

TRIMITERE LA ALTE REFERINȚE ÎNRUDITE

Această cerere revendică prioritatea Cererii provizorii U.S. Nr. 63/203.888, înregistrată pe data de 3 august 2021.

DOMENIU

Prezenta invenție se referă la un procedeu pentru prepararea compusului (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă, la intermediarii acestuia și la sărurile menționate anterior.

CUNOȘTINȚE DE BAZĂ ALE INVENȚIEI

Sarcomerul cardiac este compus dintr-o rețea de proteine contractile și structurale care reglează funcția mușchiului cardiac. Componentele sarcomerului cardiac reprezintă ținte pentru tratamentul diferitelor boli și afecțiuni cardiace, de exemplu, prin creșterea contractilității sau facilitarea relaxării complete pentru a modula funcția sistolică și respectiv diastolică. Forța și viteza contracției mușchiului cardiac reprezintă un factor determinant major al funcției organelor și sunt modulate de interacțiunile ciclice dintre actină și miozină. Reglarea legării actinei și miozinei este determinată de o rețea de proteine reglatoare ale miofilamentelor și de nivelul ionilor de Ca^{2+} intracelular. Complexul troponinic și tropomiozina sunt proteine cu filamente subțiri care guvernează disponibilitatea situsurilor de legare a actinei, iar lanțurile ușoare esențiale și reglatoare, și proteina C de legare a miozinei modulează poziția și proprietățile mecanice ale miozinei.

Anomaliile sarcomerului cardiac au fost identificate ca fiind cauza principală a unei varietăți de boli și afecțiuni cardiace, cum ar fi: cardiomiopatia hipertrofică (HCM) și insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție conservată (HFpEF). Mutațiile proteinelor sarcomerului provoacă boli prin faptul că mușchiul cardiac devine fie "hiper" contractil, fie "hipo" contractil. Modulatorii sarcomerului cardiac pot să fie utilizați pentru a reechilibra contractilitatea și pentru a se opri cursul bolii sau pentru a se inversa cursul bolii.

Agenții actuali care țintesc sarcomerul cardiac, cum ar fi inotropele (medicamente care cresc capacitatea contractilă a inimii), sunt slab selectivi pentru țesutul cardiac, fapt care conduce la efecte adverse recunoscute, care limitează utilizarea lor. Aceste efecte adverse includ: deteriorarea celulară cauzată de o rată crescută a cheltuielilor energetice, exacerbarea anomaliilor de relaxare și potențiale efecte secundare aritmogene care pot să rezulte din creșterea concentrațiilor ionilor de Ca^{++} citosolic și concentrațiile de amfetamină (AMP) ciclică în miocardul stimulat inotrop. Având în vedere limitările agenților actuali, sunt

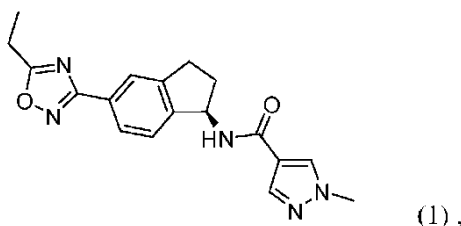
necesare noi abordări pentru a îmbunătăți funcția cardiacă în cazul cardiomiopatiei hipertrofică (HCM) și insuficienței cardiace cu fracție de ejeție conservată (HFpEF).

Brevetul de invenție U.S. Nr. 10.836.755 dezvăluie compusul (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, un inhibitor alosteric selectiv al miozinei cardiace, care are un efect redus sau inexistent asupra miozinei musculare netede. Beneficiile acestui compus includ un indice terapeutic mai larg, un impact mai mic asupra relaxării cardiace, o farmacocinetică mai bună și o siguranță mai bună și, prin urmare, oferă un tratament potențial pentru bolile și afecțiunile cardiace.

Astfel, există o necesitate pentru dezvoltarea de metode îmbunătățite pentru prepararea unui astfel de compus, care să implice costuri reduse și randament general și puritate ridicate.

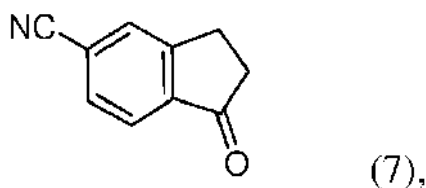
SCURT REZUMAT

În conformitate cu un aspect, în prezenta dezvăluire este descrisă o metodă de preparare a unui compus caracterizat prin Formula (1):

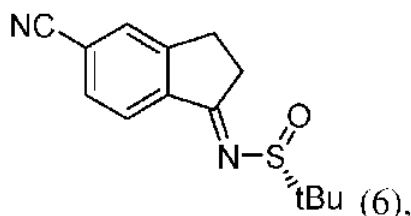


sau a sărurilor acestuia, care cuprinde:

(i) conversia unui compus caracterizat prin Formula (7):

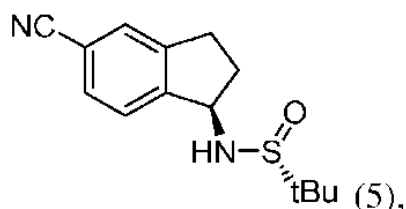


sau a sărurilor acestuia, într-un compus caracterizat prin Formula (6):



sau în sărurile acestuia;

(ii) conversia compusului caracterizat prin Formula (6) sau a sărurilor acestuia într-un compus caracterizat prin Formula (5):

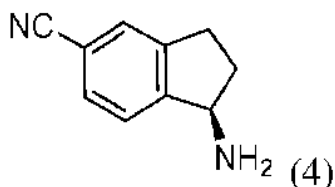


sau în sărurile acestuia; și

(iii) conversia compusului caracterizat prin Formula (5) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (1) sau în sărurile acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (7) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (6) sau în sărurile acestuia cuprinde reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (7) și compusul (R)-*terț*-butansulfonamidă. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (7) și compusul (R)-*terț*-butansulfonamidă s-a realizat în prezența unui acid Lewis. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (7) și compusul (R)-*terț*-butansulfonamidă s-a realizat în prezența unui agent de captare a apei. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (7) și compusul (R)-*terț*-butansulfonamidă s-a realizat în prezența etoxidului de titan. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (7) și compusul (R)-*terț*-butansulfonamidă s-a realizat în prezența toluenului la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 75°C până la aproximativ 85°C.

În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (6) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (5) sau în sărurile acestuia cuprinde reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (6) cu un agent reducător. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (6) cu un agent reducător s-a realizat în prezența tetrahidrofuranelui la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ -15°C până la aproximativ -5°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, agentul reducător este borohidruură de sodiu. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (6) este utilizat fără prelucrare sau purificare.

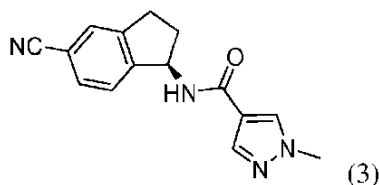
În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (5) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (1) sau în sărurile acestuia cuprinde conversia compusului caracterizat prin Formula (5) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (4) sau în sărurile acestuia.



În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (5) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (4) sau în sărurile acestuia cuprinde reacția de hidroliză a sulfinamidei compusului caracterizat prin Formula (5) sau a sărurilor acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția de hidroliza a sulfinamidei compusului caracterizat prin Formula (5) sau a sărurilor acestuia s-a realizat în prezența unui acid apos. În conformitate cu unele exemple de realizare, sarea compusului caracterizat prin Formula (4) a fost compusul clorhidrat de (R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitril. În conformitate cu unele exemple de realizare, sarea compusului caracterizat prin Formula (4) a fost compusul 4-metilbenzensulfonat de (R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitril.

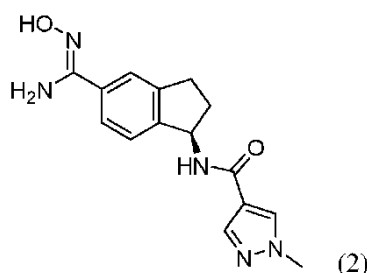
În conformitate cu unele exemple de realizare, metoda cuprinde, în plus, obținerea compusului caracterizat prin Formula (4) prin reacția dintre sarea compusului caracterizat prin Formula (4) cu o bază.

În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (5) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (1) cuprinde, în plus, conversia compusului caracterizat prin Formula (4) sau a sărurilor acestuia într-un compus caracterizat prin Formula (3) sau în sărurile acestuia.



În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (4) sau a sărurilor acestuia într-un compus caracterizat prin Formula (3) sau în sărurile acestuia cuprinde: (i) reacția dintre compusul acid 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic și un agent de activare pentru acidul carboxilic pentru a forma compusul acid 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic activat și (ii) reacția dintre compusul acid 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic activat și compusul caracterizat prin Formula (4) sau sărurile acestuia, pentru a forma compusul caracterizat prin Formula (3) sau sărurile acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, agentul de activare al acidului carboxilic este clorura de oxalil. În conformitate cu unele exemple de realizare, agentul de activare al acidului carboxilic cuprinde un reactiv carbodiimidic. În conformitate cu unele exemple de realizare, agentul de activare al acidului carboxilic cuprinde un reactiv carbodiimidic și hidroxibenzotriazol.

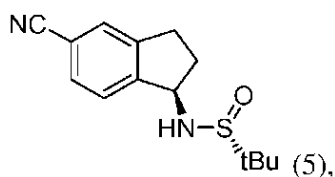
În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (5) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (1) sau în sărurile acestuia cuprinde, în plus, conversia compusului caracterizat prin Formula (3) sau a sărurilor acestuia într-un compus caracterizat prin Formula (2) sau în sărurile acestuia.



În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (3) sau a sărurilor acestuia într-un compus caracterizat prin Formula (2) sau în sărurile acestuia cuprinde reacția dintre hidroxilamină și compusul caracterizat prin Formula (3) sau sărurile acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (3) sau a sărurilor acestuia cu hidroxilamina s-a realizat la o temperatură de 25°C sau mai mică. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (3) sau a sărurilor acestuia cu hidroxilamina s-a realizat în prezența N-metilpirolidonei.

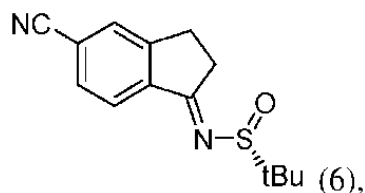
În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (5) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (1) cuprinde, în plus, conversia compusului caracterizat prin Formula (2) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (1) sau în sărurile acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (2) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (1) sau în sărurilor acestuia cuprinde: (i) reacția dintre acidul propionic și un al doilea agent de activare al acidului carboxilic, pentru a forma acidul propionic activat și (ii) reacția dintre acidul propionic activat cu compusul caracterizat prin Formula (2) sau a sărurilor acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, cel de-al doilea agent de activare pentru acidul carboxilic a fost compusul carbonildiimidazol.

În conformitate cu un alt aspect, este furnizată o metodă de obținere a compusului caracterizat prin Formula (4) sau a sărurilor acestuia prin conversia unui compus caracterizat prin Formula (5):



sau sărurile acestuia, în compusul caracterizat prin Formula (4) sau la sarea acestuia.

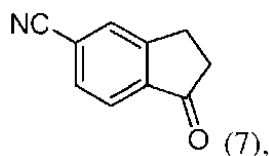
În conformitate cu unele exemple de realizare, metoda de obținere a compusului caracterizat prin Formula (4) cuprinde, în plus, obținerea compusului caracterizat prin Formula (5) sau a sărurilor acestuia prin reacția dintre un agent reducător și un compus caracterizat prin Formula (6):



sau sărurile acestuia, pentru a forma compusul caracterizat prin Formula (5) sau sărurile acestuia.

În conformitate cu unele exemple de realizare, agentul reducător a fost un agent reducător de tip borohidruură.

În conformitate cu unele exemple de realizare, metoda de obținere a compusului caracterizat prin Formula (4) cuprinde, în plus, obținerea compusului caracterizat prin Formula (6) sau a sărurilor acestuia prin reacția dintre compusul (R)-terț-butansulfonamidă și un compus caracterizat prin Formula (7):



pentru obținerea compusului caracterizat prin Formula (6) sau sărurile acestuia.

DESCRIERE DETALIATĂ

Definiții

Așa cum sunt utilizați în prezenta invenție și cu excepția cazului în care contextul specifică sau sugerează altfel, termenii utilizați în prezenta dezvăluire, au semnificațiile definite mai jos. Cu excepția cazului în care este contraindicat sau se sugerează altfel, de exemplu, prin includerea de elemente sau opțiuni care se exclud reciproc, în aceste definiții și în întreaga prezentare, termenii "un" și "o" înseamnă unul sau mai multe, iar termenul "sau" înseamnă și/sau acolo unde este permis de context. Astfel, așa cum sunt utilizați în prezentare și în revendicările anexate, formele de singular "un", "o" și "-ul" includ și referirile forma de plural, cu excepția cazului în care contextul dictează în mod clar altfel.

În diverse pasaje din prezenta dezvăluire, de exemplu, în oricare dintre exemplele de realizare dezvăluite sau în revendicări, se face referire la compuși, la compoziții sau la metode care "cuprind" una sau mai multe componente, unul sau mai multe elemente sau una

sau mai multe etape specificate. Exemplele de realizare includ, de asemenea, în mod specific acei compuși, compoziții, compoziții sau metode care sunt sau care constau din acele componente, elemente sau etape specificate sau care constau în esență din acele componente, elemente sau etape specificate. Termenul "compus din" este utilizat interschimbabil cu termenul "care cuprinde" și sunt enunțați ca termeni echivalenți. De exemplu, compozițiile, dispozitivele, articolele de fabricație sau metodele dezvoltate care "cuprind" o componentă sau o etapă sunt deschise și includ sau înglobează acele compoziții sau metode plus o componentă sau o etapă suplimentară. Cu toate acestea, acești termeni nu cuprind elemente care nu sunt menționate, care ar distruge funcționalitatea compozițiilor, dispozitivelor, articolelor de fabricație sau metodelor dezvoltate pentru scopul propus. În mod similar, compozițiile, dispozitivele, articolele de fabricație sau metodele dezvoltate care "constă dintr-o" componentă sau etapă sunt închise și nu ar include sau nu ar îngloba acele compoziții sau metode, care au cantități apreciabile dintr-o componentă sau dintr-o etapă suplimentară. În plus, termenul constând în esență din" admite includerea elementelor care nu sunt menționate, care nu au niciun efect material asupra funcționalității compozițiilor, dispozitivelor, articolelor de fabricație sau metodelor dezvoltate pentru scopul propus, așa cum este definit în continuare în prezenta dezvoltare. Titlurile secțiunilor utilizate, în prezenta dezvoltare, sunt folosite numai în scopuri organizatorice și nu trebuie interpretate ca limitând obiectul de protecție descris.

Termenul "aproximativ", așa cum este folosit în prezenta dezvoltare, atunci când este utilizat în legătură cu o valoare numerică sau cu un interval de valori, furnizat pentru a descrie o anumită proprietate a unui compus sau a unei compoziții, indică faptul că valoarea sau intervalul de valori poate devia într-o măsură considerată rezonabilă pentru o persoană cu competențe obișnuite în domeniu, descriind în același timp proprietatea specifică. Abaterile rezonabile includ pe acelea care se încadrează în acuratețea sau precizia instrumentului (instrumentelor) utilizat(e) pentru măsurarea, determinarea sau derivarea proprietății specifice. Mai exact, termenul "aproximativ", atunci când este utilizat în acest context, indică faptul că valoarea numerică sau intervalul de valori poate să varieze cu 10% din valoarea sau din intervalul de valori menționat, descriind în același timp proprietatea specifică.

"Grupare protectoare", așa cum este utilizată în prezenta dezvoltare, cu excepția cazului în care se specifică sau se sugerează altfel în context, se referă la o parte care împiedică sau reduce substanțial capacitatea atomului sau a grupării funcționale de care este legată de a participa la reacții nedorite. Grupările protectoare tipice pentru atomi sau grupări funcționale sunt date în documentul Greene (2014), "Protective groups in organic synthesis, 5th ed.", Wiley Interscience. Grupările protectoare pentru heteroatomi cum ar fi pentru

oxigen, sulf și azot sunt uneori utilizate pentru a minimiza sau pentru a evita reacțiile nedorite ale acestora cu compușii electrofili. Alteori, gruparea protectoare este utilizată pentru a reduce sau pentru a elimina nucleofilicitatea și/sau bazicitatea heteroatomului care nu este protejat. Exemple nelimitative de oxigen protejat sunt date de $-OR^{PR}$, unde R^{PR} este o grupare protectoare pentru gruparea hidroxil, în care gruparea hidroxil este, în conformitate cu unele exemple de realizare, protejată ca grupare esterică (de exemplu, acetat, propionat sau benzoat). Alte grupări protectoare pentru gruparea hidroxil evită interferența acestuia cu nucleofilicitatea reactivilor organometalici sau a altor reactivi foarte bazici, motiv în care gruparea hidroxil este, în conformitate cu unele exemple de realizare, protejată ca grupare eterică, care include, fără limitare, eteri alchilici sau heterociclici (de exemplu, eteri metilici sau tetrahidropiranilici), eteri alcoximetilici (de exemplu, eteri metoximetilici sau etoximetilici), eteri arilici și eteri sililici, în mod opțional, substituiți (de exemplu, trimetilsilil (TMS), trietilsilil (TES), *terț*-butildifenilsilil (TBDPS), *terț*-butildimetilsilil (TBS/TBDMS), triizopropilsilil (TIPS) și [2-(trimetilsilil)etoxi]-metilsilil (SEM)). Grupările protectoare pentru azot includ acele grupări destinate pentru aminele primare sau secundare, cum ar fi $-NHR^{PR}$ sau $-N(R^{PR})_2$, în care cel puțin una dintre R^{PR} este o grupare protectoare a atomului de azot sau ambele R^{PR} împreună definesc o grupare protectoare a atomului de azot.

O grupare protectoare este adecvată pentru protecție atunci când este capabilă să împiedice sau să evite, în mod substanțial, reacțiile secundare nedorite și/sau pierderea prematură a grupării protectoare, în condițiile de reacție necesare pentru a efectua conversia (transformările) chimică (chimice) dorită (dorite) în altă parte a moleculei și în timpul purificării moleculei nou formate, atunci când se dorește, și poate să fie îndepărtată, în condiții care nu afectează negativ structura sau integritatea stereochemică a moleculei nou formate. În conformitate cu anumite aspecte, grupările protectoare adecvate sunt acelea care au fost descrise anterior pentru protejarea grupărilor funcționale. De exemplu, o grupare protectoare adecvată pentru atomul de azot bazic al unei grupări bazice aciclice sau ciclice este o grupare protectoare carbamat labilă la acid, cum ar fi *t*-butiloxycarbonilul (Boc).

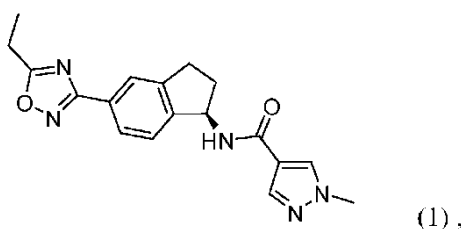
Fiecare compus descris în prezenta dezvoltare poate să fie sub formă de sare. Compusul poate să conțină cel puțin o grupare amino și, în consecință, săruri de adiție acidă pot să fie formate cu această grupare amino. Exemplele de săruri includ, fără limitare, săruri de tip: sulfat, citrat, acetat, oxalat, clorură, bromură, iodură, nitrat, bisulfat, fosfat, fosfat acid, izonicotinat, lactat, salicilat, citrat acid, tartrat, oleat, tanat, pantotenat, bitartrat, ascorbat, succinat, maleat, gentizinat, fumarat, gluconat, glucuronat, zaharat, formiat, benzoat, glutamat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, *p*-toluensulfonat și pamoat (de exemplu: săruri de 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoat)).

O sare poate să implice includerea unei alte molecule, cum ar fi un ion acetat, un ion succinat sau un alt contraion. Contraionul poate să fie orice grupare organică sau anorganică care stabilizează sarcina compusului de bază. În plus, o sare acceptabilă farmaceutic poate avea mai mult de un atom încărcat în structura sa. Cazurile în care mai mulți atomi încărcăți fac parte din sarea acceptabilă farmaceutic pot să conțină mai mulți contraioni. Prin urmare, o sare poate să conțină unul sau mai mulți atomi încărcăți și/sau unul sau mai mulți contraioni.

Expresia "sare acceptabilă farmaceutic" se referă la săruri care posedă profiluri de toxicitate cuprinse într-un interval, care furnizează utilitate în aplicații farmaceutice. În conformitate cu unele exemple de realizare, o sare acceptabilă farmaceutic este selectată dintre acele săruri care sunt descrise în documentul P. H. Stahl și C. G. Wermuth, editori, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Ziirich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. Selecția sării acceptabilă farmaceutic depinde de proprietățile pe care trebuie să le prezinte produsul medicamentos, care includ o solubilitate în apă adecvată la diferite valori ale pH-ului, în funcție de calea (căile) de administrare preconizate, cristalinitatea cu caracteristici de curgere și higroscopicitate scăzută (adică absorbția apei față de umiditatea relativă) adecvată pentru manipulare și durata de valabilitate necesară prin determinarea stabilității chimice și a stabilității în stare solidă în condiții accelerate (de exemplu, pentru determinarea degradării sau a modificărilor stării solide atunci când este depozitat la 40°C și 75% umiditate relativă).

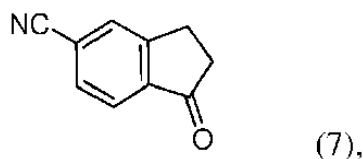
Metode

În conformitate cu un aspect, este furnizată în prezenta dezvăluire, o metodă de preparare a unui compus caracterizat prin Formula (1):

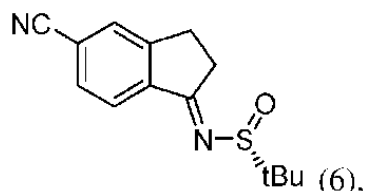


sau sau a sărurilor acestuia, care cuprinde:

- (i) conversia unui compus caracterizat prin Formula (7)

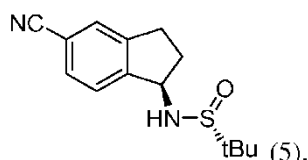


sau a sărurilor acestuia, într-un compus caracterizat prin Formula (6):



sau în sărurile acestuia;

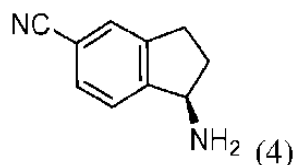
(ii) conversia compusului caracterizat prin Formula (6) sau a sărurilor acestuia într-un compus caracterizat prin Formula (5):



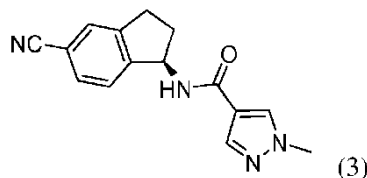
sau în sărurile acestuia; și

(iii) conversia compusului caracterizat prin Formula (5) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (1) sau în sărurile acestuia.

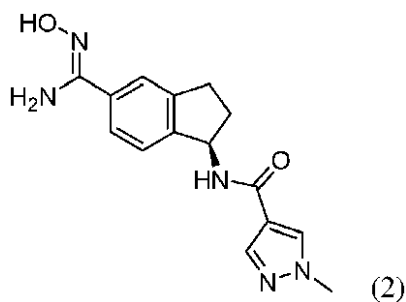
În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (5) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (1) sau în sărurile acestuia cuprinde conversia compusului caracterizat prin Formula (5) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (4) sau în sărurile acestuia.



În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (5) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (1) cuprinde, în plus, conversia compusului caracterizat prin Formula (4) sau a sărurilor acestuia într-un compus caracterizat prin Formula (3) sau în sărurile acestuia.



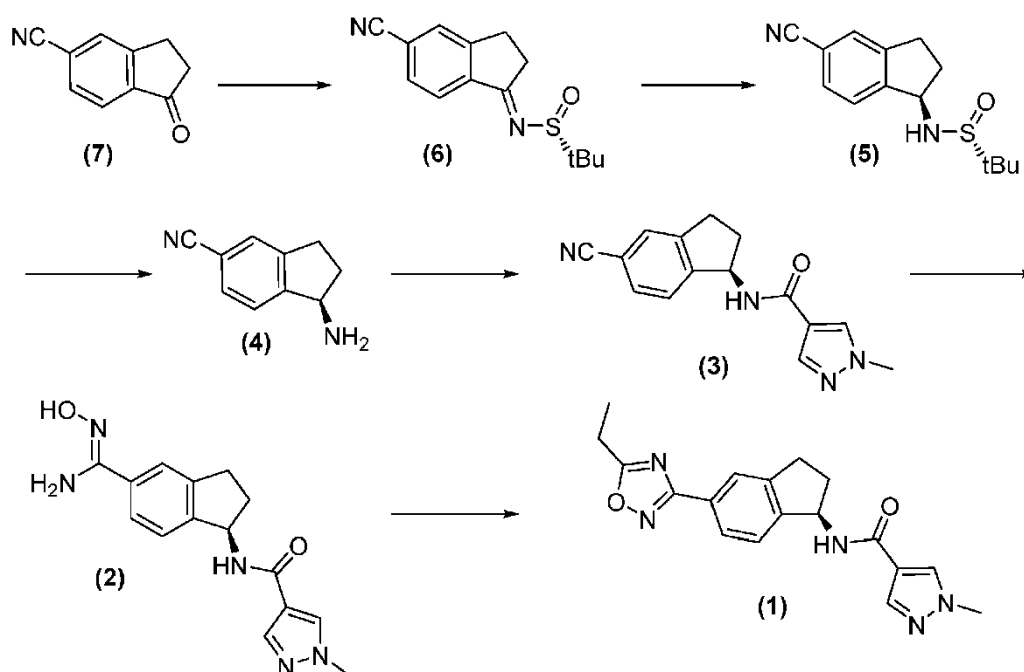
În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (5) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (1) sau în sărurile acestuia cuprinde, în plus, conversia compusului caracterizat prin Formula (3) sau a sărurilor acestuia într-un compus caracterizat prin Formula (2) sau în sărurile acestuia.



În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (5) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (1) cuprinde, în plus, conversia compusului caracterizat prin Formula (2) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (1) sau în sărurile acestuia.

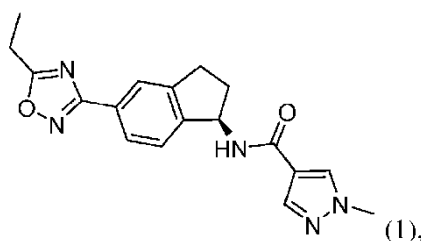
În conformitate cu unele exemple de realizare ale celor de mai sus, este furnizată în prezenta dezvăluire, o metodă de preparare a compusului caracterizat prin Formula (1) în conformitate cu schema de mai jos:

Prepararea generală a compusului caracterizat prin Formula (1)

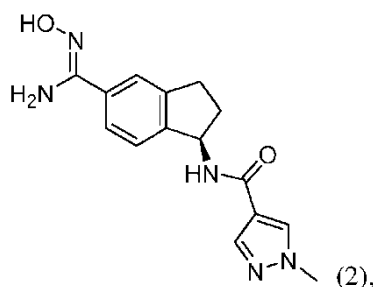


Prepararea compusului caracterizat prin Formula (1)

În conformitate cu un aspect, este furnizată în prezenta dezvăluire, o metodă de preparare a unui compus caracterizat prin Formula (1):



sau a sărurilor acestuia, metodă care cuprinde conversia unui compus caracterizat prin Formula (2):



sau a sărurilor acestuia, în compusul caracterizat prin Formula (1) sau în sărurile acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, este furnizată o metodă de preparare a unui compus caracterizat prin Formula (1), metodă care cuprinde conversia unui compus caracterizat prin Formula (2) în compusul caracterizat prin Formula (1).

În conformitate cu unele exemple de realizare, metoda de conversie a unui compus caracterizat prin Formula (2) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (1) sau în sărurile acestuia cuprinde reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (2) sau a sărurilor acestuia și acid propionic, acid propionic activat sau și un echivalent propionil, cum ar fi clorura de propionil sau bromura de propionil. În conformitate cu unele exemple de realizare, acizii propionici activați includ, fără limitare, anhidridă propionică, anhidrida acidului 1H-imidazol-1-carboxilic, esteri ai acidului propionic, cum ar fi propionatul de metil, propionatul de etil, propionatul de propil, propionatul de izopropil, propionatul de butil și *terț*-butil propionatul.

În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (2) sau a sărurilor acestuia și acid propionic, acid propionic activat sau și un echivalent propionil s-a realizat în prezența unui solvent organic. În conformitate cu unele exemple de realizare, solvenții organici includ, fără limitare, acetonitril sau cianură de metil (ACN sau MeCN), benzen, cloroform, diclorometan (DCM), dimetilformamidă (DMF), dimetilsulfoxid (DMSO), 1,4-dioxan, N-metilpirolidonă (NMP), tetrahidrofuran (THF), 2-metil-tetrahidrofuran (2-MeTHF), toluen și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic este lipsit sau este substanțial lipsit de apă. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic este orice amestec compatibil de solvenți organici, cum ar fi aceia prezentați ca exemple de realizare în prezenta dezvăluire. În

conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic este un amestec de DMF și toluen. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic este DMF. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic este 1,4-dioxan. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic este acetonitril. Este evident faptul că fiecare descriere a solventului organic poate să fie combinată cu fiecare descriere a acidului propionic, a acidului propionic activat sau a echivalentului propionil, la fel ca și cum fiecare combinație ar fi listată în mod specific și individual.

În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (2) sau sărurile acestuia și acid propionic, acid propionic activat sau și un echivalent propionil cuprinde, în plus, o bază. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (2) sau sărurile acestuia și acid propionic, acid propionic activat sau și un echivalent propionil s-a realizat în prezența unei baze. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (2) sau sărurile acestuia și acid propionic, acid propionic activat sau și un echivalent propionil este urmată de adăugarea unei baze. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este o bază anorganică. În conformitate cu unele exemple de realizare, bazele anorganice includ, fără limitare, carbonat de potasiu, carbonat de sodiu, carbonat de cesiu, bicarbonat de potasiu, bicarbonat de sodiu, hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu, hidroxid de magneziu, hidroxid de litiu și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este o bază carbonat. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este carbonat de potasiu. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este o bază organică. În conformitate cu unele exemple de realizare, bazele organice includ, fără limitare, N, N-diizopropiletilamină, metilamină, propilamină, trimetilamină, dietilamină, trietilamină, tributilamină, N, N-dimetilalcool etilicamină, tris(hidroximetil)aminometan, alcool etilicamină, colidină, lutidină, piridină, picolină, dicitlohexilamină, morfolină, (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă) (DBU), 1,5-diazabicyclo [4.3.0] non-5-enă (DBN), imidazol, benzimidazol, histidină, guanidină și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este compusul 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă (DBU). Este evident faptul că fiecare descriere a bazei poate să fie combinată cu fiecare descriere a solventului organic și cu fiecare descriere privind acidul propionic, acidul propionic activat sau privind echivalentul propionil, la fel ca și cum fiecare combinație ar fi listată în mod specific și individual.

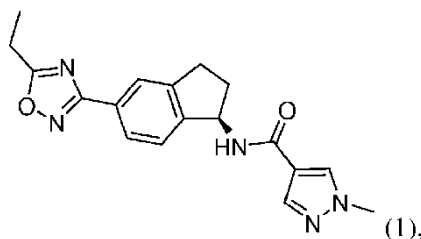
În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (2) sau sărurile acestuia și acid propionic, acid propionic activat sau și un echivalent propionil s-a realizat la o temperatură: de aproximativ 153°C, de aproximativ

150°C, de aproximativ 140°C, de aproximativ 130°C, de aproximativ 120°C, de aproximativ 110°C, de aproximativ 110°C, de aproximativ 100°C, de aproximativ 90°C, de aproximativ 82°C, de aproximativ 80°C, de aproximativ 70°C, de aproximativ 60°C, de aproximativ 50°C, de aproximativ 40°C, de aproximativ 30°C, de aproximativ 20°C, de aproximativ 10°C, de aproximativ 0°C, de aproximativ -10°C, de aproximativ -20°C, de aproximativ -30°C, de aproximativ -40°C, de aproximativ -50°C sau aproximativ -60°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat la o temperatură de aproximativ 130°C, de aproximativ 120°C, de aproximativ 110°C, de aproximativ 100°C, de aproximativ 90°C, de aproximativ 80°C, de aproximativ 70°C, de aproximativ 60°C, de aproximativ 50°C sau aproximativ 40°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 0°C până la aproximativ 153°C, între aproximativ 0°C până la aproximativ 150°C, între aproximativ 0°C până la aproximativ 100°C, între aproximativ de la 20°C până la aproximativ 100°C, între aproximativ de la 20°C până la aproximativ 80°C, între aproximativ de la 30°C până la aproximativ 70°C, între aproximativ de la 0°C până la aproximativ 60°C sau între aproximativ de la 45°C până la aproximativ 55°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 110°C până la aproximativ 130°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 90°C până la aproximativ 110°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 50°C până la aproximativ 70°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența de DMF și de toluen la o temperatură de aproximativ 120°C, de aproximativ 110°C, de aproximativ 100°C, de aproximativ 90°C, de aproximativ 80°C, de aproximativ 70°C, de aproximativ 60°C sau aproximativ 50°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența DMF și a toluenului la o temperatură de aproximativ 120°C, de aproximativ 110°C sau aproximativ 100°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezență de DMF și de toluen, la o temperatură de aproximativ 120°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența compusului 1,4-dioxan, la o temperatură de aproximativ 100°C, de aproximativ 90°C, de aproximativ 80°C, de aproximativ 70°C, de aproximativ 60°C sau aproximativ 50°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența compusului 1,4-dioxan la o temperatură de aproximativ 100°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența compusului acetonitril la o temperatură de aproximativ 80°C, de aproximativ 70°C, de aproximativ 60°C sau aproximativ 50°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența compusului acetonitril la o temperatură

de aproximativ 70°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența compusului acetonitril la o temperatură de aproximativ 50°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența compusului acetonitril la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 40°C până la aproximativ 80°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența compusului acetonitril la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 50°C până la aproximativ 70°C. Este evident faptul că fiecare descriere a temperaturii sau a intervalului de temperaturi poate să fie combinată cu fiecare descriere a acidului propionic, a acidului propionic activat sau a echivalentului propionil, fiecare descriere a solventului organic și/sau fiecare descriere a bazei, la fel ca și cum fiecare combinație ar fi listată în mod specific și individual.

În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența unui solvent selectat dintre: acetonitril, DMF, toluen și 1,4-dioxan sau în prezența unui amestec al celor menționate anterior; la o temperatură de aproximativ 100°C sau mai mică, de aproximativ 90°C sau mai mică, de aproximativ 80°C sau mai mică, de aproximativ 70°C sau mai mică, de aproximativ 60°C sau mai mică, de aproximativ 50°C sau mai mică, de aproximativ 40°C sau mai mică sau aproximativ 30°C sau mai mică; și aceasta este urmată de adăugarea unei baze selectate dintre compușii 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă (DBU), 1,5-diazabicyclonon-5-enă (DBN), carbonat de potasiu și DIEA (N, N, diizopropiletilamină), cu o creștere a temperaturii cu aproximativ 5°C, cu aproximativ 10°C, cu aproximativ 20°C, cu aproximativ 30°C sau cu aproximativ 40°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența compusului acetonitril la o temperatură de aproximativ 50°C sau mai mică, urmată de adăugarea unei baze cum ar fi: compusul 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă (DBU) și o creștere a temperaturii cu aproximativ 20°C sau mai mult. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența compusului acetonitril la o temperatură de aproximativ 50°C sau mai mică, urmată de adăugarea unei baze cum ar fi: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă (DBU) și o creștere a temperaturii cu aproximativ 20°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența compusului acetonitril la o temperatură de aproximativ 50°C sau mai mică, urmată de adăugarea unei baze cum ar fi: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă (DBU) și o creștere a temperaturii la aproximativ 70°C. Este evident faptul că fiecare descriere a solventului poate să fie combinată cu fiecare descriere a acidului propionic, a acidului propionic activat sau a echivalentului propionil și/sau fiecare descriere a bazei, la fel ca și cum fiecare combinație ar fi listată în mod specific și individual.

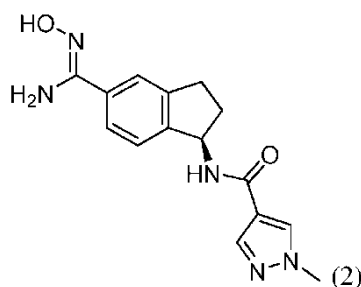
În conformitate cu un alt aspect, este furnizată în prezenta dezvăluire, o metodă de preparare a unui compus caracterizat prin Formula (1):



sau a sărurilor acestuia, metodă care cuprinde:

(i) reacția dintre acidul propionic și un prim agent pentru activarea acidului carboxilic pentru a forma acidul propionic activat și

(ii) reacția dintre acidul propionic activat din etapa (i) și un compus caracterizat prin Formula (2):



sau sărurile acestuia, pentru a forma compusul caracterizat prin Formula (1) sau sărurile acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, metoda cuprinde reacția dintre acidul propionic activat din etapa (i) și un compus caracterizat prin Formula (2) pentru a forma compusul caracterizat prin Formula (1).

În conformitate cu unele exemple de realizare, agenții de activare ai acidului carboxilic includ cloruri acide cum ar fi: clorura de tionil, clorura de oxalil sau clorura de metansulfonil; anhidridele acide cum ar fi: anhidrida acetică; carbodiimidele cum ar fi compușii : N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diizopropilcarbodiimida (DIC) sau 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC), clorhidrat de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimidă (EDAC) sau 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimidă (EDCI), în mod opțional, în prezența compusului 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) sau în prezența compusului hidroxibenzotriazol (HOBt); sau alți reactivi de cuplare a amidei cum ar fi compușii: hexafluorofosfat azabenzotriazol tetrametil uroni (HATU), hexafluorofosfat de benzotriazol tetrametil uroni (HBTU), hexafluorofosfat de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroni (HCTU), hexafluorofosfat de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfoni (BOP), hexafluorofosfat de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirolidinofosfoni (PyAOP), hexafluorofosfat de benzotriazol-1-iloxi)tripirolidinofosfoni (PyBOP), hexafluorofosfat de bromtripirolidin ofosfoni (PyBroP); și carbonildiimidazol. În conformitate cu unele exemple de realizare, primul agent de activare pentru acidul carboxilic din etapa (i) (etapa de reacție dintre acidul propionic și un prim agent

de activare pentru acidul carboxilic pentru a forma acidul propionic activat) a fost carbonildiimidazol.

În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (i) (reacția dintre acidul propionic și un primul agent de activare pentru acidul carboxilic pentru a forma acidul propionic activat) și etapa (ii) (reacția dintre acidul propionic activat din etapa (i) și un compus caracterizat prin Formula (2)) s-au efectuat fiecare într-un solvent organic. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (i) și etapa (ii) s-au efectuat fiecare în același solvent organic. În conformitate cu unele exemple de realizare, solvenții organici includ, fără limitare, acetonitril (ACN sau MeCN), benzen, cloroform, diclorometan (DCM), dimetilformamidă (DMF), dimetilsulfoxid (DMSO), 1,4-dioxan, N-metilpirolidonă (DMP), tetrahidrofuran (THF), 2-metil-tetrahidrofuran (2-MeTHF), toluen și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic este orice amestec compatibil de solvenți organici, cum ar fi aceia prezentați ca exemple de realizare în prezenta dezvăluire. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic este lipsit de apă sau în mod substanțial lipsit de apă. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic cuprinde apă. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic pentru etapa (i) cuprinde acetonitril. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic pentru etapa (ii) cuprinde acetonitril. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic atât pentru etapa (i), cât și pentru etapa (ii) cuprinde acetonitril. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic pentru etapa (ii) cuprinde 1,4-dioxan. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic atât pentru etapa (i), cât și pentru etapa (ii) cuprinde 1,4-dioxan.

În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (ii) (reacția dintre acidul propionic activat din etapa (i) și un compus caracterizat prin Formula (2)) cuprinde, în plus, o bază. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (ii) s-a realizat în prezența unei baze. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (ii) este urmată de adăugarea unei baze. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este o bază anorganică. În conformitate cu unele exemple de realizare, bazele anorganice includ, fără limitare, carbonat de potasiu, carbonat de sodiu, carbonat de cesiu, bicarbonat de potasiu, bicarbonat de sodiu, hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu, hidroxid de magneziu, hidroxid de litiu și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este o bază carbonat. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este carbonat de potasiu. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este o bază organică. În conformitate cu unele exemple de realizare, bazele organice includ, fără limitare, N, N-diizopropiletilamină, metilamină, propilamină, trimetilamină, dietilamină, trietilamină, tributilamină, N, N-dimetilalcool etilicamină, tris(hidroximetil)aminometan, alcool etilicamină, colidină, lutidină, piridină, picolină,

diciclohexilamină, morfolină, DBU (1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-enă), DBN (1,5-diazabicyclonon-5-enă), imidazol, benzimidazol, histidină, guanidină și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este DBU(1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă). Este evident faptul că fiecare descriere a bazei poate să fie combinată cu fiecare descriere a solventului, la fel ca și cum fiecare combinație ar fi listată în mod specific și individual.

În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (i) (reacția dintre acidul propionic și primul agent de activare pentru acidul carboxilic pentru a forma acidul propionic activat) s-a realizat la o temperatură de aproximativ 82°C, de aproximativ 80°C, de aproximativ 70°C, de aproximativ 60°C, de aproximativ 50°C, de aproximativ 40°C, de aproximativ 30°C, de aproximativ 25°C, de aproximativ 20°C, de aproximativ 10°C, de aproximativ 0°C, de aproximativ -10°C sau aproximativ -20°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (i) s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 0°C până la aproximativ 80°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (i) s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 0°C până la aproximativ 50°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (i) s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 10°C până la aproximativ 40°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (i) s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 15°C până la aproximativ 35°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (i) s-a realizat la o temperatură de aproximativ 25°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (i) s-a realizat la o temperatură mai mică de aproximativ 80°C, mai mică de aproximativ 70°C, mai mică de aproximativ 60°C, mai mică de aproximativ 50°C, mai mică de aproximativ 40°C, mai mică de aproximativ 35°C, mai mică de aproximativ 30°C sau mai mică de aproximativ 25°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (i) s-a realizat la o temperatură mai mică de aproximativ 35°C, mai mică de aproximativ 30°C sau mai mică de aproximativ 25°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (i) s-a realizat la o temperatură mai mică de aproximativ 25°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (ii) (reacția dintre acidul propionic activat din etapa (i) cu un compus caracterizat prin Formula (2)) s-a realizat la o temperatură de aproximativ 82°C, de aproximativ 80°C, de aproximativ 70°C, de aproximativ 60°C, de aproximativ 50°C, de aproximativ 40°C, de aproximativ 30°C, de aproximativ 25°C, de aproximativ 20°C, de aproximativ 10°C, de aproximativ 0°C, de aproximativ -10°C sau aproximativ -20°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (ii) s-a realizat la o temperatură de aproximativ 50°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (ii) s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ de la 0°C până la aproximativ 80°C. În conformitate cu unele

exemple de realizare, etapa (ii) s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 30°C până la aproximativ 80°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (ii) s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 45°C până la aproximativ 75°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (ii) s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 50°C până la aproximativ 70°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (ii) s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 45°C până la aproximativ 55°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența compusului acetonitril la o temperatură de aproximativ 50°C sau mai mică, urmată de adăugarea unei baze și o creștere a temperaturii la aproximativ 70°C sau mai mare. Este evident faptul că fiecare descriere a temperaturii poate să fie combinată cu fiecare descriere a bazei și/sau a solventului organic, la fel ca și cum fiecare combinație ar fi listată în mod specific și individual. De exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (i) s-a realizat în acetonitril la o temperatură de aproximativ 25°C sau mai mică, etapa (ii) s-a realizat în acetonitril la o temperatură de aproximativ 50°C, urmată de adăugarea de DBU(1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă) și o creștere a temperaturii la aproximativ 70°C. Este evident faptul că fiecare descriere a temperaturii sau a intervalului de temperaturi poate să fie combinată cu fiecare descriere a agentului de activare carboxilic, fiecare descriere a solventului organic și/sau fiecare descriere a bazei, la fel ca și cum fiecare combinație ar fi listată în mod specific și individual.

În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (ii) (reacția dintre acidul propionic activat din etapa (i) și un compus caracterizat prin Formula (2)) este urmată de adăugarea de apă peste amestecul de reacție. În conformitate cu unele exemple de realizare, amestecul de reacție diluat s-a prelucrat prin filtrare fină iar filtratul s-a concentrat până când a fost obținută o suspensie. În conformitate cu unele exemple de realizare, amestecul de reacție diluat s-a prelucrat prin filtrare fină, iar filtratul s-a concentrat până la obținerea unei suspensii, la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 10°C până la aproximativ 50°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, suspensia este diluată în continuare cu apă pentru a forma un amestec. În conformitate cu unele exemple de realizare, suspensia s-a încălzit la o temperatură cuprinsă între 70°C până la aproximativ 80°C înainte de diluarea cu apă pentru a forma un amestec, menținând în același timp o temperatură a amestecului de cel puțin aproximativ 70°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, amestecul este filtrat pentru a furniza compusul caracterizat prin Formula (1) sub formă de solid. În conformitate cu unele exemple de realizare, amestecul este răcit la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 15°C până la aproximativ 25°C înainte de filtrarea amestecului,

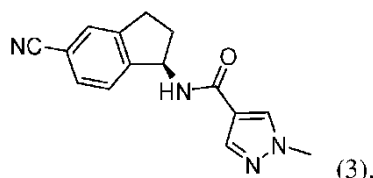
pentru a se obține compusul caracterizat prin Formula (1) sub formă de solid. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (1) este izolat sub formă de turtă solidă umedă. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul sub formă de turtă solidă umedă, caracterizat prin Formula (1), s-a spălat cu apă și s-a uscat sub vid pentru a forma un solid uscat. În conformitate cu unele exemple de realizare, solidul uscat caracterizat prin Formula (1) s-a dezagregat.

Este evident faptul că fiecare descriere a condițiilor pentru etapa (i) (reacția dintre acidul propionic și un prim agent de activare pentru acidul carboxilic pentru a forma acidul propionic activat) și etapa (ii) (reacția dintre acidul propionic activat din etapa (i) cu un compus caracterizat prin Formula (2)) poate să fie combinată, la fel ca și cum fiecare combinație ar fi enumerată în mod specific și individual. De exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (i) cuprinde reacția dintre acidul propionic și carbonildiimidazol în acetonitril pentru a prepara acidul propionic activat, iar etapa (ii) cuprinde reacția dintre acidul propionic activat și un compus caracterizat prin Formula (2), urmată de reacția cu compusul 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă (DBU). De exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (i) cuprinde reacția dintre acidul propionic și carbonildiimidazol în acetonitril la o temperatură de 25°C sau mai mică pentru a prepara acidul propionic activat, iar etapa (ii) cuprinde reacția dintre acidul propionic activat și un compus caracterizat prin Formula (2) în acetonitril la o temperatură de aproximativ 50±5°C, urmată de reacția cu DBU(1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă) în acetonitril la o temperatură de aproximativ 70 ± 5°C. De exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (i) cuprinde reacția dintre acidul propionic și carbonildiimidazol în acetonitril la o temperatură de 25°C sau mai mică pentru a prepara acidul propionic activat, iar etapa (ii) cuprinde reacția dintre acidul propionic activat și un compus caracterizat prin Formula (2) în acetonitril la o temperatură de aproximativ 50±5°C, urmată de reacția cu DBU(1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă) în acetonitril la o temperatură de aproximativ 70 ± 5°C, urmată de adăugarea de apă. De exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (i) cuprinde reacția dintre acidul propionic și carbonildiimidazol în acetonitril la o temperatură de 25°C sau mai mică, pentru a prepara acidul propionic activat, iar etapa (ii) cuprinde reacția dintre acidul propionic activat și un compus caracterizat prin Formula (2) în acetonitril la o temperatură de aproximativ 50 ± 5°C, urmată de reacția cu DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă) în acetonitril la o temperatură de aproximativ 70 ± 5°C, urmată de adăugarea de apă, filtrare fină, concentrare până la obținerea unei suspensii, la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 10°C până la aproximativ 50°C, încălzire la o temperatură cuprinsă în intervalul de 70°C până la aproximativ 80°C înainte de diluare cu apă pentru a forma un amestec,

răcirea la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 15°C până la aproximativ 25°C și filtrarea amestecului pentru a se obține compusul caracterizat prin Formula (1) sub formă de solid.

Prepararea compusului caracterizat prin Formula (2)

În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (2) sau sărurile acestuia s-au preparat prin conversia compusului caracterizat prin Formula (3):



sau a sărurilor acestuia, în compusul caracterizat prin Formula (2) sau în sărurile acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, metoda cuprinde conversia compusului caracterizat prin Formula (2) în compusul caracterizat prin Formula (3). În conformitate cu unele exemple de realizare, metoda cuprinde reacția dintre hidroxilamină și compusul caracterizat prin Formula (3) sau sărurile acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, hidroxilamina este furnizată sub formă de hidroxilamină apoasă. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția dintre hidroxilamină și compusul caracterizat prin Formula (3) s-a realizat într-un solvent organic. În conformitate cu unele exemple de realizare, solvenții organici includ, fără limitare, acetonitril, dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, 1,4-dioxan, N-metilpirolidonă, tetrahidrofuran, 2-metil-tetrahidrofuran, alcool etilic, alcool etilic, izopropanol și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic este orice amestec compatibil de solvenți organici, cum ar fi aceia menționați ca exemple în prezenta dezvăluire. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic cuprinde apă. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic cuprinde alcool etilic. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic cuprinde N-metilpirolidonă (NMP).

În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția dintre hidroxilamină și compusul caracterizat prin Formula (3) s-a realizat la o temperatură de aproximativ 80°C, de aproximativ 70°C, de aproximativ 60°C, de aproximativ 58 °C, de aproximativ 50°C, de aproximativ 40°C, de aproximativ 30°C, de aproximativ 20°C, de aproximativ 10°C, de aproximativ 0°C, de aproximativ -10°C sau aproximativ -20°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat la o temperatură de aproximativ 50°C, de aproximativ 40°C, de aproximativ 30°C, de aproximativ 25°C, de aproximativ 20°C, de aproximativ 10°C, de aproximativ 0°C, de aproximativ -10°C sau aproximativ -20°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat la o temperatură de

aproximativ 50°C sau mai mică, de aproximativ 40°C sau mai mică, de aproximativ 30°C sau mai mică, de aproximativ 25°C sau mai mică, de aproximativ 20°C sau mai mică, de aproximativ 10°C sau mai mică sau aproximativ 0°C sau mai mică. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ -20°C până la aproximativ 50°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ -10°C până la aproximativ 50°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 0°C până la aproximativ 50°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 0°C până la aproximativ 40°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 0°C până la aproximativ 30°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 5°C până la aproximativ 25°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 10°C până la aproximativ 25°C. Este evident faptul că fiecare descriere a temperaturii sau intervalul de temperaturi poate să fie combinată cu fiecare descriere a solventului organic, la fel ca și cum fiecare combinație ar fi listată în mod specific și individual. De exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, metoda cuprinde reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (3) și hidroxilamină apoasă în N-metilpirolidonă (NMP), la o temperatură de aproximativ 10°C sau mai mică, urmată de încălzirea la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 15°C până la aproximativ 25°C. De exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, metoda cuprinde reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (3) și hidroxilamină apoasă în N-metilpirolidonă (NMP), la temperatura camerei sau la o temperatură de aproximativ 25°C.

În conformitate cu unele exemple de realizare, după finalizarea reacției dintre hidroxilamină și compusul caracterizat prin Formula (3), prin adăugarea unui cosolvent a precipitat compusul caracterizat prin Formula (2). În conformitate cu unele exemple de realizare, cosolventul este apa. În conformitate cu unele exemple de realizare, după finalizarea reacției dintre hidroxilamină și compusul caracterizat prin Formula (3), prin adăugarea unui cosolvent organic a precipitat compusul caracterizat prin Formula (2). În conformitate cu unele exemple de realizare, cosolventul este un acetat organic. În conformitate cu unele exemple de realizare, cosolventul a fost: acetat de etil (EtOAc), acetat de izopropil (IPAc) sau acetat de terț-butil. În conformitate cu unele exemple de realizare, cosolventul a fost acetat de izopropil. În conformitate cu unele exemple de realizare, adăugarea cosolventului s-a realizat la o temperatură de cel puțin aproximativ 30°C, cel puțin

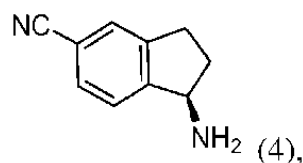
aproximativ 40°C, cel puțin aproximativ 50°C sau cel puțin aproximativ 60°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, adăugarea cosolventului s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 50°C până la aproximativ 80°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, adăugarea cosolventului s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 50°C până la aproximativ 75°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, adăugarea cosolventului s-a realizat la o temperatură de aproximativ 65°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul precipitat caracterizat prin Formula (2) s-a izolat prin filtrare *in vid* sub formă de turtă umedă. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (2) s-a uscat *in vid*. Este evident faptul că fiecare descriere a etapei de precipitare poate să fie combinată cu fiecare descriere a condițiilor de reacție, la fel ca și cum fiecare combinație ar fi enumerată în mod specific și individual. De exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, metoda cuprinde reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (3) și hidroxilamină apoasă în N-metilpirolidonă (NMP), la o temperatură de aproximativ 10°C sau mai mică, urmată de încălzire la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 15°C până la aproximativ 25°C, urmată de încălzire la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 60°C și 70°C și adăugarea de acetat de izopropil (IPAc). De exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, metoda cuprinde reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (3) și hidroxilamină apoasă în N-metilpirolidonă (NMP) la temperatura camerei sau la o temperatură de aproximativ 25°C, urmată de adăugarea de apă la temperatura camerei sau la o temperatură de aproximativ 25°C.

Prepararea compusului caracterizat prin Formula (3)

În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (3) sau sărurile acestuia s-au preparat prin:

(iii) reacția dintre acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic și un al doilea agent de activare pentru acidul carboxilic pentru a forma acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic activat și

(iv) reacția dintre acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic activat din etapa (iii) și un compus caracterizat prin Formula (4):



sau sărurile acestuia, pentru a forma compusul caracterizat prin Formula (3) sau sărurile acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iv) cuprinde reacția dintre

acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic activat din etapa (iii) și un compus caracterizat prin Formula (4) pentru a forma compusul caracterizat prin Formula (3).

În conformitate cu unele exemple de realizare, agenții de activare ai acidului carboxilic includ cloruri acide cum ar fi: clorura de tionil, clorura de oxalil sau clorura de metansulfonil; anhidridele acide cum ar fi: anhidrida acetică; carbodiimide cum ar fi: DCC (N, N-diciclohexilcarbodiimidă), DIC (carbon anorganic dizolvat în apă) sau EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), în mod opțional, în prezență de HOAt (hidroxi-7-azabenzotriazol) sau HOBt (1-hidroxibenzotriazol); sau alți reactivi de cuplare a amidei cum ar fi: HATU (hexafluorofosfat de azabenzotriazol tetrametil uroniu), HBTU (hexafluorofosfat de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniu), HCTU (hexafluorofosfat de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrameiluroniu), BOP (hexafluorofosfat de benzotriazol-1-iloxtiris(dimetilamino)fosfoniu), PyAOP (hexafluorofosfat de 7-azabenzotriazol-1-iloxti)tripirolidinofosfoniu), PyBOP (hexafluorofosfat de benzotriazol-1-il-oxi-tris(pirolidino)fosfoniu), PyBroP (hexa fluorofosfat de bromtripirolidinofosfoniu); și carbonildiimidazol. În conformitate cu unele exemple de realizare, cel de-al doilea agent de activare pentru acidul carboxilic din etapa (iii) (reacția dintre acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic și cel de-al doilea agent de activare pentru acidul carboxilic pentru a forma acidului 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic activat) este clorura de oxalil. În conformitate cu unele exemple de realizare, al doilea agent de activare pentru acidul carboxilic din etapa (iii) cuprinde un reactiv carbodiimidic. În conformitate cu unele exemple de realizare, reactivul carbodiimidic cuprinde EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida). În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) s-a realizat în prezența unui reactiv carbodiimidic și a HOAt ((hidroxi-7-azabenzotriazol) sau HOBt (1-hidroxibenzotriazol).

În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) (reacția dintre acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic cu un al doilea agent de activare pentru acidul carboxilic pentru a forma acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic activat) cuprinde, în plus, o bază. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este o bază anorganică. În conformitate cu unele exemple de realizare, bazele anorganice includ, fără limitare, carbonat de potasiu, carbonat de sodiu, carbonat de cesiu, bicarbonat de potasiu, bicarbonat de sodiu, hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu, hidroxid de magneziu, hidroxid de litiu și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este o bază organică. În conformitate cu unele exemple de realizare, bazele organice includ, fără limitare, (DIEA (N, N-diizopropiletilamină) sau DIPEA), metilamină, propilamină, trimetilamină, dietilamină, trietilamină, tributilamină, N, N-dimetilalcool etilicamină, tris(hidroximetil)aminometan, alcool etilicamină, colidină, lutidină, piridină, picolină, dicitlohexilamină, morfolină, DBU(1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă),

DBN, imidazol, benzimidazol, histidină, guanidină și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este o bază amină. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este selectată dintre N, N-diizopropiletilamină, metilamină, propilamină, trimetilamină, dietilamină, trietilamină și tributilamină. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este diizopropiletilamină. Este evident faptul că fiecare descriere a bazei poate să fie combinată cu fiecare descriere a agentului de activare carboxilic, la fel ca și cum fiecare combinație ar fi listată în mod specific și individual. De exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida), HOBt ((1-hidroxibenzotriazol) și DIEA ((N,N-diizopropiletilamină). În conformitate cu alte exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida), HOAt ((hidroxi-7-azabenzotriazol) și DIEA (N,N-diizopropiletilamină).

În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) (reacția dintre acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic cu un al doilea agent de activare pentru acidul carboxilic pentru a forma acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic activat) s-a realizat la o temperatură de aproximativ 80°C, de aproximativ 70°C, de aproximativ 60°C, de aproximativ 50°C, de aproximativ 40°C, de aproximativ 30°C, de aproximativ 20°C sau aproximativ 10°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) s-a realizat la o temperatură sub aproximativ 80°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) s-a realizat la o temperatură sub aproximativ 61°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) s-a realizat la o temperatură sub aproximativ 55°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) s-a realizat la o temperatură sub aproximativ 50°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) s-a realizat la o temperatură sub aproximativ 40°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) s-a realizat la o temperatură sub aproximativ 35°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 0°C până la aproximativ 80°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 0°C până la aproximativ 60°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 10°C până la aproximativ 40°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 20°C până la aproximativ 40°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 20°C până la aproximativ 35°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 25°C până la aproximativ 35°C. Este evident faptul că fiecare

descriere a temperaturii sau a intervalului de temperaturi poate să fie combinată cu fiecare descriere a agentului de activare carboxilic și/sau cu fiecare descriere a bazei, la fel ca și cum fiecare combinație ar fi listată în mod specific și individual.

În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) (reacția dintre acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic cu un al doilea agent de activare pentru acidul carboxilic pentru a forma acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic activat) s-a realizat într-un solvent organic așa cum este descris în prezenta dezvăluire. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul cuprinde DMF. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul cuprinde 2-MeTHF(2-metiltetrahidrofuran). În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic cuprinde, în plus, apă. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul cuprinde un amestec de solvenți așa cum este descris în prezenta dezvăluire. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul cuprinde un amestec de DMF și 2-MeTHF(2-metiltetrahidrofuran). Este evident faptul că solventul poate să fie combinat cu fiecare descriere a agentului de activare carboxilic, fiecare descriere a bazei și/sau fiecare descriere a temperaturii sau intervalului de temperaturi, astfel ca și cum fiecare combinație ar fi listată în mod specific și individual. De exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) s-a realizat în prezență de EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), HOBT (1-hidroxibenzotriazol), DIEA (N,N-diizopropiletilamină) și DMF la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 40°C până la aproximativ 20°C. În conformitate cu alte exemple de realizare, etapa (iii) s-a realizat în prezență EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă), de HOAt ((hidroxi-7-azabenzotriazol), DIEA (N, N-diizopropiletilamină) și de DMF la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 40°C până la aproximativ 20°C. În conformitate cu alte exemple de realizare, etapa (iii) s-a realizat în prezența clorurii de oxalil și a DMF la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 40°C până la aproximativ 20°C. În conformitate cu alte exemple de realizare, etapa (iii) s-a realizat în prezența clorurii de oxalil și a DMF la o temperatură sub aproximativ 35°C. În conformitate cu alte exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența clorurii de oxalil, 2-MeTHF(2-metiltetrahidrofuran) și DMF la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 20°C până la aproximativ 40°C, între aproximativ 20°C până la aproximativ 35°C sau între aproximativ 25°C până la aproximativ 35°C. În conformitate cu alte exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența clorurii de oxalil, 2-MeTHF(2-metiltetrahidrofuran) și DMF la o temperatură sub aproximativ 35°C.

În conformitate cu unele exemple de realizare, produsul brut din etapa (iii) (reacția dintre acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic și un al doilea agent de activare pentru acidul carboxilic pentru a forma acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic activat) este utilizat fără

prelucrare. În conformitate cu unele exemple de realizare, produsul brut din etapa (iii) este utilizat fără purificare.

În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iv) (reacția dintre acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic activat din etapa (iii) și un compus caracterizat prin Formula (4)) s-a realizat în prezența unei baze. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este o bază anorganică. În conformitate cu unele exemple de realizare, bazele anorganice includ, fără limitare, carbonat de potasiu, carbonat de sodiu, carbonat de cesiu, bicarbonat de potasiu, bicarbonat de sodiu, hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu, hidroxid de magneziu, hidroxid de litiu, hidroxid de sodiu. *terț*-butoxid, carbonat de potasiu, bis(trimetilsilil)amidă de sodiu și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este o bază hidroxică, cum ar fi hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu, hidroxidul de magneziu, hidroxidul de litiu. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este hidroxidul de sodiu. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este o bază organică. În conformitate cu unele exemple de realizare, bazele organice includ, fără limitare, N, N-diizopropiletilamină, metilamină, propilamină, trimetilamină, dietilamină, trietilamină, piridină sau morfolină. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este apoasă. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este hidroxid de sodiu apos.

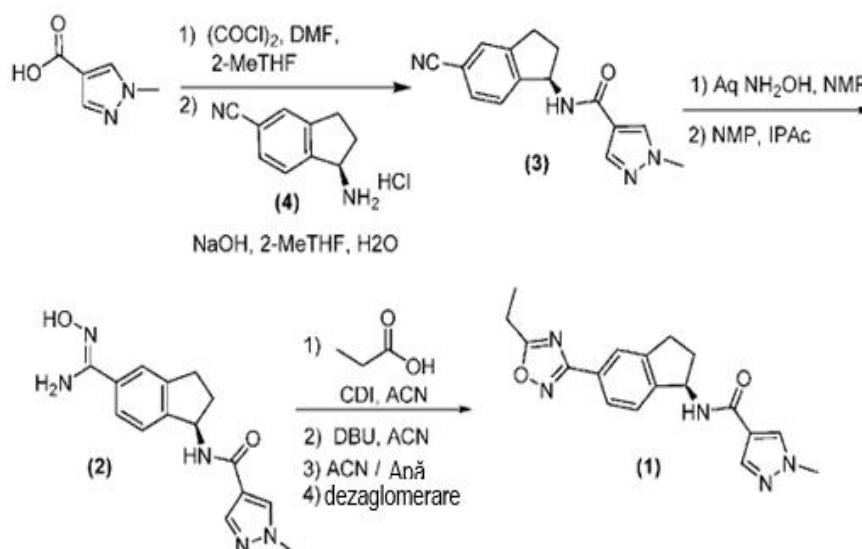
În conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iv) (reacția dintre acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic activat din etapa (iii) și un compus caracterizat prin Formula (4)) s-a realizat într-un solvent organic așa cum este descris în prezenta dezvăluire. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul cuprinde DMF. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul cuprinde 2-MeTHF(2-metiltetrahidrofuran). În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic cuprinde, în plus, apă. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul cuprinde un amestec de solvenți așa cum este descris în prezenta dezvăluire. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul cuprinde un amestec de DMF și 2-MeTHF(2-metiltetrahidrofuran). Este evident faptul că fiecare descriere a solventului organic din etapa (iv) poate să fie combinată cu fiecare descriere din etapa (iii) (reacția dintre acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic și un al doilea agent de activare pentru acidul carboxilic pentru a forma acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic activat), fiecare descriere a bazei din etapa (iv) și/sau fiecare descriere a temperaturii sau a intervalului de temperaturi din etapa (iv), la fel ca și cum fiecare combinație ar fi listată în mod specific și individual. De exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) cuprinde reacția dintre acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic și clorură de oxalil pentru a forma acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic activat, iar etapa (iv) cuprinde reacția dintre acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic activat din etapa (iii) cu un compus caracterizat prin Formula (4) în

prezența NaOH. De exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) cuprinde reacția dintre acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic cu clorură de oxalil în DMF și 2-MeTHF (2-metiltetrahidrofuran) pentru a forma acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic activat, iar etapa (iv) cuprinde reacția dintre acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic activat din etapa (iii) și un compus caracterizat prin Formula (4)) în prezența NaOH apos. De exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) cuprinde reacția dintre acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic și clorură de oxalil în DMF și 2-metiltetrahidrofuran (2-MeTHF) la o temperatură sub aproximativ 35°C pentru a forma acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic activat, iar etapa (iv) cuprinde reacția dintre acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic activat din etapa (iii) și un compus caracterizat prin Formula (4)) în prezența de NaOH apos la o temperatură sub aproximativ 30°C. De exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) și etapa (iv) cuprind reacția dintre acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic și un compus caracterizat prin Formula (4) în prezența de HOBt (hidroxibenzotriazol), de EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) și de DIEA (N, N-diizopropiletilamină). De exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, etapa (iii) și etapa (iv) cuprind reacția dintre acidul 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic și un compus caracterizat prin Formula (4) în prezență de HOBt (hidroxibenzotriazol), de EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) și de DIEA (N, N-diizopropilamină) în DMF.

În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (3) este izolat prin filtrare pentru a se obține un solid umed sub formă de turtă. În conformitate cu unele exemple de realizare, solidul umed sub formă de turtă este clătit cu un solvent, cum ar fi cu 2-MeTHF(2-metiltetrahidrofuran) sau cu apă. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (3) este uscat *sub vid*.

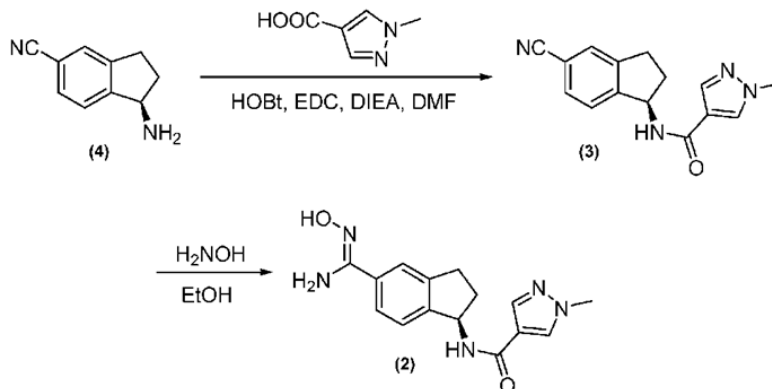
Schema 1 ilustrează o schemă de sinteză a compusului caracterizat prin Formula (1).

Schema 1:



Schema 2 ilustrează o schemă alternativă de sinteză a compusului caracterizat prin Formula (2).

Schema 2:



Prepararea unui polimorf al compusului caracterizat prin Formula (1)

În conformitate cu unele exemple de realizare ale celor prezentate mai sus, metoda de preparare a unui compus caracterizat prin Formula (1) cuprinde, în plus, prepararea unui polimorf al compusului caracterizat prin Formula (1). Metodele de preparare a polimorfilor compusului caracterizat prin Formula (1) sunt descrise în publicația cererii de brevet de invenție internațională WO2021/011807, al căror conținut este încorporat prin referință în întregime în prezenta invenție.

În conformitate cu unele exemple de realizare, forma polimorfă a compusului caracterizat prin Formula (1) este Forma polimorfă I. În conformitate cu unele exemple de realizare, forma polimorfă este caracterizată printr-un model XRPD care cuprinde vârfuri la unghiuri 2-teta de $3,7\pm 0,2$, $11,2\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$ și $22,4\pm 0,2$ grade. În conformitate cu unele exemple de realizare, forma polimorfă a compusului caracterizat prin Formula (1) este caracterizat printr-un model XRPD care cuprinde vârfuri la unghiuri 2-teta de $3,7\pm 0,2$, $11,2\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,4\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$ și $26,1\pm 0,2$ grade.

În conformitate cu unele exemple de realizare, forma polimorfă compusului caracterizat prin Formula (1) este Forma polimorfă II. În conformitate cu unele exemple de realizare, forma polimorfă este caracterizată printr-un model XRPD care cuprinde vârfuri la unghiuri 2-teta de $3,7\pm 0,2$, $9,8\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$ și $20,4\pm 0,2$ grade. În conformitate cu unele exemple de realizare, forma polimorfă a compusului caracterizat prin Formula (1) este caracterizată printr-un model XRPD care cuprinde vârfuri la unghiuri 2-teta de $3,7\pm 0,2$, $9,8\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $14,7\pm 0,2$, $16,1\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $22,3\pm 0,2$ și $23,3\pm 0,2$ grade.

În conformitate cu unele exemple de realizare, forma polimorfă a compusului caracterizat prin Formula (1) este Forma polimorfă III. În conformitate cu unele exemple de realizare, forma polimorfă este caracterizată ca având un model XRPD cuprinzând vârfuri la unghiuri 2-teta de $9,6\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $15,8\pm 0,2$ și $18,1\pm 0,2$ grade.

În conformitate cu unele exemple de realizare, forma polimorfă a compusului caracterizat prin Formula (1) este Forma polimorfă IV. În conformitate cu unele exemple de realizare, forma polimorfă este caracterizată ca având un model XRPD cuprinzând vârfuri la unghiuri 2-teta de $11,1\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ și $24,4\pm 0,2$ grade. În conformitate cu unele exemple de realizare, forma polimorfă a compusului caracterizat prin Formula (1) este caracterizat ca având un model XRPD cuprinzând vârfuri la unghiuri 2-teta de $3,7\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$ și $24,8\pm 0,2$ grade.

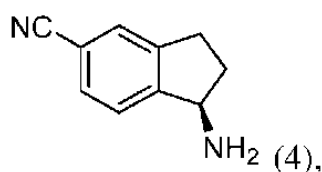
În conformitate cu unele exemple de realizare, forma polimorfă a compusului caracterizat prin Formula (1) este Forma polimorfă V. În conformitate cu unele exemple de realizare, forma polimorfă este caracterizată printr-un model XRPD care cuprinde vârfuri la unghiuri 2-teta de $11,5\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$ și $24,7\pm 0,2$ grade. În conformitate cu unele exemple de realizare, forma polimorfă a compusului caracterizat prin Formula (1) este caracterizată printr-un model XRPD care cuprinde vârfuri la unghiuri 2-teta de $11,5\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $24,0\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$ și $26,7\pm 0,2$

grade. În conformitate cu unele exemple de realizare, forma polimorfă a compusului caracterizat prin Formula (1) este caracterizată printr-un model XRPD care cuprinde vârfuri la unghiuri 2-teta de $5,7\pm 0,2$, $8,3\pm 0,2$, $11,5\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $24,0\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,7\pm 0,2$, $28,1\pm 0,2$, $29,2\pm 0,2$, $29,7\pm 0,2$, $29,9\pm 0,2$ și $31,1\pm 0,2$ grade.

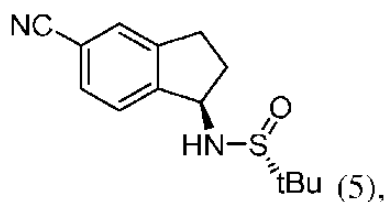
În conformitate cu unele exemple de realizare, forma polimorfă a compusului caracterizat prin Formula (1) este Forma polimorfă VI. În conformitate cu unele exemple de realizare, forma polimorfă este caracterizată printr-un model XRPD care cuprinde vârfuri la unghiuri 2-teta de $10,6\pm 0,2$, $12,1\pm 0,2$, $15,0\pm 0,2$, $16,1\pm 0,2$ și $17,8\pm 0,2$ grade. În conformitate cu unele exemple de realizare, forma polimorfă a compusului caracterizat prin Formula (1) este caracterizată printr-un model XRPD care cuprinde vârfuri la unghiuri 2-teta de $5,4\pm 0,2$, $5,9\pm 0,2$, $8,1\pm 0,2$, $9,6\pm 0,2$, $10,6\pm 0,2$, $12,1\pm 0,2$, $14,0\pm 0,2$, $15,0\pm 0,2$, $16,1\pm 0,2$ și $17,8\pm 0,2$ grade.

Prepararea compusului caracterizat prin Formula (4)

În conformitate cu un alt aspect, în prezenta dezvăluire este furnizată o metodă de preparare a unui compus caracterizat prin Formula (4):



sau a sărurilor acestuia, prin conversia unui compus caracterizat prin Formula (5):



sau sărurile acestuia, în compusul caracterizat prin Formula (4) sau în sărurile acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, metoda cuprinde conversia unui compus caracterizat prin Formula (5) în compusul caracterizat prin Formula (4) sau în sărurile acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, metoda de preparare a compusului caracterizat prin Formula (4) sau a sărurilor acestuia cuprinde reacția de hidroliză a sulfonamidei compusului caracterizat prin Formula (5) sau sărurile acestuia.

În conformitate cu unele exemple de realizare, sulfonamida compusului caracterizat prin Formula (5) este supusă reacției de hidroliză în prezența unui acid apos. În conformitate cu unele exemple de realizare, acidul apos din etapă este un acid anorganic. În conformitate cu unele exemple de realizare, acizii anorganici includ, fără limitare, acid clorhidric, acid

bromhidric, acid sulfuric, acid azotic, acid fosforic și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, acidul apos este un acid organic. În conformitate cu unele exemple de realizare, acizii organici includ acid acetic, acid propionic, acid ascorbic, acid citric, acid trifluoracetic, acid toluensulfonic și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, acidul apos este orice amestec compatibil de acizi, cum ar fi aceia care sunt prezentați ca exemple de realizare în prezenta dezvăluire. În conformitate cu unele exemple de realizare, acidul apos este acid clorhidric.

În conformitate cu unele exemple de realizare, sulfinamida compusului caracterizat prin Formula (5) este hidrolizată în prezența unei baze. În conformitate cu unele exemple de realizare, sulfinamida este hidrolizată în prezența unei baze apoase. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este o bază anorganică. În conformitate cu unele exemple de realizare, bazele anorganice includ, fără limitare, carbonat de potasiu, carbonat de sodiu, carbonat de cesiu, bicarbonat de potasiu, bicarbonat de sodiu, hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu, hidroxid de magneziu, hidroxid de litiu și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este o bază organică. În conformitate cu unele exemple de realizare, bazele organice includ, fără limitare, N, N-diizopropiletilamină, metilamină, propilamină, trimetilamină, dietilamină, trietilamină, tributilamină, N, N-dimetilalcool etilicamină, tris(hidroxiometil)aminometan, alcool etilicamină, colidină, lutidină, piridină, picolină, dicitlohexilamină, morfolină, DBU (1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-enă), DBN (1,5-diazabicyclonon-5-enă), imidazol, benzimidazol, histidină, guanidină și altele asemenea.

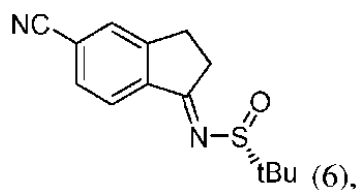
În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția de hidroliză a sulfinamidei s-a realizat într-un solvent organic. În conformitate cu unele exemple de realizare, solvenții organici includ, fără limitare, acetonitril, dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, 1,4-dioxan, N-metilpirolidonă, tetrahidrofuran, 2-metil-tetrahidrofuran, alcool etilic, alcool etilic, izopropanol, acetat de etil, acetat de izopropil, acetat de terț-butil și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul este acetat de izopropil. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic este orice amestec compatibil de solvenți organici, cum ar fi aceia care sunt prezentați ca exemple de realizare în prezenta dezvăluire. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic cuprinde apă. Este evident faptul că fiecare descriere a acidului sau bazei poate să fie combinată cu fiecare descriere a solventului organic, la fel ca și cum fiecare combinație ar fi listată în mod specific și individual. De exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, reacția de hidroliză a sulfinamidei s-a realizat în prezența HCl apos. De exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, reacția de hidroliză a sulfinamidei s-a realizat în prezență de acetat de izopropil (IPAc). De

exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, reacția de hidroliză a sulfinamidei s-a realizat în prezența de HCl apos și de acetat de izopropil (IPAc).

În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (4) este colectat prin filtrare. În conformitate cu unele exemple de realizare, filtrarea furnizează compusul caracterizat prin Formula (4) sub formă de turtă umedă. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul solid caracterizat prin Formula (4) sub formă de turtă umedă s-a spălat cu acetat de izopropil (IPAc). În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (4) este uscat *sub vid*.

Prepararea compusului caracterizat prin Formula (5)

În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (5) sau sărurile acestuia s-au preparat prin reacția dintre un agent reducător și un compus caracterizat prin Formula (6):



sau sărurile acestuia, pentru a forma compusul caracterizat prin Formula (5) sau sărurile acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, metoda cuprinde reacția dintre un agent reducător și compusul caracterizat prin Formula (6) pentru a forma compusul caracterizat prin Formula (5). În conformitate cu unele exemple de realizare, agenții reducători includ, fără limitare, hidrogen în prezența unui catalizator, cum ar fi un catalizator de paladiu, hidrură de litiu și aluminiu, borohidruură de sodiu, cianoborohidruură de sodiu, clorură de staniu și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, agentul reducător este un agent reducător de tip borohidruură. În conformitate cu unele exemple de realizare, agentul reducător este borohidruură de sodiu.

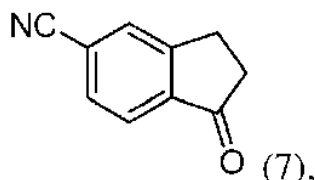
În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (6) și un agent reducător s-a realizat în prezența unui solvent. În conformitate cu unele exemple de realizare, solvenții organici includ, fără limitare, dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, 1,4-dioxan, N-metilpirolidonă, tetrahidrofuran, 2-metil-tetrahidrofuran, toluen și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul cuprinde toluen. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul cuprinde tetrafuran (THF). În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul organic este orice amestec compatibil de solvenți organici, cum ar fi aceia, care sunt prezentați ca exemple de realizare în prezenta dezbătăluire, cum ar fi un amestec de toluen și tetrafuran (THF). În conformitate cu unele

exemple de realizare, reacția s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ -15°C până la aproximativ -5°C . Este evident faptul că este avută în vedere orice combinație a condițiilor de mai sus, de exemplu, reacția dintre un agent reducător și compusul caracterizat prin Formula (6) poate să fie efectuată în prezența toluenului, a tetrahidrofuranului sau a toluenului și tetrahidrofuranului. De exemplu, reacția dintre un agent reducător și compusul caracterizat prin Formula (6) poate să fie efectuată în prezența toluenului, a tetrahidrofuranului sau a toluenului și tetrahidrofuranului, la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ -15°C până la aproximativ -5°C . În unele astfel de exemple de realizare, agentul reducător este borohidruură de sodiu.

În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (5) este izolat sub formă solidă. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (5) este izolat prin precipitare sau recristalizare. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (5) este izolat dintr-un amestec de acetat de etil și n-heptan.

Prepararea compusului caracterizat prin Formula (6)

În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (6) s-a preparat prin reacția dintre compusul (R)-*tert*-butansulfamidă și un compus caracterizat prin Formula (7):

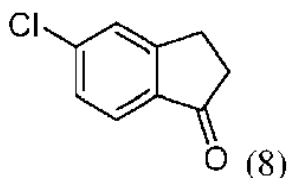


pentru a forma compusul caracterizat prin Formula (6) sau sărurile acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența unui acid Lewis și a unui agent de captare a apei. În conformitate cu unele exemple de realizare, reactivii care acționează atât ca acid Lewis, cât și ca agent de captare a apei includ, fără limitare, CuSO_4 , GaCl_3 , $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a desfășurat în toluen. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a desfășurat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 75°C până la aproximativ 85°C . În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (6) s-a utilizat fără prelucrare. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (6) s-a utilizat fără purificare. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (6) nu a fost izolat. În conformitate cu unele exemple de

realizare, compusul caracterizat prin Formula (6) s-a format *in situ*. Este evident faptul că este avută în vedere orice combinație a condițiilor de mai sus, de exemplu, reacția dintre compusul (R)-terț-butansulfonamidă și un compus caracterizat prin Formula (7) poate să fie efectuată în prezența de $Ti(OEt)_4$ în toluen. De exemplu, reacția dintre compusul (R)-terț-butansulfonamidă cu un compus caracterizat prin Formula (7) poate să fie efectuată în prezența $Ti(OEt)_4$ în toluen la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 75°C până la aproximativ 85°C.

Prepararea compusului caracterizat prin Formula (7)

În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (7) s-a preparat prin conversia unui compus caracterizat prin Formula (8):



în compusul caracterizat prin Formula (7). În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (8) în compusul caracterizat prin Formula (7) cuprinde reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (8), prin intermediul unei reacții de cianurare realizată pe catalizator de paladiu, și un reactiv de cianurare. În conformitate cu unele exemple de realizare, reactivii de cianurare includ, fără limitare, KCN, NaCN, $Zn(CN)_2$, CuCN, trimetilsilicianură și fericianură. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția a cuprins reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (8) cu compusul $Zn(CN)_2$ în prezența unui catalizator de paladiu. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția a cuprins reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (8) cu $Zn(CN)_2$ în prezența XPhos și $Pd_2(dba)_3$. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 85°C până la aproximativ 95°C.

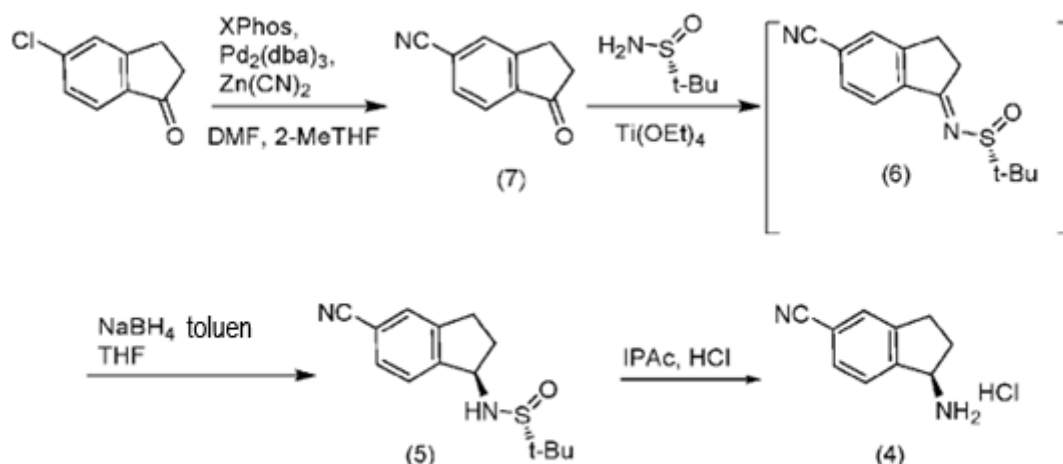
În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (7) s-a purificat prin filtrare la cald și/sau prin recristalizare. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (7) s-a purificat prin filtrare la cald în alcool etilic. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (7) s-a purificat prin filtrare la cald la o temperatură mai mare de aproximativ 60°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (7) s-a purificat prin filtrare la cald la o temperatură de aproximativ 70°C, de aproximativ 75°C, de aproximativ 78 °C sau aproximativ 80°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (7) s-a purificat prin recristalizare. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul pentru recristalizare a fost alcoolul etilic. În conformitate

cu unele exemple de realizare, solventul pentru recristalizare a fost apa. În conformitate cu unele exemple de realizare, solventul pentru recristalizare a fost un amestec de alcool etilic și apă. În conformitate cu unele exemple de realizare, recristalizarea s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ de la 0°C până la aproximativ 78 °C. În conformitate cu unele exemple de realizare, recristalizarea s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 0°C până la aproximativ 70°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, recristalizarea s-a realizat la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 0°C până la aproximativ 60°C. În conformitate cu unele exemple de realizare, recristalizarea a început la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 50°C până la aproximativ 60°C, urmată de răcire la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 0°C până la aproximativ 10°C.

Este evident faptul că s-a avut în vedere orice combinație a condițiilor de mai sus, de exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare reacția a cuprins reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (8) cu XPhos, Pd₂(dba)₃ și Zn(CN)₂ în prezența DMF și 2-MeTHF (2-metiltetrahidrofuran). De exemplu, în conformitate cu unele exemple de realizare, reacția a cuprins reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (8) cu XPhos, Pd₂(dba)₃ și Zn(CN)₂ în prezența DMF și 2-MeTHF (2-metiltetrahidrofuran) la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 85°C până la aproximativ 95°C, urmată de filtrare la cald în alcool etilic, urmată de recristalizare într-un amestec de alcool etilic și apă.

Schema 3 ilustrează o schemă de sinteză a sării clorhidrat a compusului caracterizat prin Formula (4).

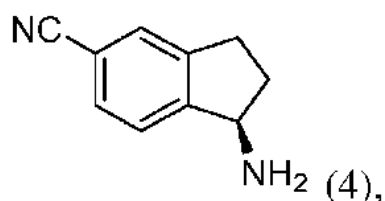
Schema 3:



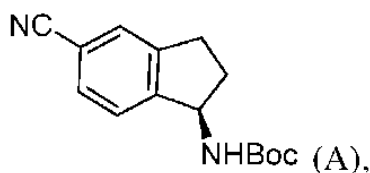
Metodele menționate anterior pentru prepararea compusului caracterizat prin Formula (4), denumire chimică (R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitril sau sărurile acestuia (de exemplu, clorhidrat de (R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitril), demonstrează îmbunătățiri față de metodele sintetice anterioare din domeniu. De exemplu, metodele descrise în prezenta dezvăluire, necesită mai puține etape de sinteză, evită izolarea și/sau purificarea anumitor intermediari, necesită mai puțini intermediari izolați și oferă un randament global mai mare în raport cu metodele furnizate în publicația cererii de brevet de invenție U.S. 2006/0173183A1 și publicația cererii de brevet de invenție internațională WO 2006/083454, care descriu prepararea clorhidratului de (R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitril din 5-brom-indan-1-ilamină. De exemplu, metodele descrise în prezenta dezvăluire, necesită mai puține etape de sinteză și furnizează un randament general mai mare, eliminând necesitatea introducerii grupărilor protectoare, pe lângă eliminarea necesității reactivilor de staniu sau azidă, în comparație cu metodele furnizate în brevetul de invenție U.S. Nr. 10.836.755, care descriu prepararea compusului *tert*-butil (R)-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) carbamatului din 5-brom-2,3-dihidro-1H-inden-1-onă.

Preparare alternativă a unui compus caracterizat prin Formula (4)

În conformitate cu un alt aspect, este furnizată în prezenta dezvăluire, o metodă de preparare a unui compus caracterizat prin Formula (4):

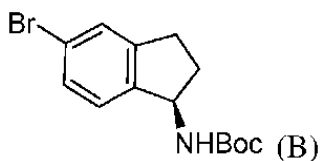


sau a sărurilor acestuia, prin conversia unui compus caracterizat prin Formula (A):



sau a sărurilor acestuia, în compusul caracterizat prin Formula (4) sau în sărurile acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, metoda cuprinde conversia unui compus caracterizat prin Formula (A) în compusul caracterizat prin Formula (4) sau în sărurile acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (A) în compusul caracterizat prin Formula (4) cuprinde reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (A) cu un acid. În conformitate cu unele exemple de realizare, acidul este un acid anorganic. În conformitate cu unele exemple de realizare, acizii anorganici includ, fără limitare, acid clorhidric, acid bromhidric, acid sulfuric, acid azotic, acid fosforic și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, acidul apos este un acid organic. În conformitate cu unele exemple de realizare, acizii organici includ acid acetic, acid propionic, acid ascorbic, acid citric, acid trifluoracetic, acid toluensulfonic și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, acidul apos este un acid organic. În conformitate cu unele exemple de realizare, acidul este acid toluensulfonic. În conformitate cu unele exemple de realizare, acidul este acid trifluoracetic. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (4) sau sarea acestuia s-au izolat prin filtrare *in vid*. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (4) sau sarea acestuia s-a purificat prin spălarea fracției solide cu un solvent organic. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (4) sau sarea acestuia s-a purificat prin spălarea fracției solide cu eter de petrol.

În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (A) sau sărurile acestuia s-au preparat prin conversia unui compus caracterizat prin Formula (B):

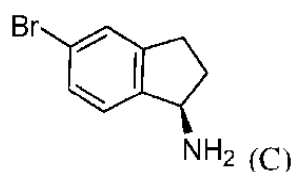


sau a sărurilor acestuia, în compusul caracterizat prin Formula (A). În conformitate cu unele exemple de realizare, metoda cuprinde conversia unui compus caracterizat prin Formula (B) într-un compus caracterizat prin Formula (A). În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (B) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (A) sau în sărurile acestuia cuprinde reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (B) sau a sărurilor acestuia printr-o reacție de cianurare catalizată pe catalizator de paladiu. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția a cuprins reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (B) sau a sărurilor acestuia cu fericianură de potasiu în prezența unui catalizator de paladiu. În conformitate cu unele exemple de

realizare, reacția a cuprins reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (B) sau a sărurilor acestuia cu fericianură de potasiu în prezența XPhos Pd G2 și/sau XPhos. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția s-a realizat în prezența unei baze. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza a fost o bază acetat. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza a fost acetat de potasiu.

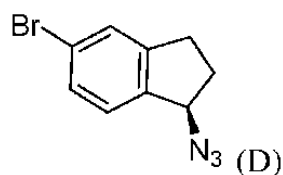
În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (A) s-a purificat prin triturare în hexani și acetat de etil. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (A) s-a purificat prin triturare într-un volum 10% acetat de etil în hexani. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (A) s-a purificat prin cromatografie pe coloană. În conformitate cu unele exemple de realizare, separarea prin cromatografia pe coloană s-a realizat pe o coloană cu gel de silice. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (A) s-a eluat din coloană cu acetat de etil în eter de petrol. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (D) s-a eluat din coloană cu 15% acetat de etil în eter de petrol.

În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (B) sau sărurile acestuia s-au preparat prin conversia unui compus caracterizat prin Formula (C):



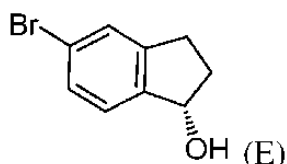
sau a sărurilor acestuia, în compusul caracterizat prin Formula (B) sau în sărurile acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, metoda cuprinde conversia unui compus caracterizat prin Formula (C) sau în sărurile acestuia într-un compus caracterizat prin Formula (B). În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (B) s-a preparat prin reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (C) sau prin reacția sărurilor acestuia cu dicarbonat de *di-terț*-butil. În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (C) în compusul caracterizat prin Formula (B) cuprinde, în plus, reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (C) cu dicarbonat de *di-terț*-butil în prezența unei baze. În conformitate cu unele exemple de realizare, bazele includ, fără limitare, N, N-diizopropiletilamină, trimetilamină, dietilamină, trietilamină, tributilamină, colidină, lutidină, piridină, picolină, diciohexilamină, morfolină, DBU(1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă), DBN, imidazol, benzimidazol, histidină, guanidină și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza a fost trietilamină. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (B) s-a purificat prin triturare în hexani.

În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (C) sau sărurile acestuia s-au preparat prin conversia unui compus caracterizat prin Formula (D):



în compusul caracterizat prin Formula (C) sau în sărurile acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, metoda cuprinde conversia unui compus caracterizat prin Formula (D) într-un compus caracterizat prin Formula (C). În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (D) în compusul caracterizat prin Formula (C) sau în sărurile acestuia cuprinde reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (D) cu un agent reducător. În conformitate cu unele exemple de realizare, agenții reducători includ, fără limitare, trifenilfosfină, zinc, borohidruță de sodiu, clorură de staniu, hidruță de litiu și aluminiu, borohidruță de sodiu, hidrogen în prezența unui catalizator, cum ar fi un catalizator de paladiu și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, agentul reducător este clorura de staniu. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (C) este utilizat fără purificare. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (C) s-a purificat prin extracție acido-bazică.

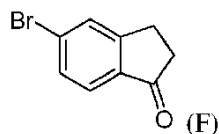
În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (D) sau sărurile acestuia s-au preparat prin conversia unui compus caracterizat prin Formula (E):



sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (D). În conformitate cu unele exemple de realizare, metoda cuprinde conversia unui compus caracterizat prin Formula (E) în compusul caracterizat prin Formula (D). În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (E) sau a sărurilor acestuia în compusul caracterizat prin Formula (D) cuprinde reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (E) sau a sărurilor acestuia cu un reactiv azidic. În conformitate cu unele exemple de realizare, reactivii azidici includ, fără limitare, azidă de sodiu, difenilfosforil azidă, trimetilsilil azidă, acid hidrazoic și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, reacția dintre compusul caracterizat prin Formula (E) sau a sărurilor acestuia cu un reactiv azidic cuprinde, în plus, o bază. În conformitate cu unele exemple de realizare, baza este compusul 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă (DBU). În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (D) s-a purificat prin cromatografie pe coloană. În

conformitate cu unele exemple de realizare, cromatografia pe coloană cuprinde o coloană de silicagel umplută cu 1% trietilamină în eter de petrol. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (D) s-a eluat din coloană cu eter de petrol.

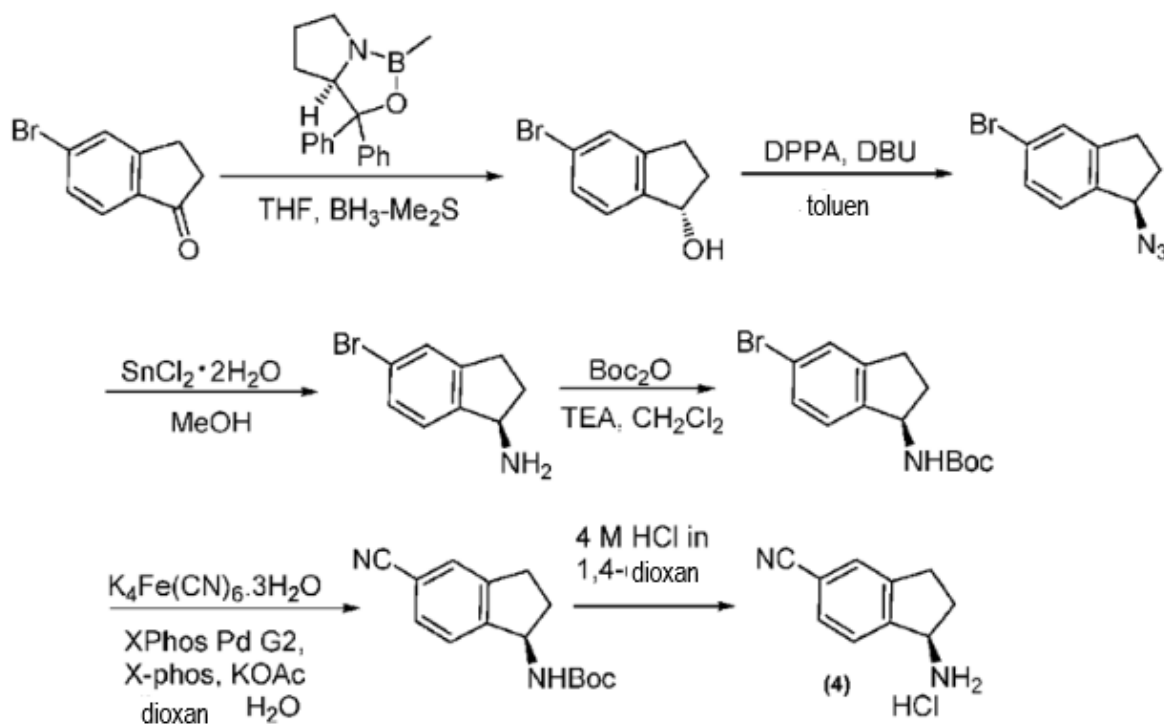
În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (E) sau sărurile acestuia s-a preparat prin conversia unui compus caracterizat prin Formula (F)



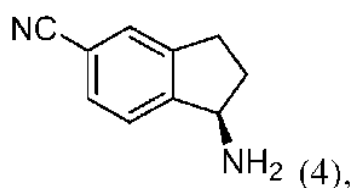
în compusul caracterizat prin Formula (E) sau în sărurile acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, conversia compusului caracterizat prin Formula (F) în compusul caracterizat prin Formula (E) sau în sărurile acestuia cuprinde supunerea compusului caracterizat prin Formula (F) unor condiții reducătoare pentru a forma compusul caracterizat prin Formula (E). În conformitate cu unele exemple de realizare, condițiile reducătoare cuprind un agent reducător. În conformitate cu unele exemple de realizare, agenții reducători includ, fără limitare, hidrogen în prezența unui catalizator, cum ar fi un catalizator de paladiu, hidrură de litiu și aluminiu, borohidrură de sodiu, cianoborohidrură de sodiu, boran și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, condițiile reducătoare cuprind un agent reducător și un reactiv chiral. În conformitate cu unele exemple de realizare, reactivii chirali includ, fără limitare, oxazaborolidine chirale, cum ar fi compușii: (3*R*)-1-metil-3,3-difenil-hexahidropirol[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol (catalizator Corey-Bakshi-Shibata), (S)-3,3-difeniltetrahydro-1*H*,3*H*-pirol[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol, (S)-1-butil-3,3-difeniltetrahydro-1*H*,3*H*-pirol[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol și altele asemenea. În conformitate cu unele exemple de realizare, condițiile reducătoare cuprind boran. În conformitate cu unele exemple de realizare, condițiile reducătoare cuprind compusul (3*R*)-1-metil-3,3-difenil-hexahidropirol[1,2-*c*][1,3,2] oxazaborol și boran. În conformitate cu unele exemple de realizare, condițiile reducătoare cuprind compusul (3*R*)-1-metil-3,3-bis(3,5-dimetilfenil)-hexahidropirol[1,2-*c*][1,3,2] oxazaborol și boran. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (E) s-a purificat prin cromatografie pe coloană. În conformitate cu unele exemple de realizare, separarea prin cromatografie pe coloană s-a realizat pe o coloană de silicagel umplută cu 1% trietilamină în eter de petrol. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (D) s-a eluat din coloană cu acetat de etil în eter de petrol. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (D) s-a eluat din coloană cu volum 30% acetat de etil în eter de petrol. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul caracterizat prin Formula (D) s-a purificat în continuare prin triturare în hexan.

Schema 4 ilustrează o schemă alternativă de sinteză a sării clorhidrat al compusului caracterizat prin Formula (4).

Schema 4:



În conformitate cu un alt aspect, este furnizată în prezenta dezvăluire, o metodă de preparare a unui compus caracterizat prin Formula (4):



sau a sărurilor acestuia, prin izolarea compusului caracterizat prin Formula (4) ((R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitril sau sărurile acestuia) prin purificarea chirală a compusului 1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilului sau sărurile acestuia. În conformitate cu unele exemple de realizare, compusul 1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitril sau sărurile acestuia s-a preparat prin reacția de aminare reductivă a compusului caracterizat prin Formula (F) folosind metode cunoscute în stadiul tehnicii.

În conformitate cu unele exemple de realizare, metoda de preparare a compusului caracterizat prin Formula (1) sau a sărurilor acestuia cuprinde, în plus, obținerea compusului

caracterizat prin Formula (4) sau a sărurilor acestuia prin oricare dintre metodele, care sunt descrise în prezenta dezvoltare.

Cromatografia, recristalizarea și alte proceduri convenționale de separare pot să fie, de asemenea, utilizate ca intermediari sau ca produse finale acolo unde se dorește obținerea unui anumit izomer al unui compus sau purificarea unui produs al unei reacții.

Anumite procese prezentate în prezenta dezvoltare, sunt descrise cu referire la schemele de sinteză, cu titlu ilustrativ, prezentate mai jos și la exemplele specifice care urmează. Anumite reacții și conversii descrise în prezenta dezvoltare, pot să fie efectuate folosind metode cunoscute în stadiul tehnicii. De exemplu, brevetul de invenție U.S. Nr. 10.836.755 se descriu metode și reactivi care pot să fie utilizați pentru a sintetiza anumiți compuși descriși în prezenta dezvoltare. Specialiștii în domeniu vor recunoaște faptul că, pentru a se obține diverși compuși conform cu prezenta dezvoltare, materiile prime pot să fie selectate, în mod corespunzător, astfel încât substituenții doriți, în cele din urmă, să fie trecuți prin schema de reacție cu sau fără grupări protectoare, după caz, pentru a se obține produsul dorit. În mod alternativ, poate să fie necesar sau de dorit să se utilizeze, în locul substituentului dorit, în cele din urmă, o grupare adecvată care poate să fie trecută prin schema de reacție și înlocuită, după caz, cu substituentul dorit. În plus, o persoană specializată în domeniu va recunoaște faptul că grupările protectoare pot să fie utilizate pentru a proteja anumite grupări funcționale (grupări amino, grupări carboxi sau grupări cu lanț lateral) în condițiile de reacție și faptul că astfel de grupări sunt îndepărtate în condiții standard atunci când este cazul.

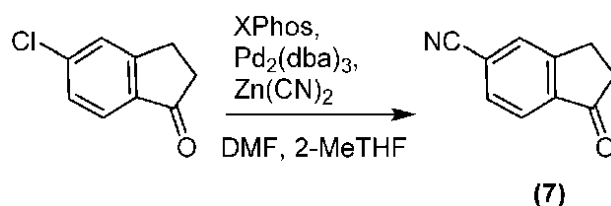
În cazul în care se dorește obținerea unui anumit enantiomer al unui compus, acest deziderat se poate realiza dintr-un amestec corespunzător de enantiomeri utilizând orice procedură convențională adecvată pentru separarea sau rezolvarea enantiomerilor. Astfel, de exemplu, derivații diastereomerici pot să fie obținuți prin reacția unui amestec de enantiomeri, de exemplu un amestec racemic, și a unui compus chiral adecvat. Diastereomerii pot să fie apoi separați folosind oricare dintre mijloacele convenabile, de exemplu prin cristalizare, iar enantiomerul dorit poate să fie recuperat. În conformitate cu un alt proces de separare un amestec racemic poate să fie separat utilizând tehnica de cromatografie lichidă de înaltă performanță chirală. În mod alternativ, dacă se dorește, un anumit enantiomer poate să fie obținut utilizând un intermediar chiral adecvat într-unul dintre procesele descrise.

EXEMPLE

Abrevierile utilizate în prezenta dezvoltare sunt explicate în tabelul următor.

Abreviere	Semnificație
ACN	Acetonitril
Aq.	Apos
CDI	Carbonildiimidazol
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-enă
DCM	Diclorometan
DMF	N, N-Dimetilformamidă
EtOAc	Acetat de etil
EtOH	Alcool etilic
HPLC	Cromatografie lichidă de înaltă performanță
IPAc	Acetat de izopropil
LOD	Limita de detecție
IPC	Control în timpul procesului
NMP	N-Metilpirolidonă
THF	Tetrahidrofuran
2-MeTHF	2-Metil tetrahidrofuran

Exemplul 1. Sinteza compusului 1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitril

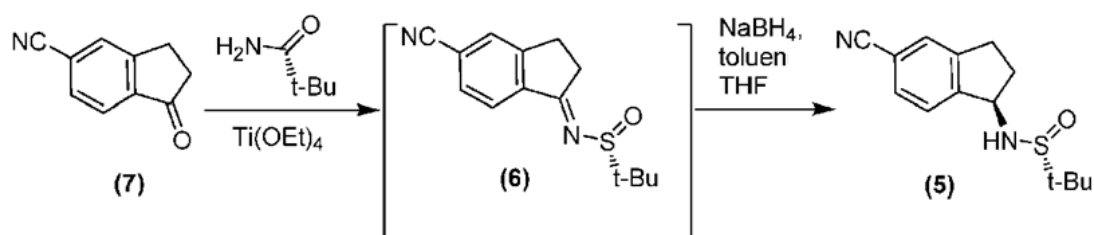


O cantitate de compus 5-clor-1-indanonă (70,0 kg, 420,17 moli, 1,00 echivalenți) s-a dizolvat într-un amestec de dimetilformamidă (DMF, 280 kg, 296,6 L) și 2-metil tetrahidrofuran (2-MeTHF) 280 kg, 327,9 L) și s-a degazat complet. O cantitate de compus dicrohexi(2',4',6'-triizopropil-[1'-bifenil]-2-il)fosfină (Xphos) (2,2 kg, 4,61 moli, 0,011 echivalenți) și de compus tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0) (2.1 kg, 2,29 mol, 0,0055 echivalenți) s-au adăugat, apoi, peste soluția de reacție și amestecul s-a încălzit la temperatura de 85-95°C. Într-un balon separat, s-a adăugat o cantitate de 2-metiltetrahidrofuran (2-MeTHF) (140 kg, 163,9 L) peste o cantitate de cianură de zinc

($Zn(CN)_2$, 27,3 kg, 232,5 moli, 0,55 echiv.); amestecul eterogen s-a degazat și această suspensie s-a adăugat peste amestecul de reacție fierbinte, care s-a preparat mai sus. S-a continuat agitarea la temperatura de 85-95°C până când a fost atins valoarea de control în timpul procesului (IPC) de fabricație, cu o limită de acceptare de $\leq 5\%$ din totalul picurilor detectate (aria) pentru compusul 5-clor-1-indanonă. Ulterior amestecul este răcit la 20-30°C și s-a adăugat diclormetan (DCM), 500 kg, 375,9 L) la amestecul de reacție.

Într-un vas separat, s-a adăugat o cantitate de carbonat de potasiu (116,9 kg, 845,9 moli, 2,0 echivalenți) și apă (630 kg, 630 L) și amestecul s-a agitat la temperatura de 20-30°C pentru a se obține o soluție omogenă, care a fost apoi adăugată peste amestecul de reacție brut, care s-a preparat mai sus. Amestecul de reacție dezactivat s-a filtrat printr-un strat de Celite (20,3 kg) și s-a spălat cu diclormetan (DCM) (690 kg, 518,8 L). Straturile filtratului bifazic s-au separat, iar stratul apos superior s-a extras cu o porțiune suplimentară de diclormetan (DCM) (210 kg, 157,9 L). Fazele organice inferioare combinate s-au spălat cu apă (350 kg, 350 L) și s-au filtrat printr-un strat de silicagel (21 kg) și s-au spălat cu diclormetan (DCM) (140 kg, 105,3 L). Amestecul de reacție s-a concentrat și s-a realizat o schimbare a solventului cu alcool etilic (EtOH, 2 x 70 kg, 2x88,7 L), iar soluția s-a concentrat până la uscare. Peste reziduu s-a adăugat alcool etilic (700 kg, 887,2 L), iar amestecul s-a încălzit la temperatura de 70-80°C, s-a filtrat la cald și s-a răcit la 60°C. Filtratul s-a concentrat *sub vid* la temperatură $<60^\circ\text{C}$, pentru a se obține un produs solid. Peste produsul brut s-a adăugat alcool etilic (180 kg, 228,1 L), iar amestecul s-a încălzit la 50-60°C pentru ca solidul să se dizolve. S-a adăugat o cantitate de apă (28 kg, 28 L), iar amestecul de reacție a fost ulterior răcit la temperatura de 0-10°C. Produsul recristalizat s-a izolat prin filtrare și s-a uscat la temperatură $<60^\circ\text{C}$ pentru a se obține compusul 1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitril sub formă de solid de culoare galbenă, cu un randament de 70,2%.

Exemplul 2. Sinteza compusului (R)-N-((R)-5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamidă



O cantitate de compus (R)-*tert*-butansulfinamidă (66,7 kg, 550,3 mol, 2,22 echivalenți) și etoxid de titan ($Ti(OEt)_4$, 113,3 kg, 496,7 moli, 2,00 echivalenți) au fost agitate în toluen

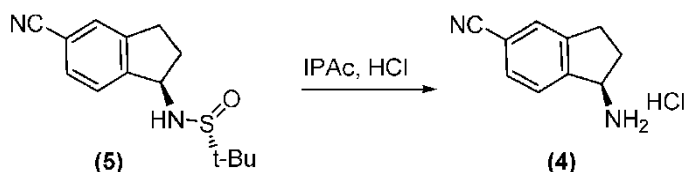
(135,3 kg, 156,1 L) și amestecul s-a încălzit la temperatura de 75-85°C, timp de 3 ore. O soluție formată din compusul 1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitril (39,0 kg, 248,1 moli, 1,00 echivalenți) în toluen (286 kg) a fost, apoi, adăugată peste amestecul de reacție, menținând temperatura la 75-85°C. Amestecul s-a agitat la această temperatură, timp de 3-4 ore. Prepararea intermediarului (R)-N-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă a fost considerată ca fiind o reacție completă, atunci când s-a atins criteriul de control în timpul procesului (IPC) -1, cu o limită de acceptare de $\leq 0,5\%$ compus 1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitril rezidual.

Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura de 20-30°C și s-a adăugat tetrahidrofuran (THF) (172,8 kg, 194,4 L), după care s-a adăugat în porții compusul borohidruură de sodiu (NaBH_4 , 4,7 kg, 124,2 moli, 0,5 echivalenți) menținând temperatura amestecului de reacție între -15 și -10°C. Amestecul de reacție s-a agitat la o temperatură de la -10 până la -5°C, timp de 14-20 de ore, până când s-a atins criteriul de control în timpul procesului (IPC)-2 cu o limită de specificație a compusului (R)-N-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă reziduală $\leq 2\%$.

Amestecul de reacție s-a încălzit la temperatura de 20-30°C și s-a adăugat peste o soluție 2,5M de glicolat de potasiu (483,8 kg). Reactorul s-a clătit cu toluen (182,1 kg, 210,0 L), iar soluția de spălare s-a adăugat peste soluția dezactivată. Suspensia groasă s-a agitat timp de 20-40 de minute, apoi straturile au fost lăsate să se separe, timp de 1-3 ore. Stratul apos inferior a fost separat, iar fracțiunile solide au fost reținute în stratul organic. Stratul organic s-a spălat de două ori cu glicolat de potasiu 2,5M (2 x 132,6 kg) și de două ori cu clorură de sodiu 10% (2 x 124,8 kg). Stratul organic, apoi, s-a filtrat printr-un strat de celită (4,6 kg) și s-a spălat cu toluen (2 x 39 kg, 2 x 45 L).

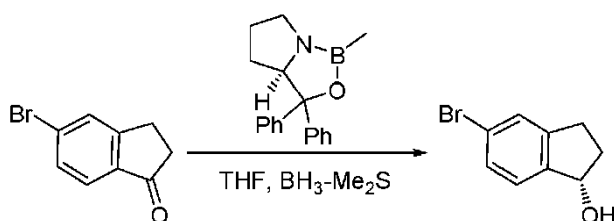
Straturile de toluen combinate s-au concentrat până la uscare și s-a realizat o schimbare a solventului cu acetat de etil (EtOAc , 2 x 117 kg, 2 x 129,7 L), iar soluția s-a concentrat până la uscare. Reziduul s-a dizolvat în acetat de etil (EtOAc) (117 kg, 129,7 L) la temperatura de 60-70°C, iar soluția s-a agitat la această temperatură, timp de 1 oră, înainte de a se adăuga lent n-heptan (234 kg, 242,1 L), menținând temperatura la 60-70°C, timp de 1-2 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura de 0-5°C, pentru o perioadă de timp de 4-5 ore și s-a agitat timp de încă 2-3 ore la această temperatură. Franciunile solide s-au izolat prin centrifugare, iar turta s-a spălat cu o soluție răcită (0-5°C) de acetat de etil (EtOAc) (26 kg, 28,8 L) și n-heptan (51,8 kg, 75,7 L). Produsul brut s-a uscat la temperatura de 20-30°C, timp de 8-10 ore pentru a se obține 42,2 kg (64,8%) de compus (R)-N-((R)-5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamidă.

Exemplul 3: Sinteza compusului clorhidrat de (R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitril



S-a adăugat acetat de izopropil (IPAc, 942 kg, 1082,8 L) peste compusul (R)-N-((R)-5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (42,2 kg, 1608 mol, 1,00 echivalenți) și soluția s-a tratat cu HCl 6M (39 kg, 197,7 mol, 1,23 echivalenți) timp de 16-20 ore, până când s-a atins criteriul de control în timpul procesului (IPC)-3; compusul (R)-N-((R)-5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpropan-2-sulfin amida reziduală $\leq 0,5\%$. Compusul clorhidrat de (R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitril brut s-a izolat prin centrifugare. Turta umedă s-a spălat cu acetat de izopropil (IPAc) (130 kg (149,4 L) și s-a uscat la temperatură de 30-40°C, timp de 16-24 ore, iar limita de detecție (LOD) s-a măsurat (raport, rezultat: 0,28 % g/g). Produsul clorhidrat de (R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitril a fost analizat din punct de vedere al purității (specificație: $\geq 98,0$ % totalul picurilor detectate (aria), rezultat: 99,7% totalul picurilor detectate (aria), puritate chirală (specificație: $\geq 99,0\%$, rezultat: 99,7% totalul picurilor detectate (aria) și titrare Karl Fischer (raport, rezultat: 0,45 % g/g). Compusul din titlu s-a izolat cu un randament de 91,1%.

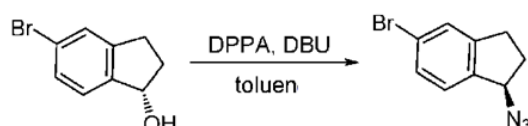
Exemplul 4: Sinteza compusului (S)-5-brom-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol



Peste o soluție formată din compusul 5-brom-2,3-dihidro-1H-inden-1-onă (50 g, 237 mmol, 1,0 echivalent) în tetrahidrofuran (THF) (400 mL), sub atmosferă de azot s-a adăugat compusul (3R)-1-metil-3,3-difenil-hexahidropirolo[1,2-c][1,3,2] oxazaborol (37 mL de 1 M în toluen, 0,15 echivalenți). Amestecul s-a răcit la temperatura de -10°C și s-a adăugat picătură cu picătură sulfură de dimetil boran (10 M în tetrahidrofuran (THF) (32,2 g, 1,4 echivalenți) sub agitare, timp de 1 oră. După agitare timp de 3 ore la temperatura de -10°C, reacția a fost dezactivată prin adăugarea lentă de apă (200 mL). Soluția rezultată s-a extras cu acetat de etil (200 mL) de trei ori. Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (300 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrate. Reziduul s-a purificat folosind o

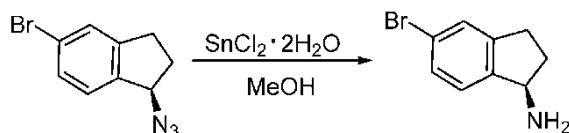
coloană de silicagel umplută cu 1% TEA în eter de petrol (30% acetat de etil/eter de petrol) pentru a se obține un produs solid care s-a triturat cu hexan (300 mL) pentru a se obține 38,0 g (75%) de compus (1S)-5-brom-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol sub formă de solid de culoare galben deschis. LRMS (ES): calculat pentru $C_9H_9BrO_2$, 212,0 Da, măsurat 195 m/z $[M+H-18]^+$.

Exemplul 5: Sinteza compusului (R)-1-azido-5-brom-2,3-dihidro-1H-indenului



Peste o soluție formată din compusul (S)-5-brom-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (42 g, 197 mmol, 1,0 echivalent) în toluen (500 mL) s-a adăugat compusul difenilfosforilazidă (74,3 g, 270,0 mmol, 1,4 echivalent) sub azot. Peste acest amestec s-a adăugat compusul 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă (DBU) (45 g, 295 mmol, 1,5 echivalent) picătură cu picătură, sub agitare, la 0°C, timp de 1 oră. După agitare timp de 3 ore la temperatură cuprinsă între 0 și 15°C, amestecul s-a diluat cu acetat de etil (400 mL) și s-a spălat cu apă (400 mL) de trei ori. Stratul organic s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru, s-a concentrat și s-a purificat folosind o coloană de silicagel umplută cu 1% TEA în eter de petrol (s-a eluat cu eter de petrol) pentru a se obține 44,4 g (95%) de compus (R)-1-azido-5-brom-2,3-dihidro-1H-inden sub formă de ulei de culoare maro închis. Uleiul maro închis s-a utilizat în etapa următoare fără purificare ulterioară. LRMS (ES): calculat pentru $C_9H_8BrN_3$, 237,0 Da, măsurat 195, 197 m/z $[M+H-42]^+$.

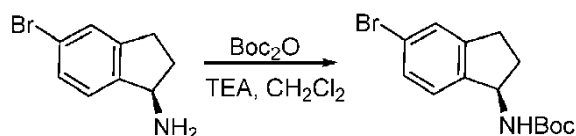
Exemplul 6: Sinteza compusului (R)-5-brom-2,3-dihidro-1H-inden-1-amină



Peste o soluție formată din compusul (R)-1-azido-5-brom-2,3-dihidro-1H-inden (44,3 g, 186 mmol, 1,0 echivalent) în alcool etilic (600 mL) s-a adăugat lent SnCl₂·2H₂O (76 g, 337 mmol, 1,81 echivalenți). După agitare peste noapte la temperatura camerei, amestecul s-a diluat cu acetat de etil (500 mL) și NaOH (2 N, 700 mL), s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră și s-a filtrat. Filtratul s-a separat, iar stratul apos s-a extras cu acetat de etil (300 mL). Straturile organice combinate s-au extras de două ori cu HCl (1 N, 500 mL), iar straturile

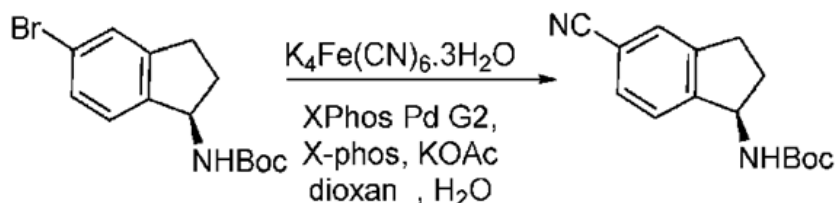
apoase s-au combinat. Valoarea pH-ului stratului apos a fost ajustată la 11 cu hidroxid de sodiu saturat și s-a extras de trei ori cu acetat de etil (300 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat pentru a se obține 31,8 g (80%) de compus (R)-5-brom-2,3-dihidro-1H-inden-1-amină sub formă de ulei galben. LRMS (ES): calculat pentru C₉H₁₀BrN, 211,0 Da, măsurat 195, 197 m/z [M+H-16]⁺.

Exemplul 7: Sinteza compusului *terț*-butil (R)-(5-brom-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) carbamat



Peste o soluție formată din compusul (R)-5-brom-2,3-dihidro-1H-inden-1-amină (31,8 g, 150 mmol, 1,0 echivalent) în CH₂Cl₂ (500 mL) s-a adăugat TEA (22,7 g, 224,8 mmol, 1,5 echivalenți) și o soluție de (Boc)₂O (39,2 g, 180 mmol, 1,2 echivalenți) în CH₂Cl₂ (150 mL) picătură cu picătură la temperatura de -5°C pe o perioadă de timp de 45 min. Apoi, amestecul s-a încălzit la temperatura camerei, s-a agitat timp de 2 ore, s-a diluat cu CH₂Cl₂ (200 mL), s-a spălat cu apă (500 mL) și cu saramură (200 mL) de două ori, s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-a concentrat. Solidul s-a triturat cu hexani (300 mL) pentru a se obține 38,7 g (83%) de compus *terț*-butil (R)-(5-brom-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) carbamat sub formă de solid alb. LRMS (ES): calculat pentru C₁₄H₁₈BrNO₃, 311,1 Da, măsurat 256, 258 m/z [M+H-56]⁺.

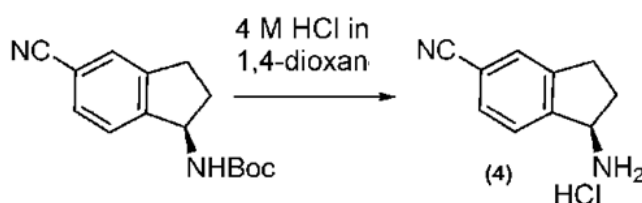
Exemplul 8: Sinteza compusului *terț*-butil (R)-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) carbamat



Peste o soluție formată din compusul *terț*-butil (R)-(5-brom-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) carbamat (25,5 g, 81,7 mmol, 1,00 echivalenți) în dioxan sub atmosferă de azot (270 mL) s-au adăugat K₄Fe(CN)₆·3H₂O (17,3 g, 41 mmol, 0,5 echivalenți), clor(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladiu(II) (precatalizator XPhos

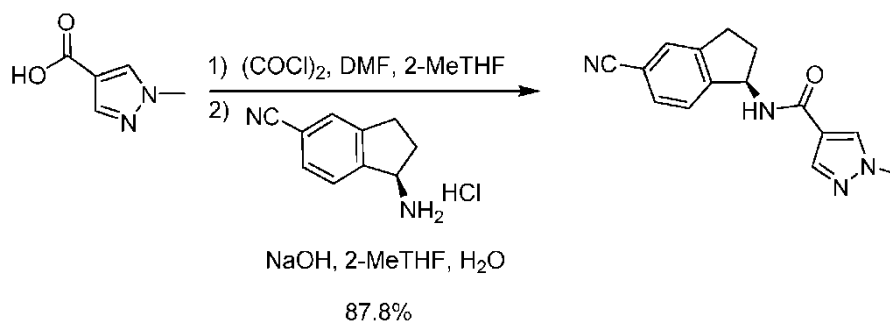
generația a doua, 965 mg, 1,2 mmol, 0,02 echivalenți), X-phos (584 mg, 1,2 mmol, 0,01 echivalenți) și o soluție de KOAc (16,0 g, 163 mmol, 2,0 echivalenți) în apă (270 mL). După agitare la temperatura de 105°C, timp de 5 ore, soluția rezultată s-a diluat cu acetat de etil (500 mL). Fraakțiile solide s-au îndepărtate prin filtrare. Filtratul s-a separat, iar stratul apos s-a extras de două ori cu acetat de etil (300 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (300 ml), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat și s-au purificat folosind cromatografie pe gel de silice (15% acetat de etil/eter de petrol) pentru a se obține 20,0 g (94%) de compus *terț*-butil (R)-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) carbamat. LRMS (ES): calculat pentru C₁₅H₁₈N₂O₂, 258,1 Da, măsurat 259 m/z [M+H]⁺.

Exemplul 9: Sinteza compusului clorhidrat de (R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitril



Peste o soluție formată din compusul *terț*-butil (R)-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) carbamat (20,0 g, 77 mmol, 1,0 echivalent) în CH₂Cl₂ s-a adăugat HCl 4 M în dioxan (192,5 mL, 770 mmol, 10 echivalenți). Amestecul s-a agitat peste noapte și s-a diluat cu acetat de etil (500 mL). Fraakțiile solide, care au precipitat, s-au colectat prin filtrare, s-au spălat de două ori cu eter de petrol (200 mL) și s-au uscat pentru a se obține compusul clorhidrat de (R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitril (13,0 g, 86%) sub formă de solid alb. LRMS (ES): calculat pentru C₁₀H₁₀O₂, 158,1 Da, măsurat 159 m/z [M + H]⁺.

Exemplul 10: Sinteza compusului (R)-N-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă



Într-un reactor s-a încărcat o cantitate de compus acid 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic (12,2 kg, 96,73 moli, 1,00 echivalenți), 2-metiltetrahidrofuran (2-MeTHF) (76,9 kg, 89,4 L) și N, N-dimetilformamidă (DMF) (62,9 g, 66,6 mL, 0,861 moli, 0,0089 echivalenți). Clorura de oxalil (11,7 kg, 91,89 moli, 0,95 echivalenți) s-a adăugat lent pe o perioadă de cel puțin 45 de minute, menținând o temperatură mai mică de 35°C. Conducta de transfer s-a clătit cu 2-metiltetrahidrofuran (2-MeTHF) (6,1 kg), iar soluția de clătire a fost trimisă în reactor. Amestecul rezultat s-a agitat la temperatura de 30±5°C. După agitare la temperatura de 30±5°C, timp de cel puțin 8 ore (timp de reacție real: 19,3 h), o mostră pentru verificarea criteriului de control în timpul procesului (IPC) a fost prelevată și analizată prin HPLC. Reacția a fost considerată completă atunci când s-au atins cerințele criteriului de control în timpul procesului (IPC) (specificație: acid 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic ≤ 15% din totalul picurilor detectate (aria); rezultat 9,6% acid 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic). Amestecul de reacție s-a utilizat direct pentru sinteza compusului (R)-N-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidei fără prelucrare suplimentară.

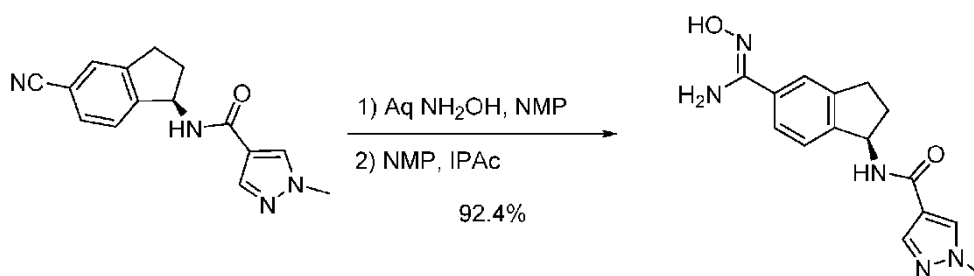
NaOH solid (14,6 kg, 366,0 mol, 3,78 echivalenți) s-a dizolvat în 78,3 kg de apă.

Un reactor separat a fost încărcat cu compușii: clorhidrat de (R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitril (17,9 kg, 91,89 moli, 0,95 echivalenți) și 2-metiltetrahidrofuran (2-MeTHF) (63,9 kg, 74,3 L). Soluția de NaOH 4N preparată (92,9 kg) s-a adăugat peste amestec, menținând o temperatură <30°C. Tamburul care conține soluția de NaOH s-a clătit cu apă (12,2 kg), iar soluția de clătire a fost transferată în vasul de reacție. Amestecul s-a agitat la temperatura de 20°C, timp de 30 de minute și s-a obținut o soluție bifazică limpede. Soluția preparată din compusul acid 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic și clorură de acid în 2-metiltetrahidrofuran (2-MeTHF) s-a transferat lent în soluția de amină liberă, pe o perioadă de timp de cel puțin 20 de minute, menținând o temperatură internă <30°C. Reactorul utilizat pentru clorura acidă s-a clătit cu 2-metiltetrahidrofuran (2-MeTHF) (12,2 kg, 14,2 L), iar soluția de clătire s-a adăugat în amestecul de reacție. După adăugarea clorurii acide s-a format o cantitate mare de solid. Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura 20±5°C, timp de cel puțin 5 ore (timp de reacție real: 17,8 h), iar reacția a fost considerată completă atunci când s-a atins criteriul de control în timpul procesului (IPC) (specificație: compus (R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitril a fost ≤ 5%; rezultat 0,7%).

Produsul solid, (R)-N-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, s-a colectat prin filtrare, iar turta umedă s-a spălat cu 2-metiltetrahidrofuran (2-MeTHF) (24,4 kg, 28,4 L) și cu apă (3 × 211,5 kg, 1 × 36,6 kg). Valoarea pH-ul filtratului s-a testat după ultima spălare cu apă (specificație: pH 8,5±1,5; rezultat pH 8,7).

Materialul s-a uscat într-un uscător cu tavă *sub vid* <45°C, sub purjare lentă de azot, timp de cel puțin 20 de ore până când s-a atins limita de detecție (LOD) (specificație: ≤3% g/g; rezultat: 0,8% g/g). Produsul s-a uscat pentru o perioadă de timp de 64,7 ore pentru a se obține 21,5 kg (randament 87,8%) de compus (R)-N-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă, care s-a analizat din punct de vedere al purității (specificație: ≥97,0% din totalul picurilor (aria), rezultat: 99,4% suprafață).

Exemplul 11: Sinteza compusului (R)-N-(5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă



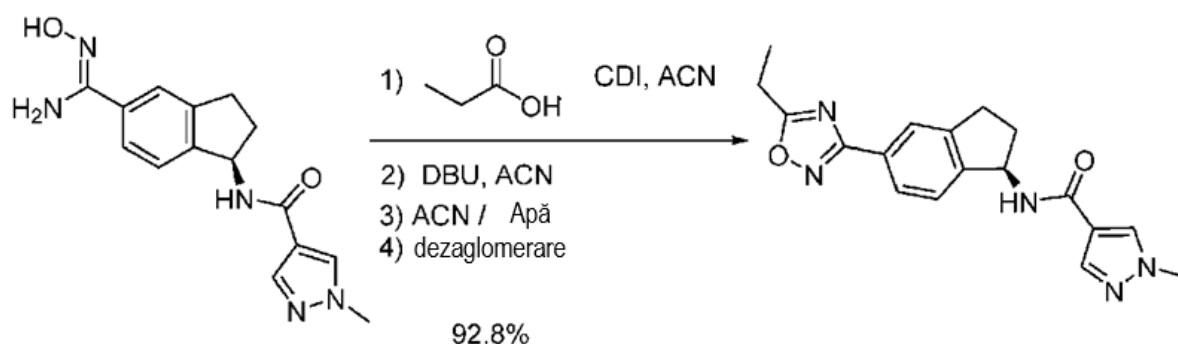
O soluție formată din N-metilpirolidonă (NMP) (108,2 kg, 105,3 L, 5,0 vol.) și compusul (R)-N-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă (21,0 kg, 78,86 moli, 1,00 echivalenți) s-a răcit la temperatura de 5 ± 5°C și s-a adăugat lent hidroxilamină apoasă 50% (15,6 kg, 236,58 moli, 3,00 echivalenți) pe o perioadă de timp de cel puțin 10 minute, menținând în același timp o temperatură internă de ≤ 10°C. Amestecul s-a încălzit lent până la temperatura de 20 ± 5°C pe o perioadă de timp de cel puțin 2 ore și s-a agitat la temperatura de 20 ± 5°C, timp de cel puțin 16 ore (timp de reacție real: 19,7 ore). S-a realizat o analiză pentru verificarea criteriului de control în timpul procesului (IPC), pentru a se aprecia terminarea reacției (specificație: ≤ 2% CK-3834025 rezultat: 0,05% CK-3834025, 0,65% amidă rezultată ca produs secundar).

După terminarea reacției, amestecul s-a încălzit la temperatura de 65 ± 5°C (o soluție limpede). O cantitate de acetat de izopropil (IPAc) (182,8 kg, 209,6 L, 10,0 vol.) s-a încărcat lent timp de cel puțin 1 oră, menținând o temperatură internă ≥ 50°C. După adăugarea de acetat de izopropil (IPAc) s-a format o cantitate mare de solid. Amestecul rezultat s-a agitat la 60 ± 5°C timp de 1 oră. Amestecul a fost răcit lent la 20 ± 5°C timp de 4 ore și agitat la temperatura de 20 ± 5°C timp de cel puțin 8 ore (perioada reală: agitare timp de 15,3 ore). Solidul s-a colectat prin filtrare. Turta umedă s-a spălat cu acetat de izopropil (IPAc) [2 × 98,8 kg (2 × 113,3 L, 2 × 5,4 vol.)]. Inițial, materialul s-a uscat pe filtru *sub vid* timp de cel puțin 1 oră. O mostră de compus (R)-N-(5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbox amidă, sub formă de turtă umedă, s-a extras și s-a analizat prin

HPLC. Rezultat: 99,49% produs (R)-N-(5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă, 0,27% produs secundar amidă. Materia primă (R)-N-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă nu a fost detectată. Materialul a fost uscat într-un uscător cu tavă *in vid* la temperatură $\leq 50^{\circ}\text{C}$, timp de cel puțin 24 h (timp efectiv de uscare: 24,3 h) până când s-a îndeplinit specificația limitei de detecție (LOD) (specificație: $\text{LOD} \leq 1\% \text{ g/g}$; rezultat: 0,10% g/g).

Compusul (R)-N-(5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida s-a analizat din punct de vedere al purității (specificație: $\geq 95\%$ din totalul picurilor detectate (aria); rezultat: 99,5% din totalul picurilor detectate (aria) (R)-N-(5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă, 0,26% din totalul picurilor detectate (aria) produs secundar amidă). S-a obținut un total de 21,8 kg de compus (R)-N-(5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă (randament 92,4%).

Exemplul 12: Sinteza compusului (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă



Un reactor (vasul 1) s-a încărcat cu compusul carbonildiimidazol (CDI) (11,9 kg, 73,67 mol, 1,05 echivalenți) și cianură de metil (CH_3CN) (131,4 kg, 167,2 L) și amestecul rezultat s-a tratat cu acid propionic (5,7 kg, 77,18 mol, 1,10 echivalenți) menținând o temperatură $<25^{\circ}\text{C}$. Conducta de transfer s-a clătit cu CH_3CN (10,2 kg, 13,0 L) și soluția de clătire a fost transferată în amestecul de reacție în vrac. Soluția limpede rezultată s-a agitat la temperatura de $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ timp de cel puțin 1 oră. Reacția a fost considerată completă atunci când criteriul de control în timpul procesului (IPC) a fost atins (specificație: acid propionic liber $\leq 20\%$ molar prin ^1RMN 1H; rezultat: 4,8% acid propionic liber).

Un reactor separat (vasul 2) s-a încărcat cu compusul (R)-N-(5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă (21,0 kg, 70,16 mol, 1,00 echivalenți) și cu cianură de metil (CH_3CN) (40,4 kg, 51,4 L). Soluția activă

de imidazol proaspăt, care s-a preparat în vasul 1, s-a transferat în vasul 2. Vasul 1 s-a clătit cu CH₃CN (20,2 kg, 25,7 L) și soluția de clătire s-a transferat în vasul 2. Amestecul s-a încălzit la temperatura de 50±5°C. Masa de reacție s-a agitat la această temperatură timp de cel puțin 12 ore (timp de reacție real: 16,6 ore). Amestecul care a rezultat a fost sub formă de suspensie ușor de agitat. A fost prelevată o mostră pentru verificarea criteriului de control în timpul procesului (IPC) (specificație: compus (R)-N-(5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă ≤ 2%, rezultat: 0,28%).

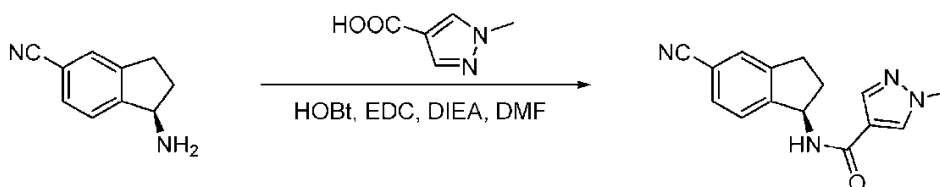
Apoi, masa de reacție s-a încărcat cu compusul 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă (DBU) (21,4 kg, 140,32 mol, 2,00 echivalenți). Conducta de transfer s-a clătit cu CH₃CN (6,5 kg, 8,3 L) și soluția de clătire a fost transferată în soluția în vrac. Temperatura a fost ajustată la 70 ± 5°C, iar amestecul s-a agitat la temperatura de 70 ± 5°C, timp de cel puțin 2 ore până când s-a atins criteriul de control în timpul procesului (specificație: intermediar imidazol ≤ 2% din totalul picurilor detectate (aria); rezultat: 0,16% intermediar imidazol).

Amestecul de reacție a fost dezactivat prin adăugarea de apă (64,6 kg), menținând în același timp temperatura ≥ 50°C. Temperatura a fost ajustată la 55 ± 5°C și amestecul s-a filtrat fin. Soluția s-a concentrat la o temperatură ≤ 50°C, dar nu mai mică de 10°C, până când volumul lotului a fost de aproximativ 200 L. Suspensia groasă s-a încălzit la temperatură de 75 ± 5°C, iar soluția limpede s-a diluat cu apă (417,3 kg), menținând în același timp temperatura ≥ 70°C. Temperatura s-a ajustat la 75 ± 5°C, iar amestecul s-a agitat la 75 ± 5°C, timp de 2 ore. Apoi, amestecul s-a răcit lent până la temperatura de 20 ± 5°C, pe o perioadă de cel puțin 4 ore. Amestecul s-a agitat la temperatura de 20 ± 5°C, timp de cel puțin 2 ore (timp de reacție real: 11,5 ore).

Fracția solidă s-a colectat prin filtrare, iar turta umedă s-a spălat cu apă (3 × 161,5 kg). Fracția solidă s-a uscat într-o etuvă cu vid la temperatura de ≤ 50°C cu purjare lentă de azot, timp de cel puțin 24 h (timp efectiv de uscare: 48 h) și s-a analizat în ceea ce privește limita de detecție (LOD) (specificație: LOD ≤ 1% g/g; rezultat: LOD 0,05% g/g).

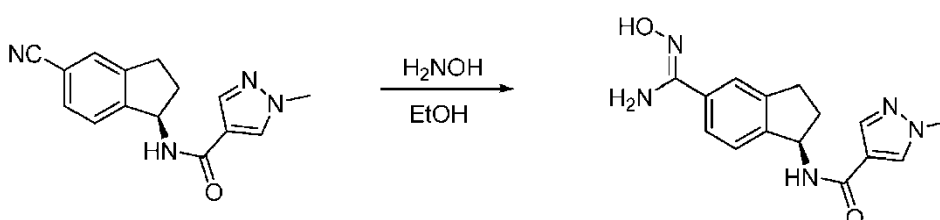
Puritatea compusului (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă uscată s-a determinat (specificație: aria ≥97%; rezultat: aria 100%). S-a obținut o cantitate totală de 22,0 kg de compus (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă (randament 92,8%). Apoi, produsul (22,0 kg) s-a dezaglomerat pentru a se obține 21,4 kg (97,3%).

Exemplul 13: Sinteza compusului (R)-N-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă



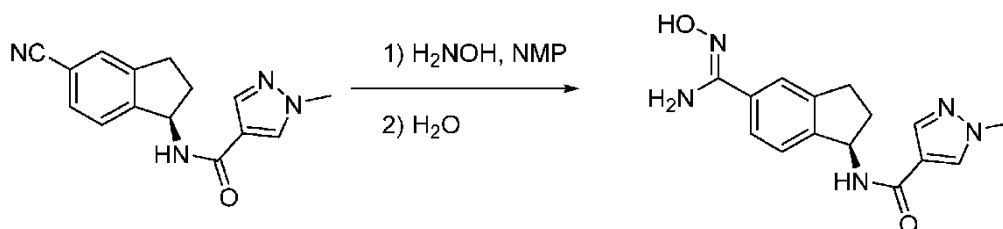
Peste un amestec format din compusul acid 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilic (2,3 g, 18,2 mmol, 1,2 echivalenți), HOBT (hidroxibenzotriazol) (2,1 g, 15,1 mmol, 1,0 echivalenți) și EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimidă) (5,8 g, 30,3 mmol, 2,0 echivalenți) în DMF (10 mL) s-a adăugat DIEA (N, N-diizopropiletilamină) (7,5 mL, 45,4 mmol, 3,0 echivalenți). Amestecul s-a agitat timp de 10 minute, după care s-a adăugat compusul clorhidrat de (R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitril (2,9 g, 15,1 mmol, 1,0 echivalenți). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte și apoi s-a diluat cu apă (60 mL). Frația solidă s-a colectat, s-a spălat cu apă (20 mL) și s-a uscat pentru a se obține 3,5 g (86%) de compus (R)-N-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă sub formă de solid de culoare alb-gălbui. $^1\text{RMN H}$ (400 MHz, clorură de metilen) d_2) δ 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 6,06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5,69 (q, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,15 - 2,90 (m, 2H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 1H). LRMS (ES): calculat pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}$, 266,1 Da, măsurat 267,1 m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Exemplul 14: compusul (R)-N-(5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă



Peste o suspensie a compusului (R)-N-(5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă (3,0 g, 11,3 mmol, 1,0 echivalent) în EtOH (20 mL) s-a adăugat hidroxilamină (50% g/g în apă, 4,0 mL). Amestecul s-a încălzit la temperatura de 80°C, timp de 3 ore și s-a concentrat pentru a se obține 3,3 g (98%) de compus (R, Z)-N-(5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă sub formă de solid de culoare alb-gălbui. LRMS (ES): calculat pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$, 299,1 Da, măsurat 300,1 m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Exemplul 15: Compusul (R)-N-(5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă



Peste o soluție formată din compusul (*R*)-NLa -(5-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă (24,0 g, 89,5 mmol, 1,0 echivalenți) în N-metilpirolidonă (NMP) (120 mL) s-a adăugat hidroxilamină (50% g/g în apă, 17,7 g, 3,0 echivalenți). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 18 ore și s-a adăugat apă (240 mL). Amestecul de reacție a devenit o suspensie subțire, care s-a filtrat și s-a spălat cu apă deionizată (120 mL x 3), timp de 2 ore pentru a se obține 25,1 g (93,1%) de compus (*R*)-N-(5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă sub formă de solid de culoare alb-gălbui. LRMS (ES): calculat pentru C₁₅H₁₇N₅O₂, 299,1 Da, măsurat 300,1 m/z [M + H]⁺.