі в даній заявці позначається як „дигідрохлорид копанлісібу“) опублікований у міжнародній патентній заявці РСТ/ЕР2012/055600, опублікований як WO 2012/136553 11 жовтня 2012 р., (яка включена в дану заявку повністю як посилання), як сполука із Прикладів 1 і 2: дигідрохлорид 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду: він може бути

синтезований відповідно до методів, представлених у вказаних Прикладах 1 і 2.

Копанлісіб може існувати в одній або декількох таутомерних формах: таутомери, що іноді позначаються як таутомери із протонними зсувами, являють собою дві або більше сполуки, які зв'язані міграцією атома водню, що супроводжується міграцією одного або декількох простих зв'язків і одного або декількох кумульованих подвійних зв'язків.

Копанлісіб може існувати, наприклад, у таутомерній формі (Ia), таутомерній формі (Ib), або таутомерній формі (Ic), або може існувати у вигляді суміші будь-якої із цих форм, як представлено нижче. Мається на увазі, що всі такі таутомерні форми включені в обсяг даного винаходу.



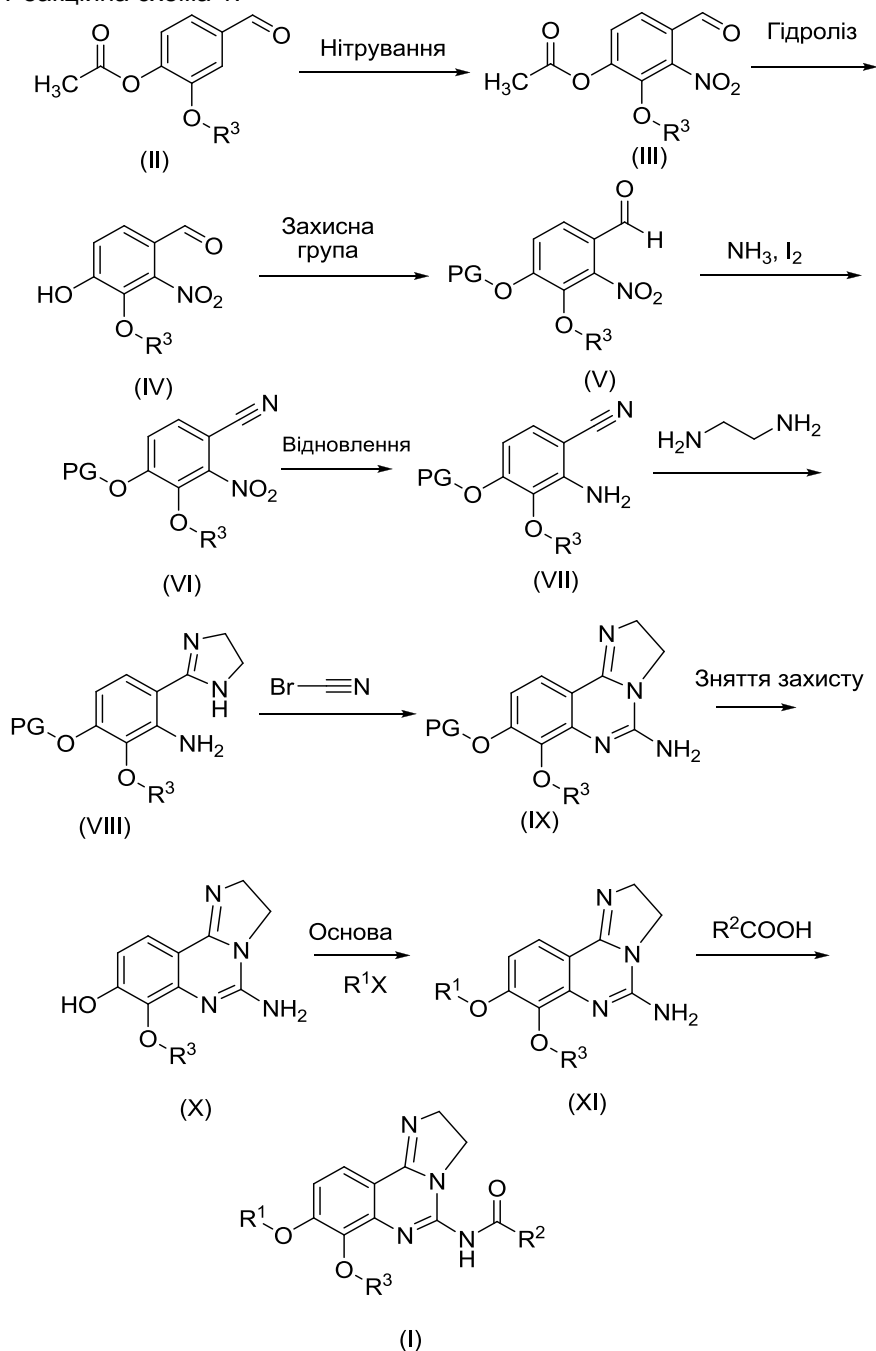
Копанлісіб може існувати у вигляді сольвату: сольват для цілей даного винаходу являє собою комплекс розчинника й копанлісібу у твердому стані. Приклади сольватів включають, але

не обмежуючись тільки ними, комплекси копанлісібу з етанолом або метанолом.

Копанлісіб і дигідрохлорид копанлісібу може існувати у вигляді гідрату. Гідрати являють собою специфічну форму сольвату, у якому розчинником є вода, де вказана вода є структурним елементом кристалічної решітки копанлісібу або дигідрохлориду копанлісібу. Представляється можливим, що кількість вказаної води існує в стехіометричному або не-стехіометричному співвідношенні. У випадку стехіометричних гідратів, можливі геми-, (семи-), моно-, півтора-, ди-, три-, тетра-, або пента-гідрат копанлісібу або дигідрохлориду копанлісібу. Також вода може бути присутня на поверхні кристалічної решітки копанлісібу або дигідрохлориду копанлісібу. Даний винахід включає всі такі гідрати копанлісібу або дигідрохлориду копанлісібу, зокрема гідрат дигідрохлориду копанлісібу позначається як "гідрат I", як отриманий і охарактеризований в експериментальному розділі даної заявки, або як "гідрат II", як отриманий і охарактеризований в експериментальному розділі даної заявки.

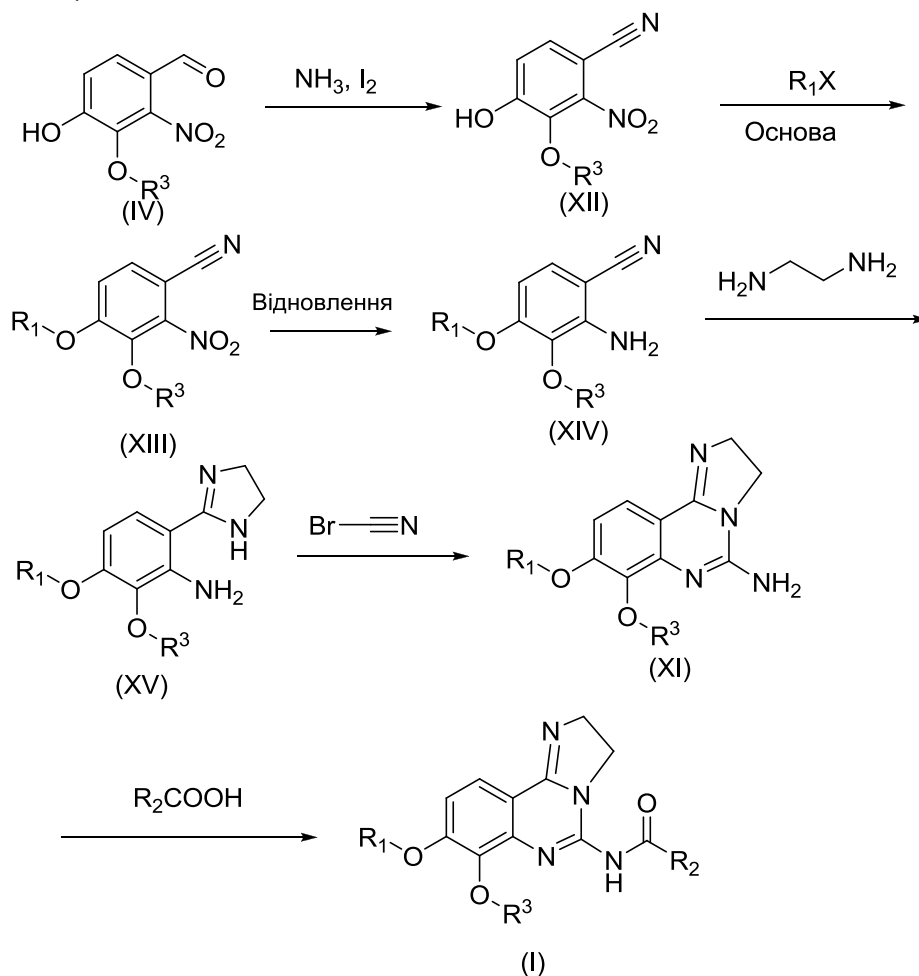
Як було вказано вище, копанлісіб, в WO 2008/070150, описаний на стор. 9 і далі, і може бути синтезований відповідно до методів, представлених у цьому документі на стор. 42 і далі, а саме:

Реакційна схема 1:



На реакційній схемі 1, ацетат ваніліну може бути перетворений у проміжну сполуку (III) за допомогою умов нітрування, таких як чиста азотна кислота, що димить, або азотна кислота в присутності іншої сильної кислоти, такої як сірчана кислота. Гідроліз ацетату в проміжній сполуці (III) будуть здійснювати в присутності основ, таких як гідроксид натрію, гідроксид літію, або гідроксид калію в протонному розчиннику, такому як метанол. Захист проміжної сполуки (IV) для одержання сполук формули (V) можна здійснювати за допомогою стандартних методів (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1999). Перетворення сполук формули (V) у сполуки формули (VI) можна здійснювати, використовуючи аміак у присутності йоду в апротонному розчиннику, такому як ТГФ або діоксан. Відновлення нітрогрупи у формулі (VI) можна здійснювати, використовуючи залізо в оцтовій кислоті або газоподібний водень у присутності підходящого паладієвого, платинового або нікелевого каталізатора. Перетворення сполук формули (VII) в імідазолін формули (VIII) якнайкраще здійснювати, використовуючи етилендіамін у присутності каталізатора, такого як елементарна сірка з нагріванням. Циклізацію сполук формули (VIII) у сполуки формули (IX) здійснюють, використовуючи бромистий ціаноген у присутності амінової основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін, або піридин у галогенованому розчиннику, такому як ДХМ або дихлоретан. Видалення захисної групи у формулі (IX) буде залежати від вибраної групи й може бути здійснене за допомогою стандартних методів (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1999). Алкілування фенолу у формулі (X) можна здійснювати, використовуючи основу, таку як карбонат цезію, гідрид натрію, або т-бутоксид калію в полярному апротонному розчиннику, такому як ДМФА або ДМСО із введенням бічного ланцюга, що несе підходящу групу, яка вилучається, таку як галогенід, або сульфонатну групу. На закінчення, амідни формули (I) можуть бути утворені, використовуючи активовані складні ефіри, такі як хлорангідриди й ангідриди кислот або альтернативно утворені, використовуючи карбонові кислоти й підходящі сполучні агенти, такі як PYBOP, DCC, або EDCI у полярних апротонних розчинниках.

Реакційна схема 2:



На реакційній схемі 2, сполука формули (IV), приготовлена, як описано вище, може бути

перетворена в структуру формули (XII), використовуючи аміак у присутності йоду в апротонному розчиннику, такому як ТГФ або діоксан. Алкілювання фенолу у формулі (XII) можна здійснювати, використовуючи основу, таку як карбонат цезію, гідрид натрію, або т-бутоксид калію в полярному апротонному розчиннику, такому як ДМФА або ДМСО із введенням бічного ланцюга, що несе підходящу групу, яка вилучається, таку як галогенід, або сульфонатну групу. Відновлення нітрогрупи у формулі (XIII) можна здійснювати, використовуючи залізо в оцтовій кислоті або газоподібний водень у присутності підходящого паладієвого, платинового або нікелевого каталізатора. Перетворення сполук формули (XIV) в імідазолін формули (XV) якнайкраще здійснювати, використовуючи етилендіамін у присутності каталізатора, такого як елементарна сірка з нагріванням. Циклізацію сполук формули (XV) у сполуки формули (XVI) здійснюють, використовуючи бромистий ціаноген у присутності амінової основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін, або піридин у галогенованому розчиннику, такому як ДХМ або дихлоретан. На закінчення, аміді формули (I) можуть бути утворені, використовуючи активовані складні ефіри, такі як хлорангідриди й ангідриди кислот або альтернативно утворені, використовуючи карбонові кислоти й підходящі сполучні агенти, такі як PYBOP, DCC, або EDCI у полярних апротонних розчинниках.

Ці два вже відомі шляхи синтезу, Реакційні схеми 1 і 2, описані вище, характеризуються різними недоліками, які позиціонують, особливо, проблеми в більшому масштабі:

- Порційне нітрування молекули, яка чутлива до окиснення, є проблемним для здійснення в промисловому масштабі з міркувань безпеки. У зв'язку із цим, нами був розроблений безперервний процес за допомогою технології мікрореакції, як проілюстровано в Прикладі 1 (див. нижче).

- Перетворення альдегідної групи в нітрил з аміаком і йодом як реагентами є небезпечним, тому що аміак і йод можуть утворювати трійодистий азот, високочутлива вибухова речовина.

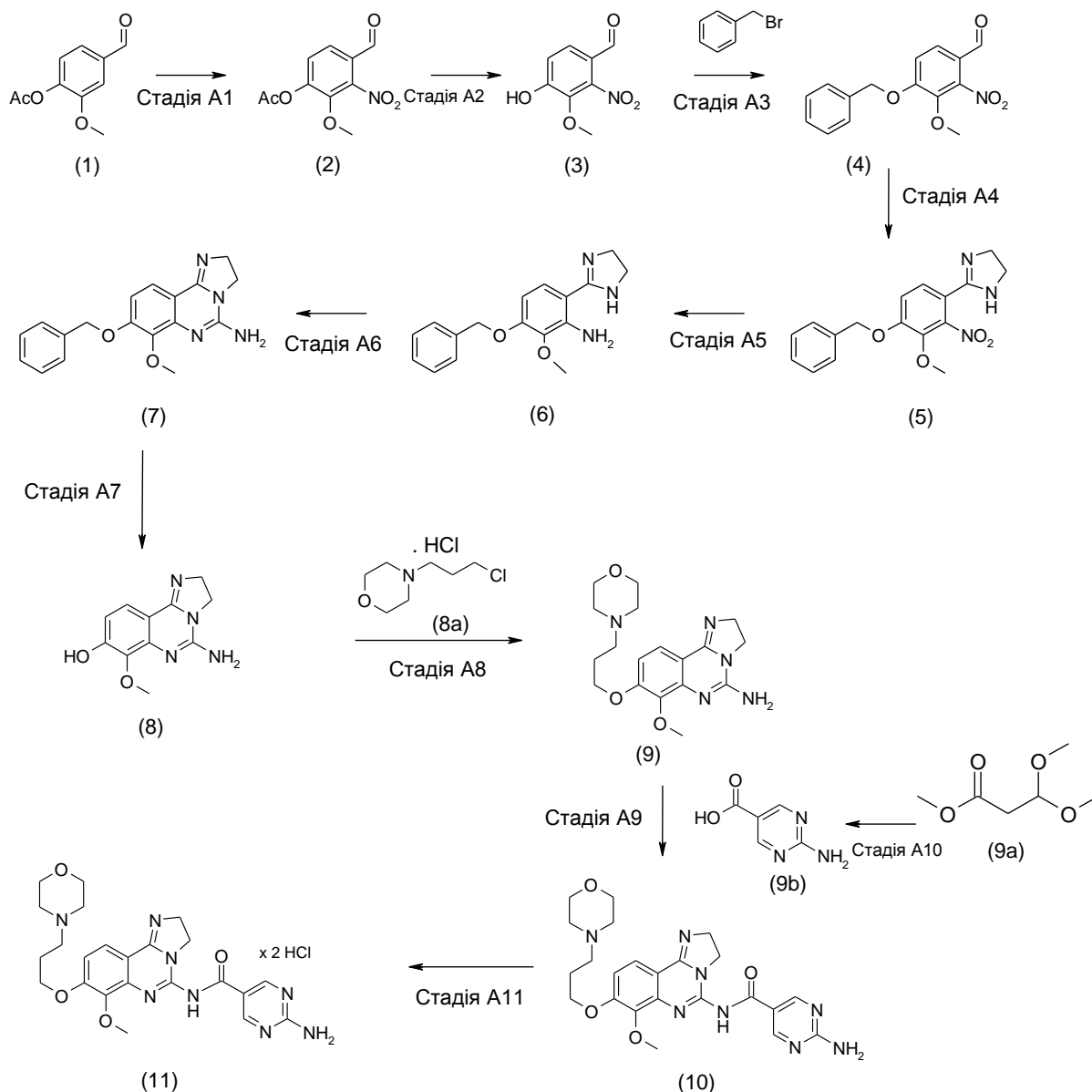
- Для циклізації з етилендіаміном в імідазолінове кільце необхідна сірка. Оскільки сірка є надзвичайно складною в процесах очищення в технічних системах з реакторами безперервної дії й трубами, то ця реакція циклізації є непридатною для здійснення в промисловому масштабі.

- Відновлення нітрогрупи до відповідного аміну в промисловому масштабі є складним із залізом і кислотою. При стандартних каталітичних відновленнях часто спостерігаються побічні реакції, наприклад, розмикання імідазолінового кільця, що суттєво зменшує вихід.

Отже, є бажаним розробити новий синтез, у якому усунути ці недоліки і який є придатним для промислового масштабу / виробничого масштабу.

Несподівано було виявлено, і це покладено в основу даного винаходу, що сполуки зі структурою наступного типу, зокрема копанлісіб, можуть бути синтезовані відповідно до наступної схеми, див. Реакційну схему 3, нижче:

Реакційна схема 3:



Наступні переваги специфічних стадій синтезу згідно із даним винаходом, як презентовано на реакційній схемі 3, вище, представлені нижче:

- 5 - Стадія A1: Реакцію нітрування можна здійснювати в системі проточного реактора. У такий спосіб екзотермічна реакція легко контролюється й відсутня небезпека неконтрольованого здійснення даної реакції. Кілограмові кількості 2-нітрованіліну легко можуть бути приготовлені протягом днів або декількох тижнів. Виділений матеріал містить небажаний регіоізомер 6-нітрованіліну подібних кількостях (прибл. 10 %) як матеріал, отриманий шляхом періодичного нітрування.
- 10 - Стадія A3: Алкілювання опосередковане основою, такою як карбонат калію, продукт легко виділяють із високим виходом шляхом фільтрації після додавання води до реакційної суміші. Концентрування реакційної суміші, і водна обробка з розділенням фаз не є необхідними.
- 15 - Стадія A4: Реакція в одній реакційній посудині циклізації й окиснення з етилендіаміном і N-бромсукцинімідом ("NBS"). Новий процес вирішує дві задачі, а також їх недоліки:
 - а) застосування аміаку/йоду для перетворення альдегіду в нітрil (побоювання щодо безпеки), і
 - б) застосування сірки в процесі синтезу імідазоліну (здійснення в промисловому масштабі. Здійснення в метанолі й ацетонітрилі приводить до меншої кількості побічних продуктів, що робить здійснення процесу більш легким (дозування NBS розчину) і робить його безпечним у промисловому масштабі. Додатковою, несподіваною перевагою є видалення неправильного нітро регіоізомеру при цих умовах обробки.
- 20

- Стадія A5: Відновлення з воднем і специфічно приготовлений каталізатор. Він складається із платини й заліза на вугіллі. Несподівано, на цьому каталізаторі не спостерігається дебензилювання. Кристалізація й виділення продукту з ізопропанолу й води з надзвичайно гарним виходом. Швидке гідрування в ТГФ уже при 3 бар

5 - Стадія A6: Дихлорметан може бути замінений на ацетонітрил. Переваження продукту в толуолі приводить до одержання продукту з надзвичайно гарною якістю.

- Стадія A7: Видалення бензильної захисної групи шляхом простого гідрування з паладієм на вугіллі. Продукт легко виділяють шляхом фільтрації.

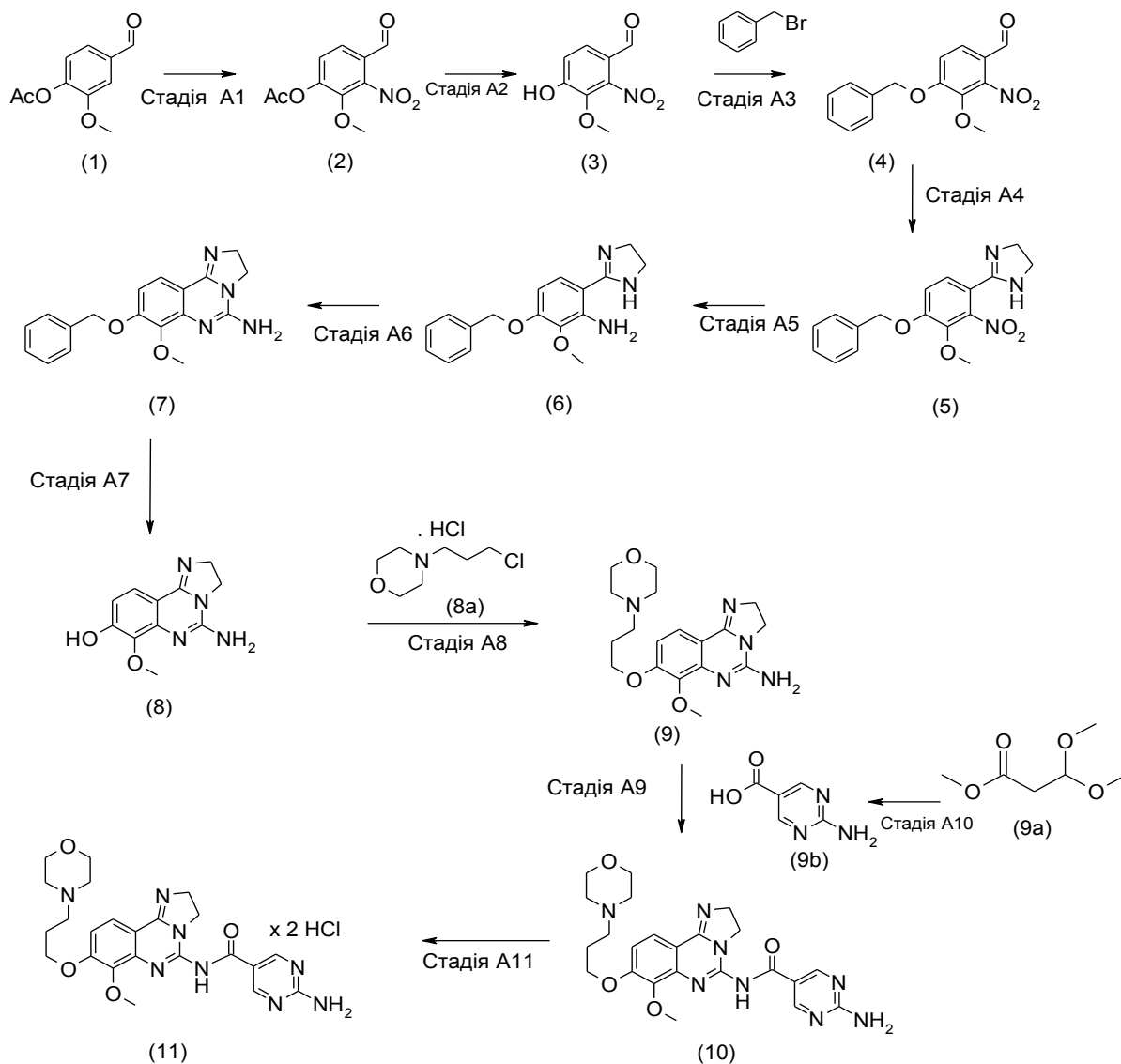
10 - Стадія A8: Алкілювання в н-бутанолі або сумішах н-бутанолу з іншими розчинниками, такими як ДМФА й вода, наприклад, надає можливість легкої обробки, і виділення шляхом кристалізації продукт із н-бутанол-трет-бутил метилового ефіру ("MTBE"). При перекристалізації з води віддаляються неорганічні домішки й одержують продукт із надзвичайно гарною якістю.

- Стадія A9: N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид ("EDCI") використовується як сполучний реагент. Копанлісіб виділяють шляхом простої фільтрації.

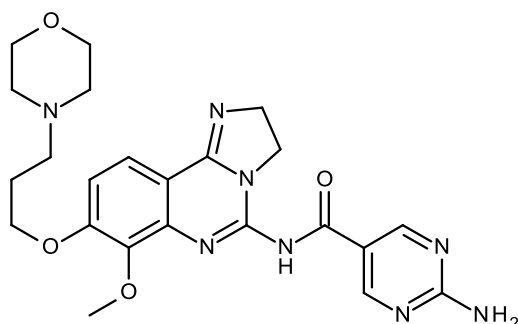
15 - Стадія A11: легке очищення копанлісibu за допомогою його дигідрохлориду (дигідрохлорид являє собою кінцевий продукт)

Таким чином, у першому аспекті, даний винахід стосується способу одержання копанлісibu (10) за допомогою наступних стадій, представлених на реакційній схемі 3, нижче:

Реакційна схема 3:

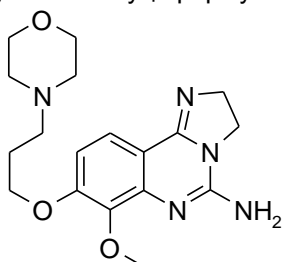


У варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується способу одержання копанлісibu (10):

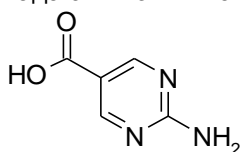


(10),
який включає наступні стадії:
стадія А9:

5 у якій сполучі формули (9):

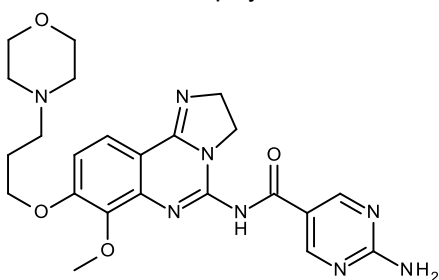


(9)
надають можливість реагувати зі сполукою формули (9b):

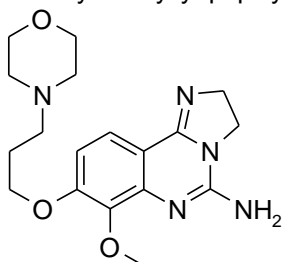


10 (9b)
необов'язково в присутності каталізатора, такого як N,N-диметил-4-амінопіридин, наприклад,
необов'язково в присутності сполучного агента, такого як гідрохлорид N-[3-
(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодііміду, наприклад, необов'язково в розчиннику, такому як
N,N-диметилформамід, наприклад,

15 у такий спосіб одержуючи копанлісіб (10):

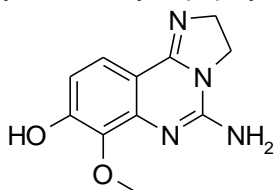


(10);
вказану сполуку формули (9):

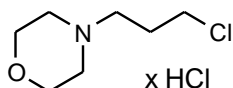


20 (9)
яку готують за допомогою наступної стадії А8:

у якій сполуці формули (8):



(8),
надають можливість реагувати зі сполукою формули (8a):

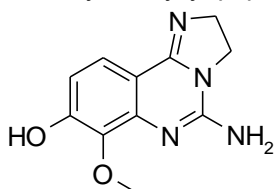


5

(8a)

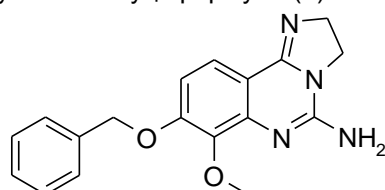
необов'язково в присутності основи, такої як карбонат калію, наприклад, у розчиннику, такому як н-бутанол, N,N-диметилформамід і вода, наприклад, необов'язково з нагріванням, таким як, наприклад, у колбі зі зворотним холодильником,
у такий спосіб одержуючи сполуку формули (9);
вказану сполуку формули (8):

10



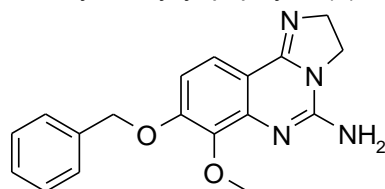
(8)
яку готують за допомогою наступної стадії A7:
у якій сполуці формули (7):

15



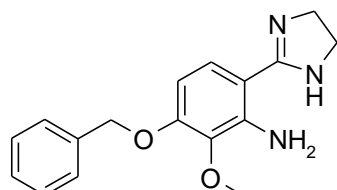
(7),
надають можливість реагувати з відновником, таким як водень, наприклад, необов'язково в присутності каталізатора, такого як металевий каталізатор, такий як паладій на вугіллі, наприклад, особливо 5 % паладій на вугіллі, який змочується водою, необов'язково розчинений у розчиннику або в суспензії в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, наприклад, у такий спосіб одержуючи сполуку формули (8);
вказану сполуку формули (7):

20

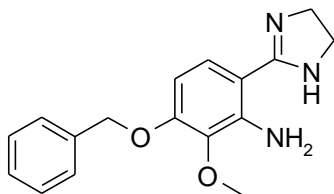


25

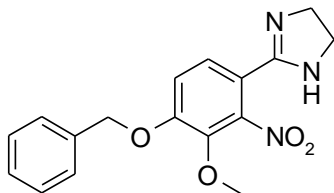
(7)
яку готують за допомогою наступної стадії A6:
у якій сполуці формули (6):



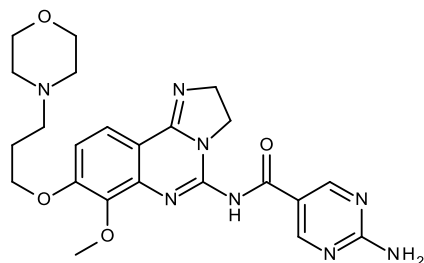
- (6)
надають можливість реагувати, необов'язково в присутності основи, такої як триетиламін, наприклад, з анелюючим агентом, таким як бромистий ціаноген (також відомий як бромціанід), наприклад, необов'язково в розчиннику, такому як ацетонітрил або дихлорметан, наприклад, у такий спосіб одержуючи сполуку формули (7);
5 вказану сполуку формули (6):



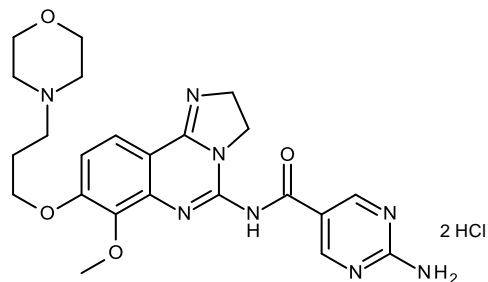
- (6)
яку готують за допомогою наступної стадії A5:
10 у якій сполуці формули (5):



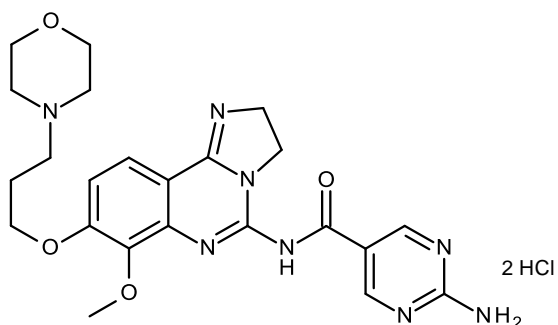
- (5)
надають можливість реагувати з відновником, таким як водень, наприклад, необов'язково в присутності каталізатора, такого як біметалевий каталізатор, такий як платина/залізо на вугіллі, наприклад, особливо 1 % Pt/0,2 % Fe/C, що необов'язково змочується водою, необов'язково розчинений у розчиннику або в суспензії в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, наприклад, у такий спосіб одержуючи сполуку формули (6);
15 вказаний копанлісіб формули (10):



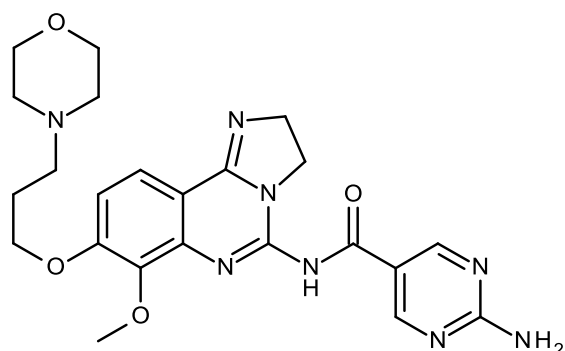
- (10)
необов'язково перетворюють у дигідрохлорид копанлісібу (11) шляхом надання можливості реагувати із хлористим воднем, необов'язково соляною кислотою, у такий спосіб одержуючи дигідрохлорид копанлісібу (11):
20



- (11).
У варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується способу одержання дигідрохлориду копанлісібу (11):
25

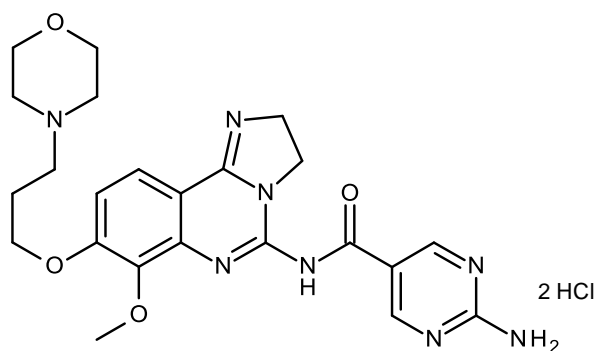


(11),
який включає наступну стадію A11:
у якій копанлісіб, формули (10):



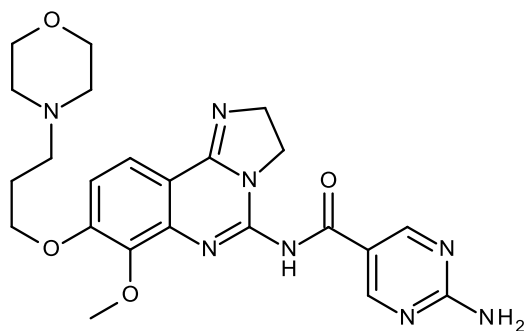
5

(10)
надають можливість реагувати із хлористим воднем, необов'язково соляною кислотою,
у такий спосіб одержуючи дигідрохлорид копанлісібу (11):



10

(11).
У варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується способу одержання
дигідрохлориду копанлісібу гідрат I,
який включає наступну стадію A11:
у якій копанлісіб, формули (10):



15

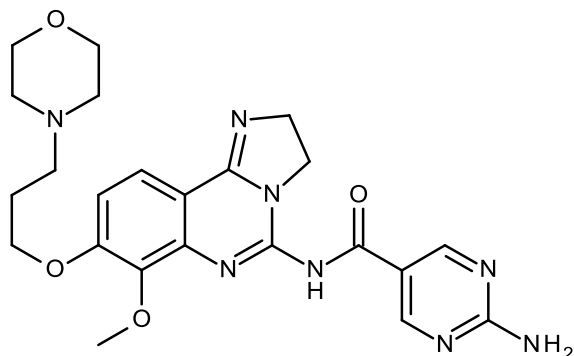
(10)
надають можливість реагувати із хлористим воднем, необов'язково соляною кислотою,

у такий спосіб одержуючи дигідрохлорид копанлісібу гідрат I.

У варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується способу одержання дигідрохлориду копанлісібу гідрат II,

який включає наступну стадію A11:

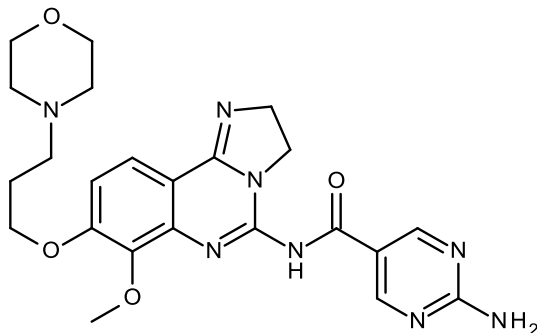
5 у якій копанлісіб, формули (10):



(10)

надають можливість реагувати із хлористим воднем, необов'язково соляною кислотою, у такий спосіб одержуючи дигідрохлорид копанлісібу гідрат II.

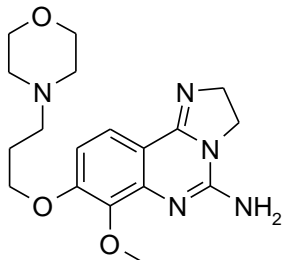
10 У варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується способу одержання копанлісібу (10):



(10),

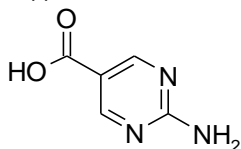
який включає наступну стадію A9:

15 у якій сполуці формули (9):



(9)

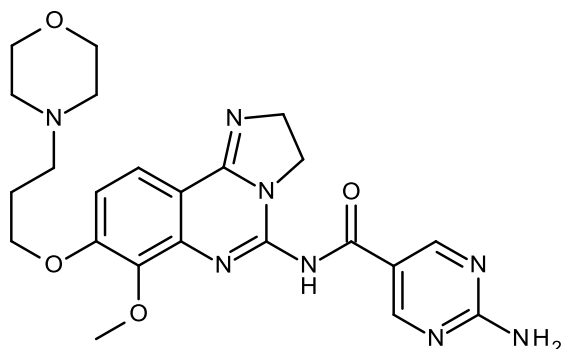
надають можливість реагувати зі сполукою формули (9b):



20 (9b)

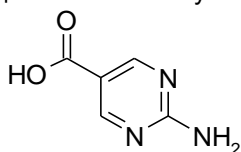
необов'язково в присутності каталізатора, такого як N,N-диметил-4-амінопіридин, наприклад, необов'язково в присутності сполучного агента, такого як гідрохлорид N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодііміду, наприклад, необов'язково в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, наприклад,

25 у такий спосіб одержуючи копанлісіб (10):



(10).

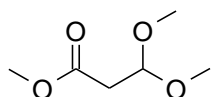
У варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується способу одержання вищевказаної сполуки формули (9b):



5

(9b)

що включає наступну стадію A10:
у якій сполуці формули (9a):



(9a)

10 а) надають можливість реагувати з основою, такою як метилат натрію, наприклад, необов'язково в розчиннику, такому як 1,4-діоксан, наприклад, з нагріванням, таким як, наприклад, у колбі зі зворотним холодильником, після цього,

б) після охолодження, такого як, наприклад, до кімнатної температури, додають метил форміат, після цього

15 в) додають гуанідин гідрохлорид, з наступним нагріванням, таким як, наприклад, у колбі зі зворотним холодильником, після цього,

г) додають воду й водний розчин основи, такої як гідроксид натрію, наприклад, з наступним нагріванням, після цього,

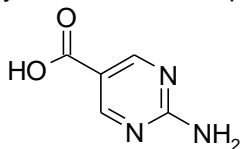
д) додають водний розчин мінеральної кислоти, такої як, наприклад, соляна кислота,

20 е) додають амін, такий як, наприклад, дициклогексиламін, і фільтрують, після цього

ж) додають водний розчин сильної основи, такої як гідроксид натрію, після цього

з) додають водний розчин мінеральної кислоти, такої як, наприклад, соляна кислота,

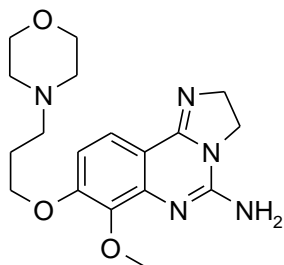
у такий спосіб одержуючи сполуку формули (9b):



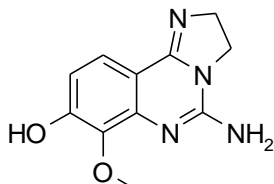
25

(9b).

У варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується способу одержання вищевказаної сполуки формули (9):

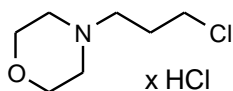


(9)
який включає наступну стадію A8:
у якій сполучі формули (8):



5

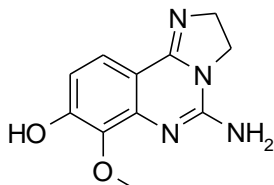
(8),
надають можливість реагувати зі сполукою формули (8a):



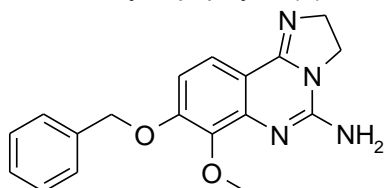
(8a)

10 необов'язково в присутності основи, такої як карбонат калію, наприклад, у розчиннику, такому як н-бутанол, наприклад, необов'язково з нагріванням, таким як, наприклад, у колбі зі зворотним холодильником, у такий спосіб одержуючи сполуку формули (9).

15 У варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується способу одержання вищевказаної сполуки формули (8):



(8)
що включає наступну стадію A7:
у якій сполучі формули (7):

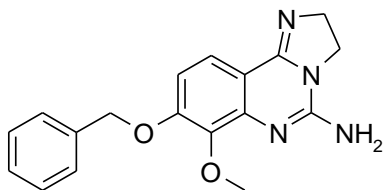


20

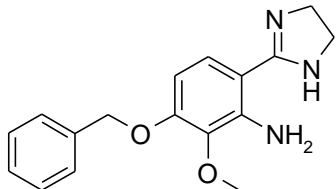
(7),
надають можливість реагувати з відновником, таким як водень, наприклад, необов'язково в присутності каталізатора, такого як металевий каталізатор, такий як паладій на вугіллі, наприклад, особливо 5 % паладій на вугіллі, який змочується водою, необов'язково розчинений у розчиннику або в суспензії в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, наприклад, необов'язково в присутності кислоти, такої як трифтороцтова кислота, наприклад, у такий спосіб одержуючи сполуку формули (8).

25

У варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується способу одержання вищевказаної сполуки формули (7):



(7)
що включає наступну стадію A6:
у якій сполуці формули (6):

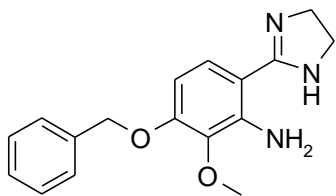


5

(6)
надають можливість реагувати, необов'язково в присутності основи, такої як триетиламін, наприклад, з анелюючим агентом, таким як бромистий ціаноген (також відомий як бромціанід), наприклад, необов'язково в розчиннику, такому як ацетонітрил або дихлорметан, наприклад, у такий спосіб одержуючи сполуку формули (7).

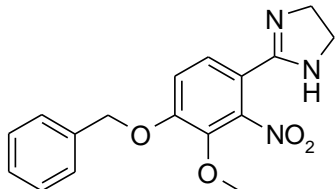
10

У варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується способу одержання вищевказаної сполуки формули (6):



(6)
що включає наступну стадію A5:
у якій сполуці формули (5):

15

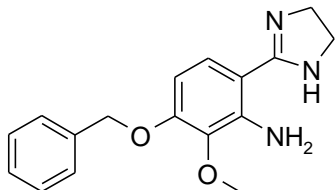


(5)
надають можливість реагувати з відновником, таким як водень, наприклад, необов'язково в присутності каталізатора, такого як біметалевий каталізатор, такий як платина/залізо на вугіллі, наприклад, особливо 1 % Pt/0,2 % Fe/C, який, що змочується водою, необов'язково розчинений у розчиннику або в суспензії в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, наприклад, у такий спосіб одержуючи сполуку формули (6).

20

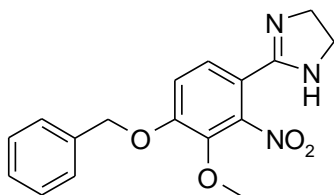
У переважному варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується способу одержання вищевказаної сполуки формули (6):

25

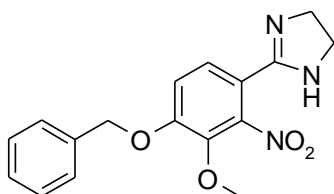


(6)

що включає наступну стадію A5:
у якій сполуці формули (5):

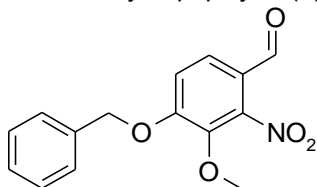


- (5)
5 надають можливість реагувати з воднем у присутності біметалевого каталізатора, який являє собою 1 % Pt/0,2 % Fe/C, який змочується водою, у суспензії в тетрагідрофурані, у такий спосіб одержуючи сполуку формули (6).
У варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується способу одержання вищевказаної сполуки формули (5):



10

(5)
що включає наступну стадію A4:
у якій сполуці формули (4):

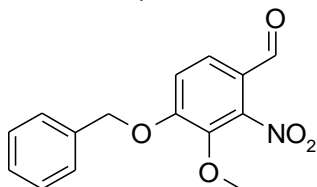


15

(4)
надають можливість реагувати з етилендіаміном, необов'язково в присутності N-бромсукциніміду, необов'язково в суміші розчинників, такий як, наприклад, метанол і ацетонітрил,
у такий спосіб одержуючи сполуку формули (5).

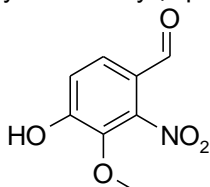
20

У переважному варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується способу одержання вищевказаної сполуки формули (4):

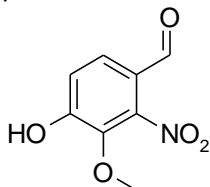


(4),
що включає наступну стадію A3,
у якій сполуці формули (3):

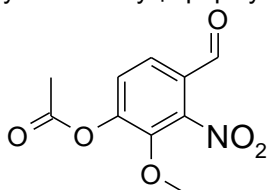
25



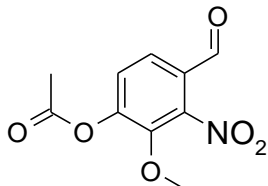
- (3),
 не обов'язково в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, наприклад, не обов'язково в присутності основи, такої як карбонат калію, наприклад,
 надають можливість реагувати з бензилбромідом, не обов'язково з нагріванням, таким як,
 5 наприклад, у колбі зі зворотним холодильником,
 у такий спосіб одержуючи сполуку формули (4).
 У переважному варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується способу одержання вищевказаної сполуки формули (3):



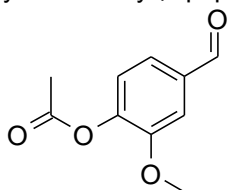
- 10 (3),
 що включає наступну стадію A2,
 у якій сполуці формули (2):



- (2),
 15 надають можливість реагувати з основою, такою як карбонат калію, наприклад, у розчиннику, такому як метанол, наприклад,
 у такий спосіб одержуючи сполуку формули (3).
 У переважному варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується способу одержання вищевказаної сполуки формули (2):



- 20 (2),
 що включає наступну стадію A1,
 у якій сполуці формули (1):



- (1)
 25 надають можливість реагувати в розчині в розчиннику, такому як дихлорметан, наприклад, з азотною кислотою й сірчаною кислотою
 у такий спосіб одержуючи сполуку формули (2).
 В подальшому варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується способу
 30 одержання копанлісібу (10), або дигідрохлориду копанлісібу (11), або дигідрохлориду копанлісібу гідрату I, або дигідрохлориду копанлісібу гідрату II, де кожен із вказаних стадій A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10 і A11 як показано на Схемі 3, вище, здійснюють, як описано вище.
 В подальшому варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується способу
 35 одержання дигідрохлориду копанлісібу (11), який представлений у формі дигідрохлориду копанлісібу гідрату I, як приготовлено й охарактеризовано в експериментальному розділі.
 В подальшому варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується дигідрохлориду копанлісібу гідрату I, як приготовлено й охарактеризовано в

експериментальному розділі.

В подальшому варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується дигідрохлориду копанлісібу гідрату I.

В подальшому варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується дигідрохлориду копанлісібу гідрату I, що має максимум піка XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Мідь (Cu)) 5,6.

В подальшому варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується дигідрохлориду копанлісібу гідрату I, що має максимум піка XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Мідь (Cu)) 7,0.

В подальшому варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується дигідрохлориду копанлісібу гідрату I, що має максимум піка XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Мідь (Cu)) 15,4.

В подальшому варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується дигідрохлориду копанлісібу гідрату I, що має максимум піка XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Мідь (Cu)) 26,4.

В подальшому варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується дигідрохлориду копанлісібу гідрату I, що має максимум піків XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Мідь (Cu)) 5,6, 7,0, 15,4 і 26,4.

В подальшому варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується способу одержання дигідрохлориду копанлісібу (11), який представлений у формі дигідрохлориду копанлісібу гідрат II, як приготовлено й охарактеризовано в експериментальному розділі.

В подальшому варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується дигідрохлориду копанлісібу гідрату II, як приготовлено й охарактеризовано в експериментальному розділі.

В подальшому варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується дигідрохлориду копанлісібу гідрату II.

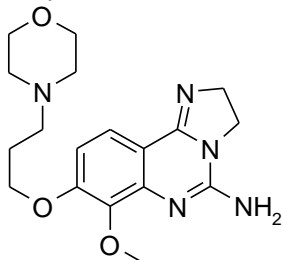
В подальшому варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується дигідрохлориду копанлісібу гідрату II, що має максимум піка XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Мідь (Cu)) 5,7.

В подальшому варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується дигідрохлориду копанлісібу гідрату II, що має максимум піка XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Мідь (Cu)) 7,3.

В подальшому варіанті здійснення першого аспекту, даний винахід стосується дигідрохлориду копанлісібу гідрату II, що має максимум піків XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Мідь (Cu)) 5,7 і 7,3.

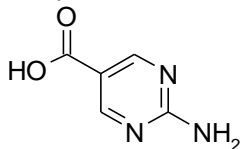
Відповідно до другого аспекту, даний винахід стосується проміжних сполук, які придатні для одержання копанлісібу (10) і дигідрохлориду копанлісібу (11), дигідрохлориду копанлісібу гідрату I і дигідрохлориду копанлісібу гідрату II.

У варіанті здійснення вказаного другого аспекту, даний винахід стосується сполуки:



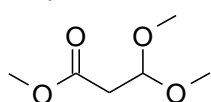
(9).

У варіанті здійснення вказаного другого аспекту, даний винахід стосується сполуки:



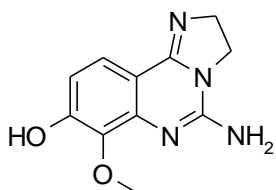
(9b).

У варіанті здійснення вказаного другого аспекту, даний винахід стосується сполуки:



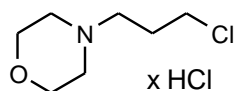
(9a)

У варіанті здійснення вказаного другого аспекту, даний винахід стосується сполуки:



(8).

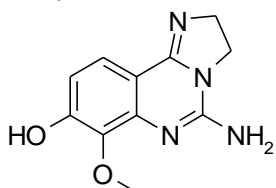
У варіанті здійснення вказаного другого аспекту, даний винахід стосується сполуки:



5

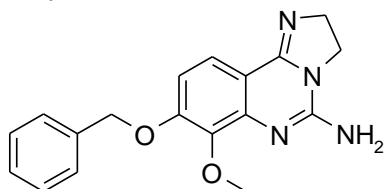
(8a).

У варіанті здійснення вказаного другого аспекту, даний винахід стосується сполуки:



(8).

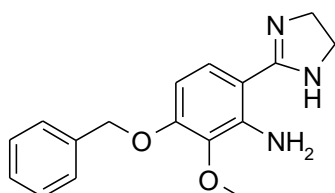
У варіанті здійснення вказаного другого аспекту, даний винахід стосується сполуки:



10

(7).

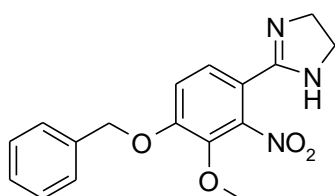
У варіанті здійснення вказаного другого аспекту, даний винахід стосується сполуки:



(6).

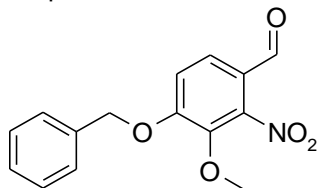
15

У варіанті здійснення вказаного другого аспекту, даний винахід стосується сполуки:



(5).

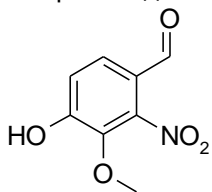
У варіанті здійснення вказаного другого аспекту, даний винахід стосується сполуки:



20

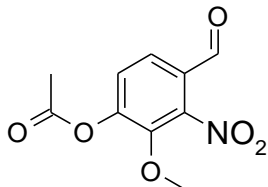
(4).

У варіанті здійснення вказаного другого аспекту, даний винахід стосується сполуки:



(3).

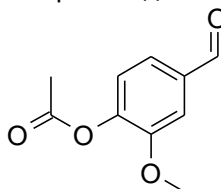
У варіанті здійснення вказаного другого аспекту, даний винахід стосується сполуки:



5

(2).

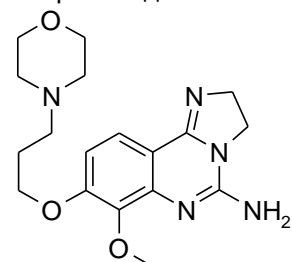
У варіанті здійснення вказаного другого аспекту, даний винахід стосується сполуки:



(1).

10 Відповідно до третього аспекту, даний винахід стосується застосування проміжних сполук вказаного другого аспекту для одержання копанлісібу (10), дигідрохлориду копанлісібу (11), дигідрохлориду копанлісібу гідрату I або дигідрохлориду копанлісібу гідрату II.

У варіанті здійснення вказаного третього аспекту, даний винахід стосується застосування:

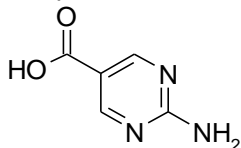


15

(9)

для одержання копанлісібу (10) або дигідрохлориду копанлісібу (11), дигідрохлориду копанлісібу гідрату I або дигідрохлориду копанлісібу гідрату II.

У варіанті здійснення вказаного третього аспекту, даний винахід стосується застосування:

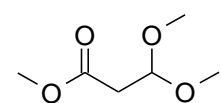


20

(9b)

для одержання копанлісібу (10) або дигідрохлориду копанлісібу (11), дигідрохлориду копанлісібу гідрату I або дигідрохлориду копанлісібу гідрату II.

У варіанті здійснення вказаного третього аспекту, даний винахід стосується застосування:

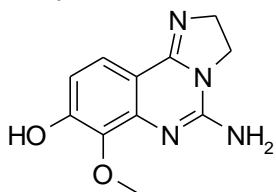


(9a)

25

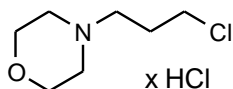
для одержання копанлісібу (10), дигідрохлориду копанлісібу (11) дигідрохлориду копанлісібу гідрату I або дигідрохлориду копанлісібу гідрату II.

У варіанті здійснення вказаного третього аспекту, даний винахід стосується застосування:



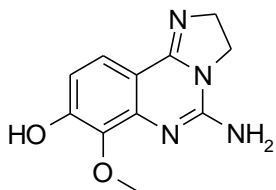
- (8)
5 для одержання копанлісібу (10), дигідрохлориду копанлісібу (11), дигідрохлориду копанлісібу гідрату I або дигідрохлориду копанлісібу гідрату II.

У варіанті здійснення вказаного третього аспекту, даний винахід стосується застосування:



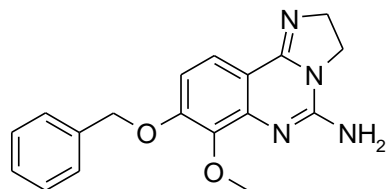
- (8a)
10 для одержання копанлісібу (10), дигідрохлориду копанлісібу (11), дигідрохлориду копанлісібу гідрату I або дигідрохлориду копанлісібу гідрату II.

У варіанті здійснення вказаного третього аспекту, даний винахід стосується застосування:



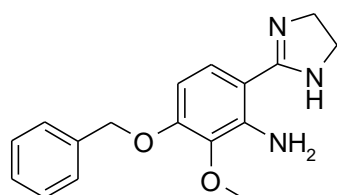
- (8)
15 для одержання копанлісібу (10), дигідрохлориду копанлісібу (11) дигідрохлориду копанлісібу гідрату I або дигідрохлориду копанлісібу гідрату II.

У варіанті здійснення вказаного третього аспекту, даний винахід стосується застосування:



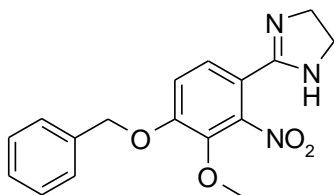
- (7)
20 для одержання копанлісібу (10), дигідрохлориду копанлісібу (11), дигідрохлориду копанлісібу гідрату I або дигідрохлориду копанлісібу гідрату II.

У варіанті здійснення вказаного третього аспекту, даний винахід стосується застосування:



- (6)
25 для одержання копанлісібу (10), дигідрохлориду копанлісібу (11), дигідрохлориду копанлісібу гідрату I або дигідрохлориду копанлісібу гідрату II.

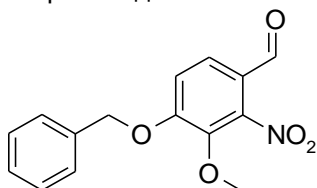
У варіанті здійснення вказаного третього аспекту, даний винахід стосується застосування:



(5)

для одержання копанлісібу (10), дигідрохлориду копанлісібу (11) дигідрохлориду копанлісібу гідрату I або дигідрохлориду копанлісібу гідрату II.

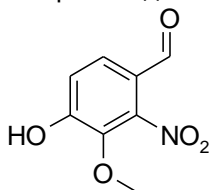
5 У варіанті здійснення вказаного третього аспекту, даний винахід стосується застосування:



(4)

для одержання копанлісібу (10), дигідрохлориду копанлісібу (11), дигідрохлориду копанлісібу гідрату I або дигідрохлориду копанлісібу гідрату II.

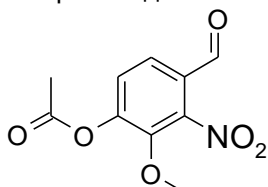
10 У варіанті здійснення вказаного третього аспекту, даний винахід стосується застосування:



(3)

для одержання копанлісібу (10), дигідрохлориду копанлісібу (11), дигідрохлориду копанлісібу гідрату I або дигідрохлориду копанлісібу гідрату II.

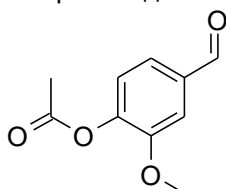
15 У варіанті здійснення вказаного третього аспекту, даний винахід стосується застосування:



(2)

для одержання копанлісібу (10), дигідрохлориду копанлісібу (11), дигідрохлориду копанлісібу гідрату I або дигідрохлориду копанлісібу гідрату II.

20 У варіанті здійснення вказаного третього аспекту, даний винахід стосується застосування:



(1)

для одержання копанлісібу (10), дигідрохлориду копанлісібу (11), дигідрохлориду копанлісібу гідрату I або дигідрохлориду копанлісібу гідрату II.

25 У контексті даного винаходу термін "розчинник", який необов'язково присутній на будь-якій реакційній стадії способу згідно з винаходом, розуміється, як очевидно кваліфікованому фахівцеві в даній галузі техніки, для позначення будь-якої речовини, у якій розчиняються інші матеріали з утворенням розчину, такого як, але не обмежуючись тільки ними: полярний розчинник, такий як полярний протонний розчинник, такий як, наприклад, вода, н-бутанол,

ізопропанол, н-пропанол, етанол, метанол, або мурашина кислота або оцтова кислота, і ін.; полярний апротонний розчинник, такий як, наприклад, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, 1,2-диметоксіетан, ацетон, ацетонітрил, диметилформамід, сульфолан, піридин або диметилсульфоксид, і ін.; або неполярні розчинники, такі як, наприклад, пентан, гексан, бензол, толуол, простий діетиловий ефір, метил етил кетон, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорметан, етил ацетат, і ін.; або будь-яка суміш розчинників, перерахованих вище.

Мається на увазі, що будь-яка комбінація визначень, представлених у вищеописаних варіантах здійснення винаходу, можлива в контексті даного винаходу.

Винахід буде переважно розумітися після прочитання прикладів, представлених нижче, які забезпечуються як ілюстрації даного винаходу. Приклади, представлені нижче, жодним чином не обмежують обсяг даного винаходу, як описано в тексті даної заявки і як визначено в пунктах доданої формули винаходу.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ РОЗДІЛ

Використовувані скорочення:

Наступні використовувані скорочення в прикладах мають наступні значення:

¹ H-ЯМР	спектроскопія протонним ядерним магнітним резонансом (хімічні зсуви (δ) представлені у вигляді част. на млн)
Ac	ацетил
Boc	трет-бутилоксикарбоніл
bm	широкий мультиплет
br	широкий
bs	широкий синглет
c-	цикло-
d	дублет
dd	дублет дублетів
DXM	дихлорметан
DME	1,2-диметоксіетан
DIPE	діізопропіловий ефір
DIPEA	N,N-діізопропілетиламін
DMFA	N,N-диметилформамід
DMCO	диметилсульфоксид
EDCI	N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид
екв	еквівалент
ESI	електророзпилювальна іонізація
HATU	N-гексафторфосфат [(диметиламіно)(3H-[1,2,3]триазо[4,5-b]піридин-3-илокси)метилєн-N-метилметанамінію
основа	N,N-діізопропілетиламін
Hunig	N,N-діізопропілетиламін
m	мультиплет
t _{пл}	точка плавлення в °C
MC	мас-спектрометрія
MTBE	трет-бутил метиловий ефір
MB	молекулярна вага
NaOtBu	трет-бутилат натрію; 2-метилпропан-2-олят натрію
NMP	N-метилпіролідіон
ЯМР	спектроскопія ядерного магнітного резонансу: хімічні зсуви (δ) представлені у вигляді част. на млн.
q	квартет
quin	квінтет
Рац	рацемічний
КТ	кімнатна температура
к.т.	кімнатна температура
RT	час утримання у хвиликах
s	синглет
t	триплет
TBAF	фторид тетрабутиламонію
TBTU	Тетрафторборат N-[(1H-бензотриазол-1-ілокси)(диметиламіно)метилєн]-N-метилметанамінію
TEA	триетиламін

TFA	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
TMS	триметилсиліл
Ts	пара толуолсульфоніл; (тозил)
УЕРХ	ультраефективна рідинна хроматографія

ПРИКЛАДИ

Приклад 1: Стадія А1: Одержання 4-ацетокси-3-метокси-2-нітробензальдегіду (2)

3,94 кг азотної кислоти (65 мас. %) додавали до 5,87 кг концентрованої сірчаної кислоти при 0 °С (нітруюча кислота). 1,5 кг ацетату ваніліну розчиняли в 2,9 кг дихлорметану (розчин ацетату ваніліну). Обидва розчини реагували в мікрореакторі зі швидкістю потоку прибіл. 8,0 мл/хв (нітруюча кислота) і прибіл. 4,0 мл/хв (розчин ацетату ваніліну) при 5 °С. Реакційну суміш безпосередньо дозували в 8 кг води при 3 °С. Через 3 години швидкості потоків підвищували до 10 мл/хв (нітруюча кислота) і 5,0 мл/хв (розчин ацетату ваніліну). Через додаткові 9 год. реакція в потоці завершилася. Шари розділяли при к.т., і водну фазу екстрагували за допомогою 2 л дихлорметану. Об'єднані органічні фази промивали за допомогою 2 л насиченого бікарбонату натрію, і після цього 0,8 л води. Дихлорметановий розчин концентрували у вакуумі до близько 3 л, додавали 3,9 л метанолу й прибіл. такий же об'єм видаляли знову шляхом перегонки. Додатково додавали 3,9 л метанолу, і розчин концентрували до об'єму прибіл. 3,5 л. Цей розчин 4-ацетокси-3-метокси-2-нітробензальдегіду (2) безпосередньо використовували на наступній стадії.

Приклад 2: Стадія А2: Одержання 4-гідрокси-3-метокси-2-нітробензальдегіду (2-нітرو-ванілін) (3)

До розчину 4-ацетокси-3-метокси-2-нітробензальдегіду (2), приготовленого, як описано в прикладі 1 (див. вище), додавали 1,25 кг метанолу, після цього 2,26 кг карбонату калію. Суміш перемішували при 30 °С протягом 3 год. 7,3 кг дихлорметану й 12,8 кг водної соляної кислоти (10 мас. %) додавали при < 30 °С (рН 0,5-1). Суміш перемішували протягом 15 хв, і шари розділяли. Органічний шар фільтрували, і осад на фільтрі промивали за допомогою 0,5 л дихлорметану. Водний шар екстрагували два рази за допомогою 4,1 кг дихлорметану. Об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі до близько 4 л. Додавали 3,41 кг толуолу, і суміш концентрували до кінцевого об'єму прибіл. 4 л. Суміш охолоджували до 0 °С. Через 90 хв суспензію фільтрували. Зібрані тверді речовини промивали холодним толуолом і висушували, одержуючи 0,95 кг (62 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): δ = 3,84 (s, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 9,74 (s, 1H), 11,82 (brs, 1H).

ЯМР спектр також містить сигнали регіоізомеру 6-нітрованілін (прибіл. 10 %):

δ = 3,95 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 11,11 (brs, 1H).

Приклад 3: Стадія А3: Одержання 4-(бензилокси)-3-метокси-2-нітробензальдегіду (4):

10 г 3 розчиняли в 45 мл ДМФА при 25 °С. Цей розчин завантажували з 14 г карбонатом калію й температуру підвищували до близько 30 °С. У цій суспензії 7,1 мл бензилброміду дозували протягом 15 хвилин при температурі 30 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин до завершення реакції. Після охолодження до 25 °С додавали 125 мл води. Суспензію фільтрували, промивали два рази за допомогою 50 мл води й один раз за допомогою води / метанолу (10 мл / 10 мл) і досліджували при 40 °С при зниженому тиску. У такий спосіб 14,2 г (97 % вихід) одержували 4 у вигляді жовтуватої твердої речовини.

¹H-ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО): 3,86 (s, 3H); 5,38 (s, 2 H); 7,45 (m, 5H); 7,62 (d, 2H); 7,91 (d, 2H); 9,81 (s, 1H).

Приклад 4а: Стадія А4: 2-[4-(бензилокси)-3-метокси-2-нітрофеніл]-4,5-дигідро-1H-імідазолу (5): Метод А

10 г 4 розчиняли в 100 мл метанолу й додавали 2,5 г етилендіаміну при 20-25 °С. Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом однієї години, охолоджували до 0 °С і додавали розчин N- бромсукциніміду (8,1 г) в 60 мл ацетонітрилу. Продовжували перемішувати протягом 1,5 год. і реакційну суміш нагрівали до 20 °С і перемішували додатково протягом 60 хвилин. Реакцію гартували за допомогою розчину 8,6 г NaHCO₃ і 2,2 г Na₂SO₃ в 100 мл води. Через 10 хвилин додавали 230 мл води, продукт фільтрували, промивали за допомогою 40 мл води й досліджували при 40 °С при зниженому тиску. У такий спосіб одержували 8,9 г (78 % вихід) 5 у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО): 3,31 (s, 4H); 3,83 (s, 3H); 5,29 (s, 2 H); 6,88 (s, 1 H); 7,37 (t, 1H); 7,43 (m, 3H); 7,50 (m, 3H).

Приклад 4b: Стадія А4: 2-[4-(бензилокси)-3-метокси-2-нітрофеніл]-4,5-дигідро-1H-імідазолу

(5): Метод В

28,7 кг сполуки 4 розчиняли в 231 кг дихлорметану при 20 °С і додавали 8,2 кг етилендіаміну. Після перемішування протягом 60 хвилин додавали N- бромсукциніміду 4 порціями (4 × 5,8 кг), контролюючи, щоб температура не перевищувала 25 °С. Після завершення додавання продовжували перемішувати протягом 90 хвилин при 22 °С. До реакційної суміші додавали 9 кг карбонату калію в 39 кг води й шари розділяли. З органічного шару видаляли 150 кг розчинника шляхом перегонки й додавали 67 кг толуолу. Інші 50 кг розчинника видаляли при зниженому тиску й додавали 40 кг толуолу. Після перемішування протягом 30 хвилин при 35-45 °С реакцію охолоджували до 20 °С і продукт виділяли шляхом фільтрації. Продукт промивали за допомогою толуолу (19 кг), досліджували при зниженому тиску й одержували 26,6 кг (81 % вихід) коричневого продукту.

Приклад 5: Стадія А5:3-(бензилокси)-6-(4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-іл)-2-метоксианіліну (6):

8,6 г сполуки 5 суспендували в 55 мл ТГФ і додавали 1,4 г 1 %Pt/0,2 % Fe/C в 4 мл води. Суміш нагрівали до 45 °С і гідрували під тиском водню 3 бар протягом 30 хвилин. Каталізатор відфільтровували й промивали два рази за допомогою ТГФ. ТГФ видаляли шляхом перегонки й до реакційної суміші додавали 65 мл ізопропанолу/води 1/1. Розчинник, що залишився ТГФ, видаляли шляхом перегонки й додавали 86 мл ізопропанолу/води 1/1. Суспензію перемішували протягом однієї години, фільтрували, промивали два рази за допомогою ізопропанолу/води 1/1 і висушували при зниженому тиску, одержуючи 7,8 г (99 % вихід) білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (500 МГц, d₆-DMCO): 3,26 (t, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,82 (t, 2H); 5,13 (s, 2 H); 6,35 (d, 1 H); 6,70 (s, 1 H); 6,93 (bs, 2 H); 7,17 (d, 1 H); 7,33 (t, 1H); 7,40 (t, 2H); 7,45 (d, 2H).

Приклад 6a: Стадія А6:8-(бензилокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну (7): Метод А

10 г 6 суспендували в 65 мл ацетонітрилу й додавали 6,1 мл триетиламіну. При 5-10 °С додавали 8,4 мл бромціаніду 50 % в ацетонітрилі протягом однієї години й продовжували перемішувати протягом однієї години. 86 мл 2 % NaOH додавали й реакційну суміш нагрівали до 45 °С і перемішували протягом однієї години. Суспензію охолоджували до 10 °С, фільтрували й промивали за допомогою води/ацетону 80/20. Для подальшого поліпшення якості матеріалу, вологий продукт перемішували в 50 мл толуолу при 20-25 °С. Продукт відфільтровували, промивали за допомогою толуолу й висушували при зниженому тиску. У такий спосіб 8,8 г (81 % вихід) 7 виділяли у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (500 МГц, d₆-DMCO): 3,73 (s, 3H); 3,87 (m, 4H); 5,14 (s, 2 H); 6,65 (bs, 2 H); 6,78 (d, 1 H); 7,33 (m, 1 H); 7,40 (m, 3 H); 7,46 (m, 2H).

Приклад 6b: Стадія А6:8-(бензилокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну (8): Метод В

20 кг сполуки 6 розчиняли в 218 кг дихлорметану при 20 °С і суміш охолоджували до 5 °С. При цій температурі 23,2 кг триетиламіну дозували в 15 хвилин і потім 25,2 кг бромціаніду (3 М у дихлорметані) дозували в 60 хвилин до реакційної суміші. Після перемішування протягом однієї години при 22 °С реакцію концентрували й 188 кг розчинника видаляли при зниженому тиску. Додавали ацетон (40 кг) і воду (50 кг) і інші 100 кг розчинника видаляли шляхом перегонки. Додавали ацетон (40 кг) і воду (150 кг) і продовжували перемішувати протягом 30 хвилин при 36 °С. Після охолодження до 2 °С суспензію перемішували протягом 30 хвилин, виділяли, промивали за допомогою 80 кг холодної води й досліджували при зниженому тиску. За допомогою цієї процедури одержували 20,7 кг (95 % вихід) не зовсім білого продукту.

Приклад 7a: Стадія А7: Метод А: одержання 5-аміно-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-олу (8):

Суміш 2 кг 8-(бензилокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну, 203 г 5 % Паладію на вугіллі (50 %, що змочується водою) і 31,8 кг N,N-диметилформаміду перемішували при 60 °С під тиском водню 3 бар протягом 18 год. Суміш фільтрували, і залишок промивали за допомогою 7,5 кг N,N-диметилформаміду. Фільтрат (38,2 кг) концентрували у вакуумі (прибл. 27 л дистилату збирали й відкидали). суміш, що залишився, охолоджували від 50 °С до 22 °С протягом 1 год., протягом цієї фази охолодження додавали 14,4 кг води протягом 30 хв. Отриману суспензію перемішували при 22 °С протягом 1 год. і після цього фільтрували. Зібрані тверді речовини промивали водою й висушували у вакуумі, одержуючи 0,94 кг (65 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): δ = 3,72 (s, 3H), 3,85 (m, 4H), 6,47 (d, 1H), 6,59 (bs, 1H), 7,29 (d, 1H), 9,30 (bs, 1H).

Приклад 7b: Стадія А7 Метод В: одержання 5-аміно-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-олу (8):

222,8 г трифтороцтової кислоти додавали до суміші 600 г 8-(бензилокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну й 2850 г ДМФА. Додавали 18 г 5 % паладію на вугіллі

(50 %, що змочується водою). Суміш перемішували під тиском водню 3 бар протягом ночі. Каталізатор видаляли шляхом фільтрації й промивали за допомогою 570 г ДМФА. Фільтрат концентрували у вакуумі (432 г дистилляту збирали й відкидали). Додавали 4095 мл 0,5 М водного розчину гідроксиду натрію протягом 2 годин. Отриману суспензію перемішували протягом ночі. Продукт виділяли, використовуючи центрифугу. Зібрані тверді речовини промивали водою. Виділений матеріал (480,2 г; що містить прибіл. 25 мас. % води) можна використовувати безпосередньо на наступній стадії (приклад 8b).

Приклад 8a: Стадія A8: Метод А: одержання 7-метокси-8-[3-(морфолін-4-іл)пропокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну (9):

2,5 кг карбонату калію додавали до суміші 1,4 кг 5-аміно-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-олу, 14 л н-бутанолу, 1,4 л N,N-диметилформаміду й 1,4 л води. Додавали 1,57 кг гідрохлориду 4-(3-хлорпропіл)морфоліну. Отриману суспензію нагрівали до 90 °C і перемішували при цій температурі протягом 5 год. Суміш охолоджували до к.т. При 50 °C додавали 8,4 кг води. Суміш перемішували при к.т. протягом 15 хв. Після поділу фаз водну фазу екстрагували за допомогою 12 л н-бутанолу. Об'єднані органічні фази концентрували у вакуумі до об'єму прибіл. 11 л. Додавали 10,7 л трет-бутил метилового ефіру при 50 °C. Реакційну суміш охолоджували протягом 2 год. до 0 °C і перемішували при цій температурі протягом 1 год. Суспензію фільтрували, і зібрані тверді речовини промивали за допомогою трет-бутил метилового ефіру й висушували, одержуючи 1,85 кг (86 %).

Виділені 1,85 кг об'єднували з додатковими 0,85 кг матеріалу, отриманого відповідно до ідентичного процесу. Додавали 10,8 л води й суміш нагрівали аж до 60 °C. Суміш перемішували при цій температурі протягом 10 хв, після цього охолоджували до 45 °C протягом 30 хв і після цього до 0 °C протягом 1 год. Суспензію перемішували при 0 °C протягом 2 год. і після цього фільтрували. Тверді речовини промивали холодною водою й висушували, одержуючи 2,5 кг.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): δ = 1,88 (m, 4H), 2,36 (m, 4H), 2,44 (t, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,88 (m, 4H), 4,04 (t, 2H), 6,63 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,41 (d, 1H).

ВЕРХ: нерухома фаза: Kinetex C18 (150 мм, 3,0 мм ID, розмір частинок 2,6 мкм): рухома фаза А: 0,5 мл трифтороцтової кислоти / 1 л води; рухома фаза В: 0,5 мл трифтороцтової кислоти / л ацетонітрилу; УФ виявлення при 256 нм; температурний режим термостата: 40 °C; об'єм проби, що вводиться: 2,0 мкл; потік 1,0 мл/хв; лінійний градієнт для 4 стадій: 0 % В → 6 % В (20 хв), 6 % В → 16 % В (5 хв), 16 % В → 28 % В (5 хв), 28 % В → 80 % В (4 хв), 4 хвилин час витримання при 80 % В; чистота: >99,5 % (КТ=11,0 хв), релевантний потенціал побічних продуктів: розкладання продукту 1 при RRT (відносний час утримання) 0,60 (6,6 хв) типово <0,05 %, 5-аміно-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-ол RRT 0,71 (7,8 хв): типово <0,05 %, розкладання продукту 2 RRT 1,31 (14,4 хв): типово <0,05 %, 7-метокси-5-[[3-(морфолін-4-іл)пропіл]аміно]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-ол RRT 1,39 (15,3 хв): типово <0,05 %, 9-метокси-8-[3-(морфолін-4-іл)пропокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-амін RRT 1,43 (15,7 хв): типово <0,05 %, розкладання продукту 3 RRT 1,49 (16,4 хв): типово <0,05 %, 7-метокси-8-[3-(морфолін-4-іл)пропокси]-N-[3-(морфолін-4-іл)пропіл]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-амін RRT 1,51 (16,7 хв): типово <0,10 %, 8-(бензилокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-амін RRT 2,56 (28,2 хв): типово <0,05 %, 8-(бензилокси)-7-метокси-N-[3-(морфолін-4-іл)пропіл]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-амін RRT 2,59 (28,5 хв): типово <0,05 %.

Приклад 8b: Стадія A8 (Метод В): одержання 7-метокси-8-[3-(морфолін-4-іл)пропокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну (9):

13,53 г 5-аміно-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-олу (що містить прибіл. 26 мас. % води) суспендували в 110 г н-бутанолу. Суміш концентрували у вакуумі (13,5 г дистилляту збирали й відкидали). Додавали 17,9 г карбонату калію й 11,2 г гідрохлориду 4-(3-хлорпропіл)морфоліну. Реакційну суміш нагрівали до 90 °C і перемішували при цій температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до 50 °C, і 70 г води додавали. Шари розділяли. Органічний шар концентрували у вакуумі (54 г дистилляту збирали й відкидали). Додавали 90 г трет-бутил метилового ефіру при 65 °C. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C. Суміш фільтрували, і зібрані тверді речовини промивали за допомогою трет-бутил метилового ефіру й після цього висушували у вакуумі, одержуючи 13,4 г (86 %).

13,1 г виділеного матеріалу суспендували в 65,7 г води. Суміш нагрівали до 60 °C. Отриманий розчин повільно охолоджували до 0 °C. Ці осажені тверді речовини виділяли шляхом фільтрації, промивали водою й висушували у вакуумі, одержуючи 12,0 г (92 %).

Приклад 9: Стадія A10: Одержання 2-амінопіримідин-5-карбонової кислоти (9b)

1 кг метил 3,3-диметоксипропаноату розчиняли в 7 л 1,4-діоксану. Додавали 1,58 кг розчину метилату натрію (30 мас. % у метанолі). Суміш нагрівали до появи конденсації, і прибіл. 4,9 кг дистилляту видаляли. Отриману суспензію охолоджували до к.т., і додавали 0,5 кг

метилформіату. Реакційну суміш перемішували протягом ночі, після цього додавали 0,71 кг гідрохлориду гуанідину, і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 2 год. Після цього реакційну суміш нагрівали до конденсації, і перемішували протягом 2 год. Додавали 13,5 л води, після цього 0,72 кг водного розчину гідроксиду натрію (45 мас. %). Реакційну суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником додатково протягом 0,5 год., і після цього охолоджували до 50 °С. Додавали 0,92 кг водної соляної кислоти (25 мас. %) до досягнення pH 6. Додавали затравочні кристали, і додаткові 0,84 кг водної соляної кислоти (25 мас. %) додавали при 50 °С до досягнення pH 2. Суміш охолоджували до 20 °С і перемішували протягом ночі. Суспензію фільтрували, зібрані тверді речовини промивали два рази водою, після цього два рази метанолом, одержуючи 0,61 кг (65 %).

Чотири партії, отримані відповідно до вищеприписаної процедури, об'єднували (усього 2,42 кг). Додавали 12 л етанолу, і отриману суспензію перемішували при к.т. протягом 2,5 год. Суміш фільтрували. Зібрані тверді речовини промивали за допомогою етанолу й висушували у вакуумі, одержуючи 2,38 кг.

ДО 800 г цього матеріалу додавали 2,5 л дихлорметану й 4 л води, після цього 1375 мл дициклогексиламіну. Суміш перемішували протягом 30 хвилин при к.т. і фільтрували. Зібрані тверді речовини відкидали. Фази фільтрату розділяли, і органічну фазу відкидали. 345 мл водного розчину гідроксиду натрію (45 мас. %) додавали до водної фази. Водну фазу екстрагували за допомогою 2,5 л етилацетату. Фази розділяли й органічну фазу відкидали. Значення pH водної фази доводили до pH 2, використовуючи близько 500 мл соляної кислоти (37 мас. %). Суміш фільтрували, і зібрані тверді речовини промивали водою й висушували, одержуючи 405 г.

405 г об'єднували із другою партією порівнянної якості (152 г). Додавали 2 л етилацетату й 6 л води, після цього 480 мл водного розчину гідроксиду натрію (45 мас. %). Суміш перемішували при к.т. протягом 30 хв. Фази розділяли. Значення pH водної фази доводили до pH 2 за допомогою прибіл. 770 мл водної соляної кислоти (37 мас. %). Суміш фільтрували, і зібрані тверді речовини промивали водою й висушували, одержуючи 535 г.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): δ = 7,46 (bs, 2H); 8,66 (s, 2H), 12,72 (bs, 1H).

Приклад 10: Стадія А9: одержання копанлісібу (10)

Суміш 1250 г 7-метокси-8-[3-(морфолін-4-іл)пропокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну, 20,3 кг N,N-диметилформаміду, 531 г 2-амінопіримідин-5-карбонової кислоти, 425 г N,N-диметиламінопіридину й 1000 г гідрохлориду N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодііміду перемішували при к.т. протягом 17 год. Реакційну суміш фільтрували. Зібрані тверді речовини промивали за допомогою N,N-диметилформамід, після цього етанол, і висушували при 50 °С, одержуючи 1,6 кг (96 %). Виділений матеріал безпосередньо перетворювали в дигідрохлорид.

Приклад 11: Стадія А11: одержання дигідрохлориду копанлісібу (11)

До суміші 1,6 кг копанлісібу й 4,8 кг води додавали 684 г водної соляної кислоти (32 мас. %), при цьому температуру підтримували в діапазоні від 20 до 25 °С, доти, поки не досягали значення pH 3-4. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв, і pH перевіряли (pH 3,5). Суміш фільтрували, і осад на фільтрі промивали за допомогою 0,36 кг води. 109 г водної соляної кислоти до фільтрату додавали доти, поки значення pH не досягало 1,8-2,0. Суміш перемішували протягом 30 хв і значення pH перевіряли (pH 1,9). Повільно додавали 7,6 кг етанолу протягом 5 год. при 20-25 °С, дозування припиняли через 20 хв протягом 1 год., коли починалася кристалізація. Після завершення додавання етанолу отриману суспензію перемішували протягом 1 год. Суспензію фільтрували. Зібрані тверді речовини промивали за допомогою сумішей етанол-вода й у завершення етанолом, і після цього висушували у вакуумі, одержуючи 1,57 кг дигідрохлориду копанлісібу (85 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): δ = 2,32 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,19 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,48 (t, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,53 (bs, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,97 (s, 2H), 11,28 (bs, 1H), 12,75 (bs, 1H), 13,41 (bs, 1H).

ВЕРХ: нерухома фаза: Kinetex C18 (150 мм, 3,0 мм ID, розмір частинок 2,6 мкм): рухома фаза А: 2,0 мл трифтороцтової кислоти / 1 л води; рухома фаза В: 2,0 мл трифтороцтової кислоти / л ацетонітрилу; УФ виявлення при 254 нм, перемикали через 1 хвилину на 282 нм; температурний режим термостата: 60 °С; об'єм проби, що вводиться: 2,0 мкл; потік 1,7 мл/хв; лінійний градієнт через 1 хвилину ізократичного прогону за 2 стадії: 0 % В → 18 % В (9 хв), 18 % В → 80 % В (2,5 хв), 2,5 хвилин час витримання при 80 % В; чистота: >99,8 % (КТ=6,1 хв), релевантний потенціал побічних продуктів: 2-Амінопіримідин-5-карбонова кислота при RRT (відносний час утримання) 0,10 (0,6 хв) типово <0,01 %, 4-диметиламінопіримідин RRT 0,26 (1,6 хв): типово <0,01 %, 7-метокси-8-[3-(морфолін-4-іл)пропокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-амін RRT 0,40 (2,4 хв): типово <0,03 %, побічний продукт 1 RRT 0,93 (5,7 хв): типово <0,05 %, побічний продукт 2 RRT 1,03 (6,7 хв): типово <0,05 %.

побічний продукт 6 RRT 1,04 (6,4 хв): типово <0,05 %, 2-аміно-N-{3-(2-аміноетил)-8-метокси-7-[3-(морфолін-4-іл)пропокси]-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл}піримідин-5-карбоксамід RRT 1,12 (6,9 хв): типово <0,10 %, 5-[[2-амінопіримідин-5-іл]карбоніл]аміно-7-метокси-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-8-ил 2-амінопіримідин-5-карбоксилат RRT 1,41 (8,6 хв): типово <0,01 %.

5 Приклад 12: Стадія А11: Подальший приклад одержання дигідрохлориду копанлісібу (11)

99 мл соляної кислоти (37 мас. %) додавали до суміші 300 г копанлісібу й 1450 мл води при 24 – 30 °С, і перемішували при 30 °С протягом 10 хв. Суміш фільтрували й залишок на фільтрі промивали два рази за допомогою 25 мл води. До фільтрату додавали 6,0 л етанолу при кімнатній температурі протягом 18 хвилин. Отриману суспензію нагрівали аж до 76 °С і перемішували при 76 – 78 °С протягом 1 години. Суміш охолоджували до 22 °С, і перемішували протягом однієї години при цій температурі. Суспензію фільтрували, і зібрані тверді речовини промивали за допомогою суміш 120 мл води й 480 мл етанолу. Суспензію фільтрували, і зібрані кристали висушували при 40 °С у вакуумі, одержуючи 295 г дигідрохлориду копанлісібу у вигляді гідрату II.

15 Вода (Karl-Fisher): 7,9 %

Хлорид (Іонообмінна хроматографія): 11,7 %

XRPD: Гідрат II

Умови вимірювання:

Вісь сканування 2θ-ω

20 Початкове положення [°2θ] 2,0000

Кінцеве положення [°2θ] 37,9900

К-Альфа1 [Å] 1,54060

Установки генератора 35 мА, 45 кВ

Тип дифрактометра Трансмісійний дифрактометр

25 Монохроматор падаючого променя світла Так

Обертання Нема

Рентгенівська дифрактограма представлено на фігурі 1/5.

Приклад 13: Стадія А11: подальший приклад одержання дигідрохлориду копанлісібу (11)

9,10 г соляної кислоти (25 мас. %) додавали до суміші 15 г копанлісібу в 37,5 г води. Суміш перемішували протягом 10 хвилин, і фільтрували. Залишок на фільтрі промивали за допомогою 7,0 г води. Фільтрат додавали до 70,6 г етанолу при 40 °С протягом однієї години. Додатково 2,0 г води використовували для промивання обладнання для додавання. Отриману суспензію охолоджували до 23 °С протягом однієї години й перемішували при цій температурі протягом 1 години. Суспензію фільтрували, і зібрані кристали промивали два рази за допомогою за допомогою суміші 17,9 г етанолу й 7,5 г води, і після цього висушували на повітрі, одержуючи 17,0 г дигідрохлориду копанлісібу у вигляді гідрату II.

Чистота згідно із ВЕРХ: 99,9 %, <0,06 % 2-аміно-N-{3-(2-аміноетил)-8-метокси-7-[3-(морфолін-4-іл)пропокси]-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл}піримідин-5-карбоксамід

Втрати при висушуванні (120 °С, 30 хвилин): 12,9 мас. %

40 Етанол (парофазна-ГХ): < 0,1 %

XRPD: Гідрат II

Умови вимірювання:

Примітка Конфігурація=Відбиття-перехідна стадія обертання,

Вісь сканування Goni

45 Початкове положення [°2θ] 2,0066

Кінцеве положення [°2θ] 37,9906

Матеріал анода Cu

К-Альфа1 [Å] 1,54060

К-Альфа2 [Å] 1,54443

50 К-бета [Å] 1,39225

Співвідношення K-A2 / K-A1 0,50000

Установки генератора 40 мА, 40 кВ

Монохроматор падаючого променя світла фокусує дзеркало рентгенівського лазера

Обертання Так

55 Рентгенівська дифрактограма представлено на фігурі 2/5.

Приклад 14: Стадія А11: подальший приклад одержання дигідрохлориду копанлісібу (11)

17 г дигідрохлориду копанлісібу розчиняли в 66 г води. Прозорий розчин додавали до 127,5 г етанолу при 40 °С протягом 1 години. Устаткування для додавання промивали за допомогою 2 г води. Суміш перемішували при 40 °С протягом 30 хвилин, і після цього охолоджували до 0 °С протягом 3 годин. Суспензію фільтрували. Зібрані кристали промивали три рази за допомогою

20 мл суміші 3:1-етанол: вода (об./ об.), і після цього висушували на повітрі, одержуючи 15,8 г дигідрохлориду копанлісібу у вигляді гідрату II.

Чистота згідно із ВЕРХ: 99,9 %, 0,06 % 2-аміно-N-{3-(2-аміноетил)-8-метокси-7-[3-(морфолін-4-іл)пропокси]-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл}піримідин-5-карбоксамід

- 5 Втрата маси (термогравіметричний аналіз): 12,3 мас. %
Вода (Karl-Fisher): 12,0 мас. %
Етанол (парофазна-ГХ): < 0,1 %
XRPD: Гідрат II
Умови вимірювання:
- 10 Примітка Scan 2-80 Trans (STOE-кювета з тонколистового металу)
Вісь сканування Goniо
Початкове положення [$^{\circ}2\theta$] 2,0066
Кінцеве положення [$^{\circ}2\theta$] 37,9906
Матеріал анода Cu
- 15 К-Альфа1 [\AA] 1,54060
К-Альфа2 [\AA] 1,54443
К-бета [\AA] 1,39225
Співвідношення K-A2 / K-A1 0,50000
Установки генератора 40 мА, 40 кВ
- 20 Монохроматор падаючого променя світла фокусує дзеркало рентгенівського лазера
Обертання Так
Рентгенівська дифрактограма представлено на фігурі 3/5.
Приклад 15: Стадія A11: подальший приклад одержання дигідрохлориду копанлісібу (11)
7,3 г соляної кислоти додавали до суміші 12 г копанлісібу й 33 г води максимум при 30 $^{\circ}\text{C}$.
- 25 Реакційну суміш перемішували при 25 $^{\circ}\text{C}$ протягом 15 хв, і фільтрували. Залишок на фільтрі промивали за допомогою 6 г води. До фільтрату додавали 11,5 г етанолу при 23 $^{\circ}\text{C}$ протягом 1 години. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 1 години при 23 $^{\circ}\text{C}$. Додатково 59 г етанолу додавали до суміші протягом 3 годин. Після завершення додавання, суміш перемішували при 23 $^{\circ}\text{C}$ протягом 1 години. Отриману суспензію фільтрували. зібрані
- 30 кристали промивали три рази за допомогою суміші 11,9 г етанолу й 5,0 г води й висушували на повітрі, одержуючи 14,2 г дигідрохлориду копанлісібу у вигляді гідрату I.
Чистота згідно із ВЕРХ: > 99,8 %; < 0,05 % 2-аміно-N-{3-(2-аміноетил)-8-метокси-7-[3-(морфолін-4-іл)пропокси]-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл}піримідин-5-карбоксамід
- 35 Втрата маси (термогравіметричний аналіз): 14,5 мас. %
Вода (Karl-Fisher): 14,1 %
Етанол (парофазна-ГХ): < 0,1 %
Хлорид (Іонообмінна хроматографія): 11,9 %
XRPD: Гідрат I
Умови вимірювання:
- 40 Примітка Конфігурація=Відбиття-перехідна стадія обертання,
Джерело вихідних даних XRD вимірювання (*.XRDML)
Вісь сканування Goniо
Початкове положення [$^{\circ}2\theta$] 2,0066
Кінцеве положення [$^{\circ}2\theta$] 37,9906
- 45 Матеріал анода Cu
К-Альфа1 [\AA] 1,54060
К-Альфа2 [\AA] 1,54443
К-бета [\AA] 1,39225
Співвідношення K-A2 / K-A1 0,50000
- 50 Установки генератора 40 мА, 40 кВ
Монохроматор падаючого променя світла фокусує дзеркало рентгенівського лазера
Обертання Так
Рентгенівська дифрактограма представлено на фігурі 4/5.
Приклад 16: Стадія A11: подальший приклад одержання дигідрохлориду копанлісібу (11)
- 55 9,1 кг соляної кислоти (25 мас. %) додавали до суміші 14,7 кг копанлісібу й 41,9 кг води при максимальній температурі 28 $^{\circ}\text{C}$. Реакційну суміш перемішували при 23 $^{\circ}\text{C}$ протягом 80 хвилин доти, поки не утворювався прозорий розчин. Розчин переносили в другу реакційну посудину, і транспортні лінії промивали за допомогою 6 кг води. 14,1 кг етанолу повільно додавали протягом 70 хвилин при 23 $^{\circ}\text{C}$. Після завершення додавання етанолу, суміш перемішували при
- 60 23 $^{\circ}\text{C}$ протягом 1 години. Додатково 72,3 кг етанолу повільно додавали протягом 3,5 годин при

23 °C, і отриману суміш перемішували при цій температурі протягом 1 години. Суспензію фільтрували, і зібрані тверді речовини промивали два рази за допомогою 31 кг суміші етанол-вода (2,4:1 (мас./мас.)). Продукт висушували у вакуумі при максимальній температурі оболонки 40 °C протягом 3,5 годин, одержуючи 15,0 кг дигідрохлориду копанлісібу у вигляді гідрату I.

5 Чистота згідно із ВЕРХ: > 99,9 %; < 0,05 % 2-аміно-N-{3-(2-аміноетил)-8-метокси-7-[3-(морфолін-4-іл)пропокси]-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл}піримідин-5-карбоксамід

Втрати при висушуванні: 14,7 мас. %

Хлорид (Титрування): 10,8 %

Вода (Karl-Fisher): 14 %

10 XRPD: Гідрат I

Умови вимірювання:

Вісь сканування Goni

Початкове положення [°2θ] 2,0066

Кінцеве положення [°2θ] 37,9906

15 Матеріал анода Cu

K-Альфа1 [Å] 1,54060

K-Альфа2 [Å] 1,54443

K-бета [Å] 1,39225

Співвідношення K-A2 / K-A1 0,50000

20 Установки генератора 40 mA, 40 kV

Монохроматор падаючого променя світла фокусуюче дзеркало рентгенівського лазера

Обертання Так

Рентгенівська дифрактограма представлено на фігурі 5/5.

Таблиця

XRPD
Максимум піка [2 Тета]

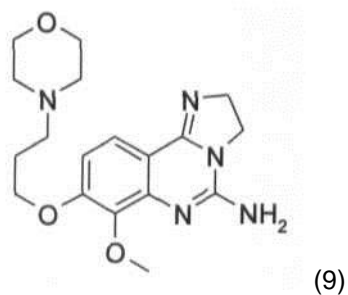
Приклад 16 (Гідрат I)	Приклад 15 (Гідрат I)	Приклад 12 (Гідрат II)	Приклад 14 (Гідрат II)	Приклад 13 (Гідрат II)
5,6	5,6	5,7	5,7	5,7
6,5	6,5	7,3	6,0	7,3
7,0	7,0	9,7	7,3	9,7
10,0	9,9	11,3	9,7	11,4
10,9	10,9	12,8	11,4	12,8
11,3	11,3	14,0	12,9	14,0
12,2	12,3	14,5	14,1	14,5
13,0	13,0	15,5	14,6	15,5
13,8	13,1	16,4	14,7	16,5
13,9	13,8	16,9	15,4	16,9
15,4	14,0	17,4	16,6	17,4
15,8	15,4	18,5	17,0	17,7
16,6	15,8	19,2	17,5	18,6
17,5	16,0	19,5	17,8	19,3
17,7	17,7	20,7	18,0	19,5
18,1	18,1	21,2	18,6	20,7
18,4	18,4	21,8	18,9	20,8
18,8	18,9	22,8	19,4	21,3
19,0	19,1	23,2	19,4	22,0
19,6	19,5	23,6	19,6	22,3
20,0	19,9	24,1	20,8	22,9
20,7	20,2	25,2	21,0	23,3
21,0	20,8	25,9	21,4	23,7
21,2	21,1	26,2	22,1	24,2
21,5	21,5	26,8	22,5	25,2
21,8	22,0	27,6	23,1	26,0
21,9	22,4	28,2	23,3	26,3
22,4	22,7	28,8	23,8	26,9

XRPD
Максимум піка [2 Тета]

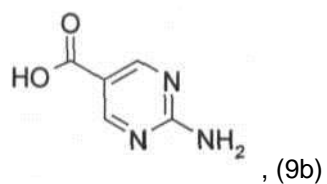
Приклад 16 (Гідрат I)	Приклад 15 (Гідрат I)	Приклад 12 (Гідрат II)	Приклад 14 (Гідрат II)	Приклад 13 (Гідрат II)
22,9	22,9	29,6	24,3	26,9
23,3	23,0	30,6	24,4	27,8
24,3	23,5	31,2	25,3	28,2
24,7	24,3	31,9	26,1	28,9
25,1	24,7	33,6	26,4	29,8
25,8	25,1	34,4	27,0	30,8
26,0	25,6	36,9	27,9	31,3
26,4	25,8		28,4	32,2
26,8	26,1		29,1	32,6
27,2	26,4		29,4	33,6
27,5	26,5		30,1	34,7
28,0	26,8		31,0	35,6
28,4	27,2		31,6	36,6
28,7	27,5		32,1	37,1
29,3	28,0		32,7	
29,7	28,6		33,9	
30,0	29,0		35,0	
30,3	29,3		35,8	
30,8	29,7		36,6	
31,3	30,1		37,3	
32,4	30,3			
33,0	30,6			
33,5	30,8			
34,0	31,1			
35,7	31,4			
36,1	31,7			
36,4	32,0			
36,6	32,4			
37,3	32,5			
	33,6			
	34,0			
	35,1			
	35,8			
	36,1			
	36,9			
	37,5			

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

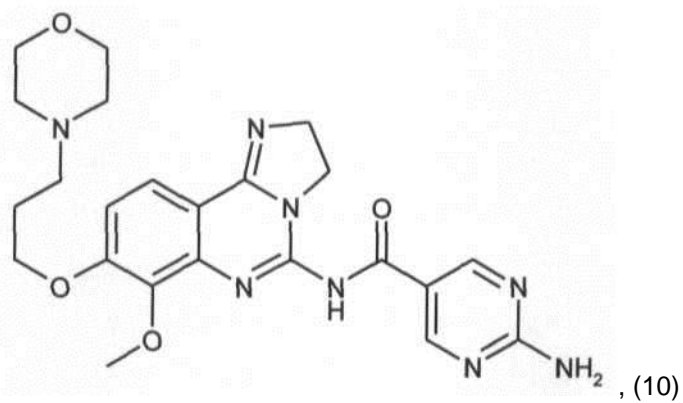
1. Спосіб одержання копанлісibu (10):



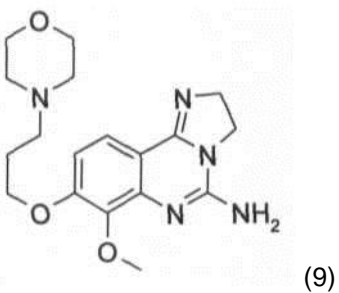
надають можливість реагувати зі сполукою формули (9b):



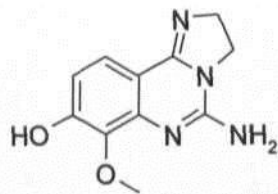
10 у такий спосіб одержуючи копанлісib (10):



де вказану сполуку формули (9)

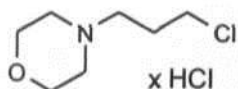


одержують за допомогою наступної стадії A8, на якій сполуці формули (8)



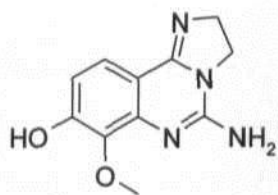
(8)

надають можливість реагувати зі сполукою формули (8a)



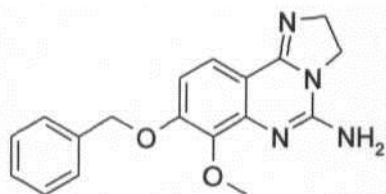
(8a)

- 5 у розчиннику, у такий спосіб одержуючи сполуку формули (9);
де вказану сполуку формули (8)



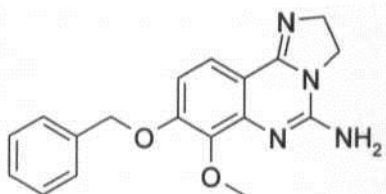
(8)

одержують за допомогою наступної стадії A7, на якій сполуці формули (7)



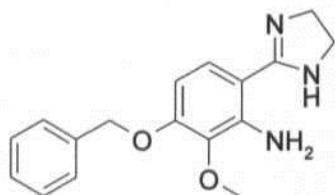
(7)

- 10 надають можливість реагувати з відновником, у такий спосіб одержуючи сполуку формули (8);
де вказану сполуку формули (7)



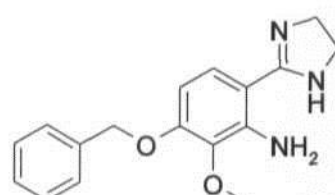
(7)

одержують за допомогою наступної стадії A6, на якій сполуці формули (6)



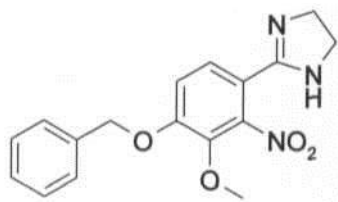
(6)

- 15 надають можливість реагувати з анелюючим агентом,
у такий спосіб одержуючи сполуку формули (7);
де вказану сполуку формули (6)



(6)

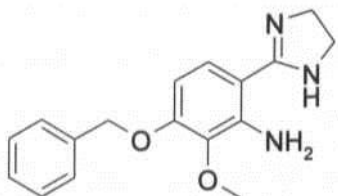
одержують за допомогою наступної стадії A5, на якій сполуці формули (5)



(5)

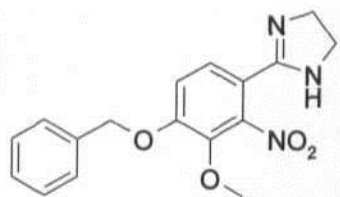
надають можливість реагувати з відновником, у такий спосіб одержуючи сполуку формули (6).

2. Спосіб за п. 1, де стадію A9 здійснюють в присутності каталізатора, такого як N,N-диметил-4-амінопіридин.
3. Спосіб за п. 1 або 2, де стадію A9 здійснюють в присутності сполучного агента, такого як гідроклорид N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодііміду.
4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, де стадію A9 здійснюють в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід.
5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, де стадію A8 здійснюють в присутності основи, такої як карбонат калію.
6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, де на вказаній стадії A8 вказаним розчинником є *n*-бутанол.
7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, де вказану стадію A8 здійснюють з нагріванням, таким як нагрівання у колбі зі зворотним холодильником.
8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, де на вказаній стадії A7 вказаним відновником є водень.
9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, де вказану стадію A7 здійснюють в присутності каталізатора, такого як металевий каталізатор, такий як паладій на вугіллі, особливо 5 % паладій на вугіллі, який змочується водою, необов'язково розчинений у розчиннику або в суспензії в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід.
10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, де стадію A7 здійснюють в присутності кислоти, такої як трифтороцтова кислота.
11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, де стадію A6 здійснюють в присутності основи, такої як триетиламін.
12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, де на стадії A6 вказаний анелюючий агент являє собою бромистий ціаноген.
13. Спосіб за будь-яким з пп. 1-12, де стадію A6 здійснюють в розчиннику, такому як ацетонітрил або дихлорметан.
14. Спосіб за будь-яким з пп. 1-13, де на стадії A5 вказаним відновником є водень.
15. Спосіб за будь-яким з пп. 1-14, де вказану стадію A5 здійснюють в присутності каталізатора, такого як біметалевий каталізатор, такий як платина/залізо на вугіллі, особливо 1 % Pt/0,2 % Fe/C, який змочується водою, необов'язково розчинений у розчиннику або в суспензії в розчиннику, такому як тетрагідрофуран.
16. Спосіб за будь-яким з пп. 1-15, де вказану сполуку формули (6)



(6)

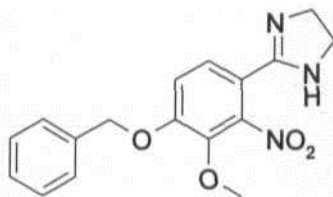
одержують за допомогою наступної стадії A5, на якій сполуці формули (5)



(5)

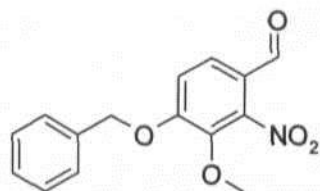
надають можливість реагувати з воднем у присутності біметалевого каталізатора, який являє собою 1 % Pt/0,2 % Fe/C, який змочується водою в суспензії в тетрагідрофурані, у такий спосіб одержуючи сполуку формули (6).

5 17. Спосіб за будь-яким з пп. 1-16, де вказану сполуку формули (5)



(5)

одержують за допомогою наступної стадії A4, на якій сполуці формули (4)



(4)

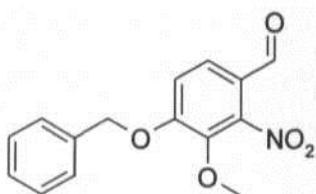
надають можливість реагувати з етилендіаміном, у такий спосіб одержуючи сполуку формули (5).

10

18. Спосіб з п. 17, де стадію A4 здійснюють в присутності N-бромсукциніміду.

19. Спосіб за п. 17 або 18, де стадію A4 здійснюють в суміші розчинників, таких як метанол і ацетонітрил.

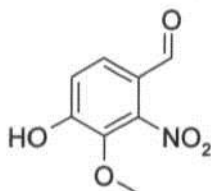
20. Спосіб за будь-яким з пп. 17-19, де вказану сполуку формули (4)



(4)

15

одержують за допомогою наступної стадії A3, на якій сполуці формули (3)



, (3)

необов'язково в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, наприклад необов'язково в присутності основи, такої як карбонат калію, наприклад, надають можливість реагувати з бензилбромідом, необов'язково з нагріванням, таким як, наприклад, у колбі зі зворотним холодильником, у такий спосіб одержуючи сполуку формули (4), надають можливість реагувати з бензилбромідом,

20

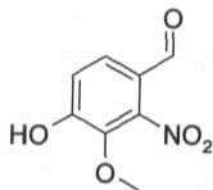
у такий спосіб одержуючи сполуку формули (4).

21. Спосіб за п. 20, де стадію A3 здійснюють в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід.

22. Спосіб за п. 20 або 21, де вказану стадію А3 здійснюють в присутності основи, такої як карбонат калію.

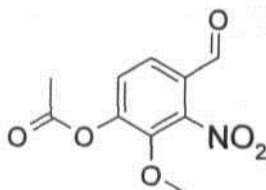
23. Спосіб за будь-яким з пп. 20-22, де вказану стадію А3 здійснюють з нагріванням, таким як, нагрівання у колбі зі зворотним холодильником.

5 24. Спосіб за будь-яким з пп. 20-23, де вказану сполуку формули (3)



(3)

одержують за допомогою наступної стадії А2, на якій сполуці формули (2)



(2)

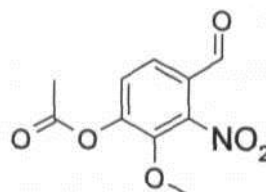
надають можливість реагувати з основою,

10 у такий спосіб одержуючи сполуку формули (3).

25. Спосіб за п. 24, де на вказаній стадії А2 вказаною основою є карбонат калію.

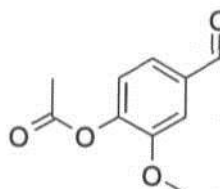
26. Спосіб за п. 24 або 25, де стадію А2 здійснюють у розчиннику, такому як метанол.

27. Спосіб за будь-яким з пп. 24-26, де вказану сполуку формули (2)



(2)

15 одержують за допомогою наступної стадії А1, на якій сполуці формули (1)

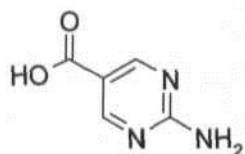


(1)

надають можливість реагувати, у розчині в розчиннику, з азотною кислотою й сірчаною кислотою, у такий спосіб одержуючи сполуку формули (2).

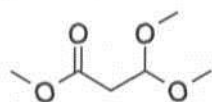
28. Спосіб за п. 27, де на стадії А1 вказаним розчинником є дихлорметан.

20 29. Спосіб за будь-яким з пп. 1-28, де вказану сполуку формули (9b)



(9b)

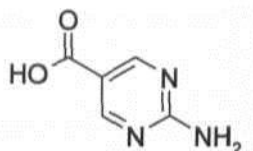
одержують, включаючи наступну стадію А10, на якій сполуці формули (9a)



(9a)

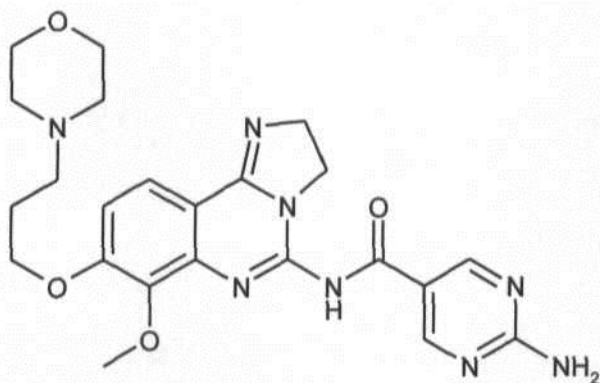
а) надають можливість реагувати з основою з нагріванням, після цього

- б) після охолодження додають метилформіат, після цього
 в) додають гуанідину гідрохлорид з наступним нагріванням, після цього
 г) додають воду й водний розчин основи з наступним нагріванням, після цього
 д) додають водний розчин мінеральної кислоти,
 5 е) додають амін і фільтрують, після цього
 ж) додають водний розчин сильної основи, після цього
 з) додають водний розчин мінеральної кислоти, у такий спосіб одержуючи сполуку формули (9b):



(9b).

- 10 30. Спосіб за п. 29, де на вказаній стадії A10 а) вказаною основою є метилат натрію.
 31. Спосіб за п. 29 або 30, де стадію A10 а) здійснюють в розчиннику, такому як 1,4-діоксан.
 32. Спосіб за будь-яким з пп. 29-31, де на стадії A10 а) вказаним нагріванням є нагрівання у колбі зі зворотним холодильником.
 33. Спосіб за будь-яким з пп. 29-32, де на стадії A10 б) вказаним охолодженням є охолодження
 15 до кімнатної температури.
 34. Спосіб за будь-яким з пп. 29-33, де на стадії A10 в) вказаним нагріванням є нагрівання у колбі зі зворотним холодильником.
 35. Спосіб за будь-яким з пп. 29-34, де на вказаній стадії A10 г) вказаною основою є гідроксид натрію.
 20 36. Спосіб за будь-яким з пп. 29-35, де на вказаній стадії A10 д) вказаною мінеральною кислотою є соляна кислота.
 37. Спосіб за будь-яким з пп. 29-36, де на вказаній стадії A10 е) вказаним аміном є дициклогексиламін.
 38. Спосіб за будь-яким з пп. 29-37, де на вказаній стадії A10 ж) вказаною сильною основою є
 25 гідроксид натрію.
 39. Спосіб за будь-яким з пп. 29-38, де на вказаній стадії A10 з) вказаною мінеральною кислотою є соляна кислота.
 40. Спосіб за будь-яким з пп. 1-39, який додатково включає наступну стадію A11, на якій копанлісibu формули (10)



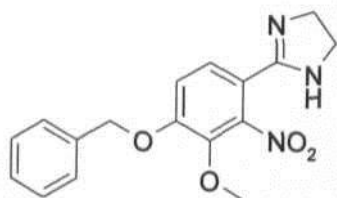
(10)

- 30 надають можливість реагувати із хлористим воднем, у такий спосіб одержуючи дигідрохлорид копанлісibu (11):

43. Спосіб за будь-яким з пп. 40-42, де вказаний дигідрохлорид копанлісибу (11) представлений у формі дигідрохлориду копанлісибу гідрату I.

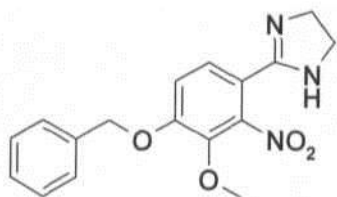
44. Спосіб за будь-яким з пп. 40-42, де вказаний дигідрохлорид копанлісибу (11) представлений у формі дигідрохлориду копанлісибу гідрату II.

5 45. Сполука формули (5):



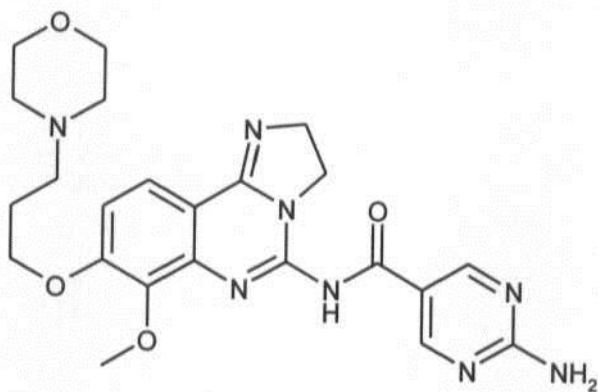
(5).

46. Застосування сполуки формули (5)



(5)

для одержання копанлісибу (10)

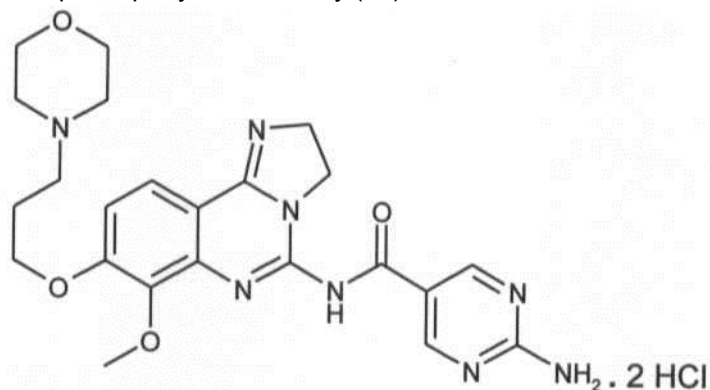


(10)

10

або

дигідрохлориду копанлісибу (11)

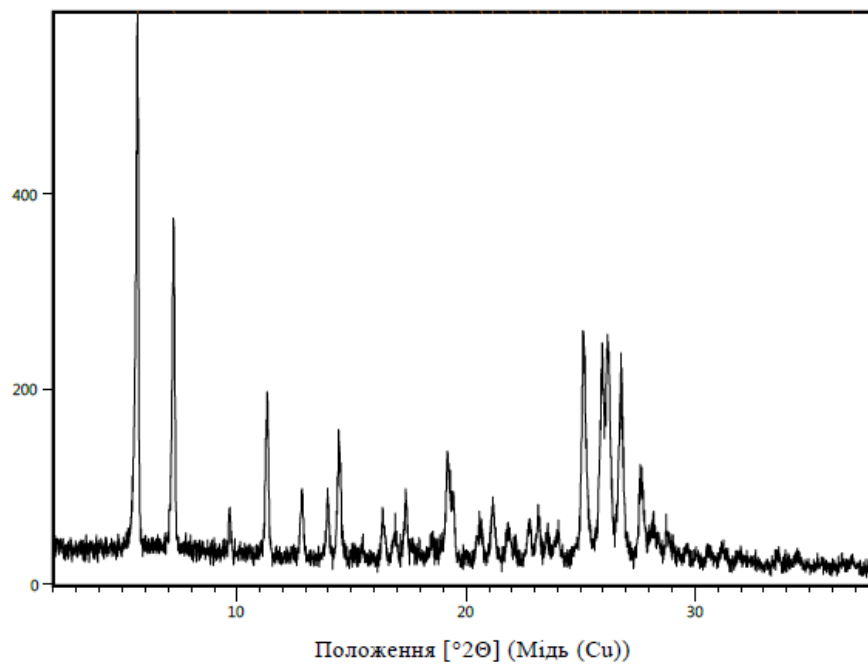


, (11)

або дигідрохлориду копанлісибу гідрату I,

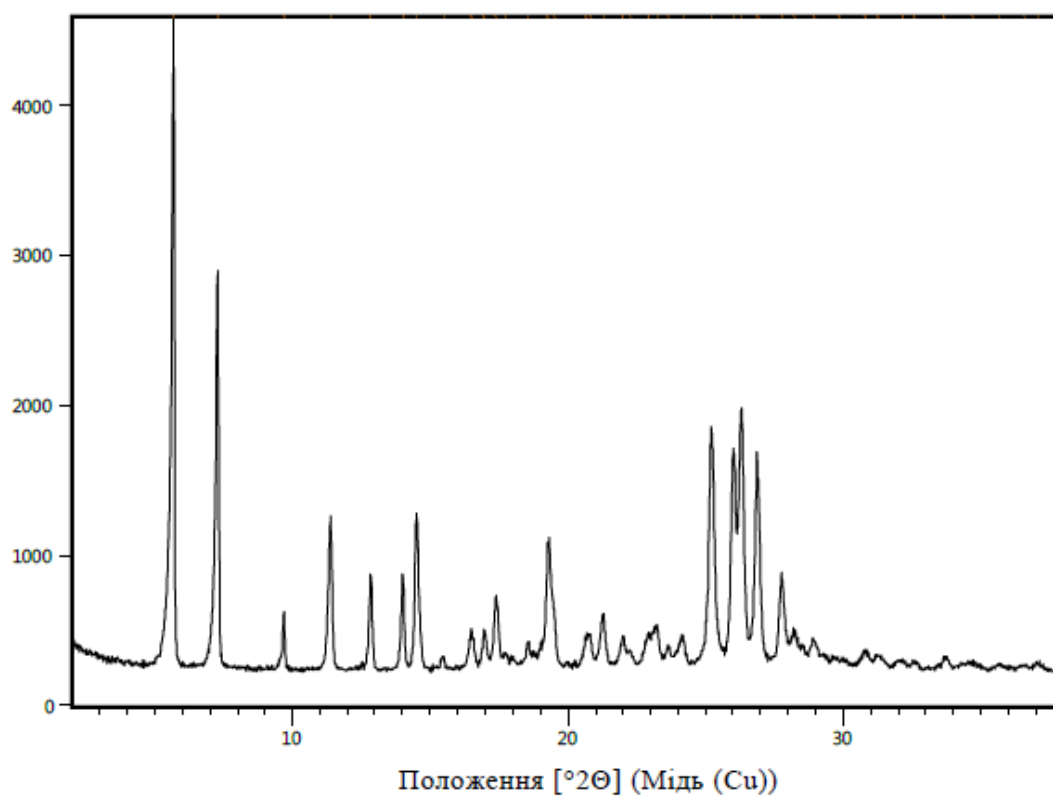
15 або дигідрохлориду копанлісибу гідрату II.

Відліки



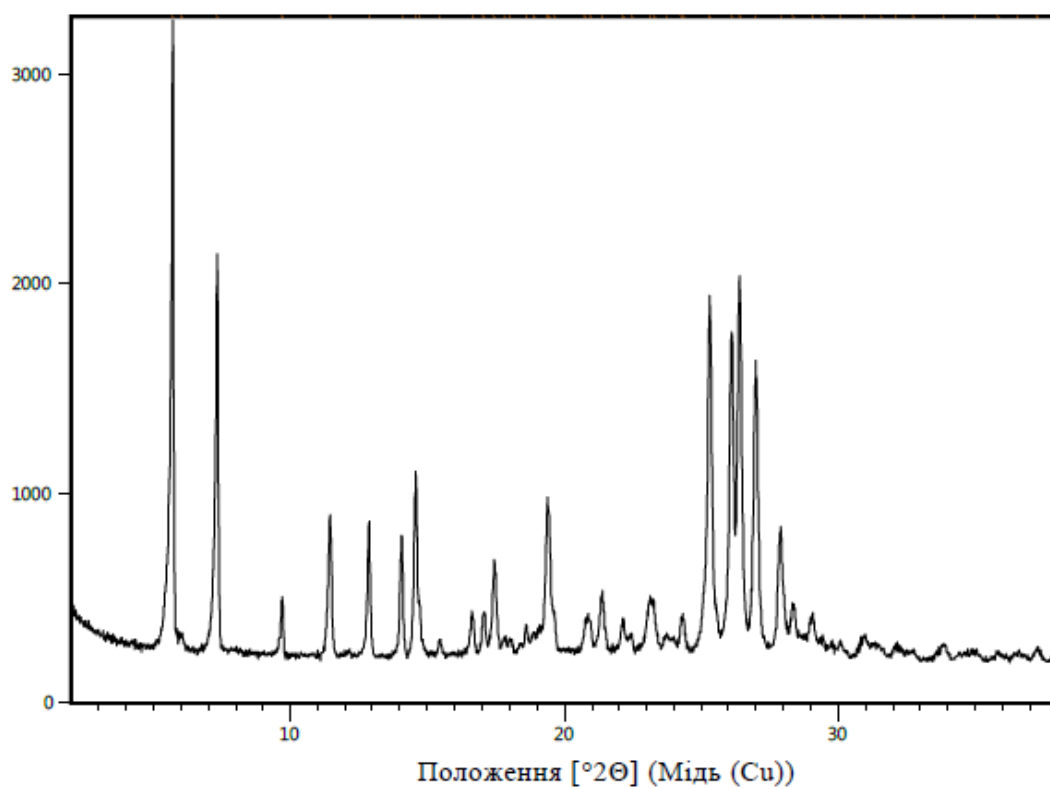
Фіг. 1

Відліки



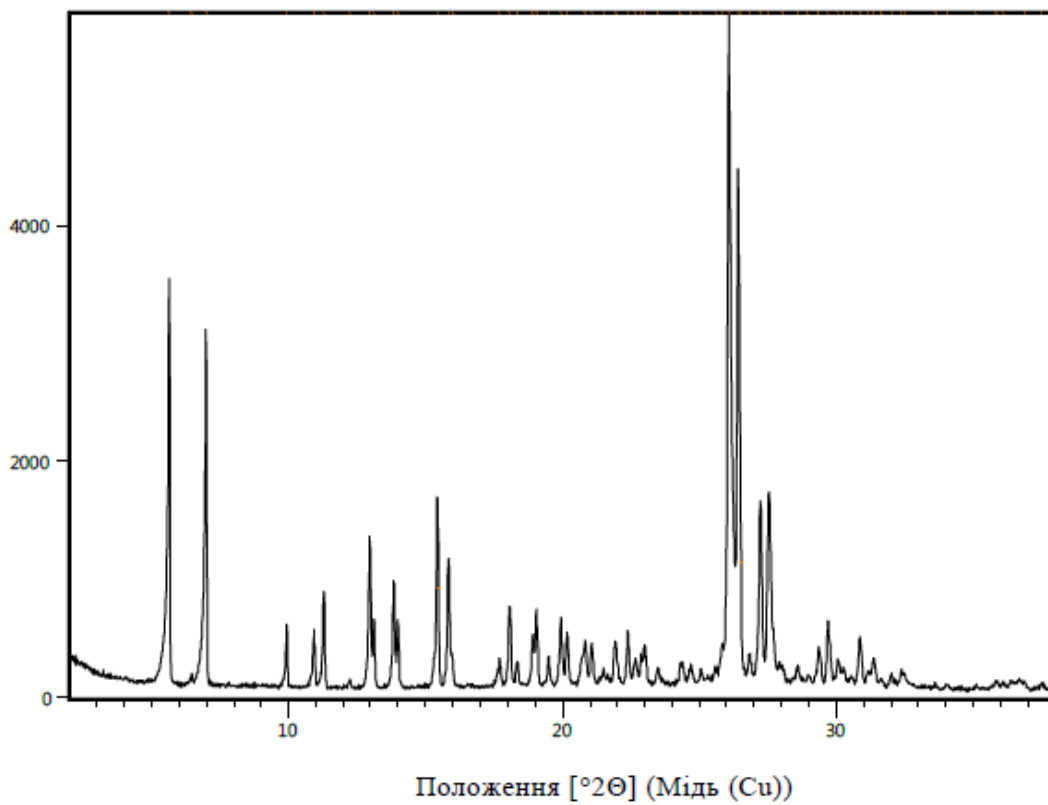
Фіг. 2

Відліки

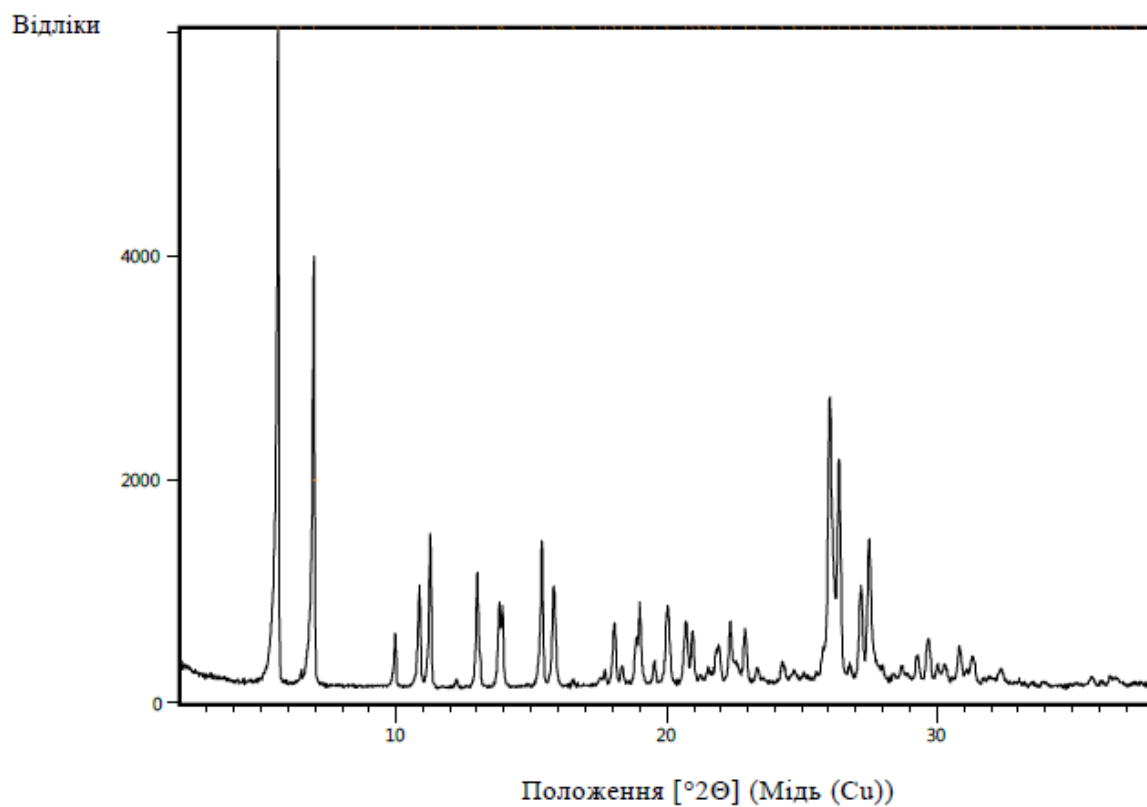


Фіг. 3

Відліки



Фіг. 4



Фіг. 5