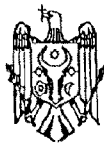




MD/EP 4010331 T2 2024.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 4010331 (13) T2

(51) Int. Cl: C07D 401/12 (2006.01.01)
C07D 401/14 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2022 0658 (22) Data de depozit: 2020.08.07 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 20758409.5, 2020.08.07 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 4010331, 2022.06.15 (31) Numărul cererii prioritare: 201962884480 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2019.08.08 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 03/2024, 2024.03.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 40/2023, 2023.10.04 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 07/2022, 2022.07.31
(71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (72) Inventatori: SIZEMORE Jacob Paul, US; ZHANG Shijie, US; VO Nha Huu, US (73) Titular: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

(54) O metodă de preparare a Ivosidenibului și a unui intermediar al acestuia

(57) Rezumat:

1

Prezenta cerere se referă la o metodă pentru prepararea unui solvat de etanol cristalin substanțial și diastereomer pur al Compusului IIa și utilizarea acestuia pentru sintetizarea Ivosidenibului.

2

Revendicări: 18
Figuri: 2

MD/EP 4010331 T2 2024.03.31

(54) A method for preparing Ivosidenib and an intermediate thereof**(57) Abstract:**

1
The present application relates to a method for preparing a substantially and diastereomerically pure crystalline ethanol solvate of Compound IIa and its use for

2
synthesizing Ivosidenib.
Claims: 18
Fig.: 2

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****REFERINȚĂ LA CERERI ASOCIATE**

- 5 Această cerere revendică prioritatea cererii de brevet provizorii U.S. Nr. 62/884.480, înregistrată în 08 August 2019.

CONTEXT

10 Izocitrat dehidrogenazele (IDH) catalizează decarboxilarea oxidativă a izocitratului spre 2-oxoglutarat (adică, α -cetoglutarat). Aceste enzime aparțin de două subclase distincte, dintre care una utilizează NAD(+) ca acceptor de electroni și cealaltă NADP(+). Au fost raportate cinci izocitrat dehidrogenaze: trei izocitrat dehidrogenaze dependente de NAD(+), care sunt localizate în matricea mitocondrială și două izocitrat dehidrogenaze dependente de NADP(+), dintre care una este mitocondrială și cealaltă predominant citosolică. Fiecare izoenzimă dependentă de NADP(+) este un homodimer.

15 IDH1 (izocitrat dehidrogenază 1 (NADP+), citosolic) este cunoscut, de asemenea, ca IDH; IDP; IDCD; IDPC sau PICD. Proteina codificată de această genă este izocitrat dehidrogenaza dependentă de NADP(+) existentă în citoplasmă și peroxizomi. Ea conține secvența semnalului de țintire peroxizomal PTS-1. Prezența acestor enzime în peroxizomi sugerează roluri în regenerarea NADPH pentru reduceri intraperoxisomale, cum ar fi transformarea 2,4-dienoil-CoA în 3-enoil-CoA, precum și în reacțiile peroxizomale care consumă 2-oxoglutarat, și anume alfa-hidroxilarea acidului fitanic. Enzima citoplasmatică joacă un rol semnificativ în producția citoplasmatică de NADPH.

20 Gena IDH1 umană codifică o proteină de 414 aminoacizi. Secvențele de nucleotide și aminoacizi pentru IDH1 uman pot fi găsite ca intrări GenBank NM_005896.2 și, respectiv, NP_005887.2. Secvențele de nucleotide și aminoacizi pentru IDH1 sunt, de asemenea, descrise în, de exemplu, Nekrutenko și colab., Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684 (1998); Geisbrecht și colab., J. Biol. Chem. 274:30527-30533 (1999); Wiemann și colab., Genome Res. 11:422-435 (2001); echipa de proiect MGC, Genome Res. 14:2121-2127 (2004); Lubec și colab., *depus* (DEC-2008) la UniProtKB; Kullmann și colab., *depus* (JUN-1996) la bazele de date EMBL/GenBank/DDBJ; și Sjoeblohm și colab., Science 314:268-274 (2006).

30 A fost descoperit că mutațiile IDH1 prezente în anumite celule canceroase au ca rezultat o nouă capacitate a enzimei de a cataliza reducerea dependentă de NADPH a α -cetoglutaratului spre R(-)-2-hidroxioglutarat (2HG). Se crede că producția de 2HG contribuie la formarea și progresia cancerului (Dang, L și colab., Nature 2009, 462:739-44).

35 IDH2 (izocitrat dehidrogenază 2 (NADP+), mitocondrială) este cunoscută, de asemenea, ca IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M; sau mNADP-IDH. Proteina codificată de această genă este izocitrat dehidrogenaza dependentă de NADP(+) existentă în mitocondrii. Ea joacă un rol în metabolismul intermediar și în producerea de energie. Această proteină se poate asocia sau interacționa strâns cu complexul de piruvat dehidrogenază. Gena IDH2 umană codifică o proteină de 452 de aminoacizi. Secvențele de nucleotide și aminoacizi pentru IDH2 pot fi găsite ca intrări GenBank NM_002168.2 și, respectiv, NP_002159.2. Secvența de nucleotide și aminoacizi pentru IDH2 uman este, de asemenea, descrisă în, *de ex.*, Huh și colab., *depus* (NOV-1992) la bazele de date EMBL/GenBank/DDBJ; și echipa de proiect MGC, Genome Res. 14:2121-2127 (2004).

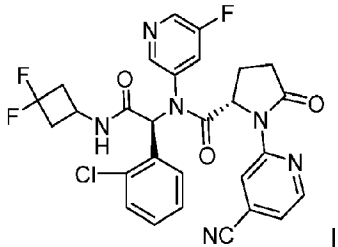
40 IDH2 care nu este mutant, *de ex.*, de tip sălbatic, catalizează decarboxilarea oxidativă a izocitratului spre α -cetoglutarat (α -KG).

45 A fost descoperit că mutațiile IDH2 prezente în anumite celule canceroase au ca rezultat o nouă capacitate a enzimei de a cataliza reducerea dependentă de NADPH a α -cetoglutaratului spre R(-)-2-hidroxioglutarat (2HG). 2HG nu este format de către IDH2 de tip sălbatic. Se crede că producția de 2HG contribuie la formarea și progresia cancerului (Dang, L și colab., Nature 2009, 462:739-44).

50 Mutații IDH1 sau IDH2 apar în peste 70% dintre tumorile difuze de gliom de grad scăzut (LGG). Mutațiile IDH au ca rezultat acumularea de 2-HG, despre care se crede că facilitează tumorigeneza prin hipermetilare a ADN-ului, metilare represivă crescută a histonelor și inhibare a proceselor de diferențiere. Studiile efectuate cu un compus instrument cunoscut cu denumirea AGI-5198, despre care a fost arătat că inhibă IDH1 mutant (mIDH1), dar nu IDH2 mutant (mIDH2), au demonstrat că inhibarea proteinelor mIDH1 poate reprimă creșterea gliomelor acționată de mIDH1 în unele sisteme model (D. Rohle și colab. Science 340:626-630 (2013)).

55 Brevetul U.S. Nr. 9,474,779 B2 și brevetul U.S. Nr. 9,968,595 B2, încorporate aici în întregime prin referință, dezvăluie un compus descris prin denumirea chimică (S)-N-((S)-1-(2-Clorfenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluorpiridin-3-il)-5-oxopirolidin-2-

carboxamidă, despre care a fost arătat că acționează ca un inhibitor de proteine IDH1 mutante în teste biochimice și pe celule. În funcție de convenția de denumire, acest compus poate fi denumit, de asemenea, (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-(2-clorfenil)-2-[(3,3-difluorciclobutil)amino]-2-oxoetil}-1-(4-cianopiridin-2-il)-*N*-(5-fluorpiridin-3-il)-5-oxopirolidin-2-carboxamidă. În plus, în 2015, compusului i-a fost atribuit următorul INN: ivosidenib. Structura ivosidenibului este descrisă aici ca compus I:



I.

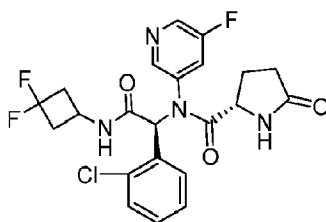
Există o nevoie de o metodă de fabricare eficientă și la scară largă pentru prepararea Compusului I pentru utilizare pentru tratarea pacienților cu o afecțiune malignă hematologică, cum ar fi leucemie mielogenă acută (AML), sindrom mielodisplazic (MDS), neoplasme mieloproliferative (MPN), neoplasme mielodisplazice/mieloproliferative, leucemie mielomonocitară cronică (CMML), leucemii limfoblastice acute B (BALL) sau limfom (de ex., limfom cu celule T), sau cu o tumoare solidă, cum ar fi gliom, colangiocarcinom, condrosarcom, cancer de prostată, cancer de colon, melanom, sau cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC), fiecare dintre cele de mai sus fiind caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1. În unele variante de realizare, afecțiunea malignă hematologică este recidivă sau refractară; în alte variante de realizare, afecțiunea malignă hematologică este nou diagnosticată sau pacientul nu este eligibil pentru chimioterapie de inducție intensivă. În unele variante de realizare, afecțiunea malignă hematologică este leucemie mielogenă acută (AML) recidivă sau refractară. În alte variante de realizare, afecțiunea malignă hematologică este leucemie mielogenă acută (AML) nou diagnosticată. În alte variante de realizare, tumora solidă este colangiocarcinom. În încă alte variante de realizare, colangiocarcinomul este selectat dintre colangiocarcinom intrahepatic, colangiocarcinom perihilar și colangiocarcinom distal. În încă alte variante de realizare pacientul are condrosarcom. În alte variante de realizare, afecțiunea malignă hematologică sau tumora solidă este avansată.

Documente citate

ACS Medicinal Chemistry Letters, vol. 9, nr. 4, 12 aprilie 2018, paginile 300-305 descrie AG-120 (Ivosidenib), un inhibitor de IDH1 mutant pentru tratamentul cancerelor mutante IDH1.

EXPUNERE PE SCURT

Într-un aspect, prezenta cerere se referă la o metodă de preparare a Compusului I, care cuprinde izolarea unui solvat de etanol cristalin al Compusului Iia



Iia,

și transformarea solvatului de etanol cristalin al Compusului Iia în Compus I sau într-un solvat al acestuia. În unele aspecte, solvatul de etanol cristalin al Compusului Iia este substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric. Solvatul de etanol cristalin al Compusului Iia substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric este denumit, de asemenea, "Solvat de etanol de tip A al Compusului Iia". În unele variante de realizare, Compusul I este obținut sub forma unui solvat de acetat de izopropil, care poate fi transformat în alți solvați, precum și într-o formă solidă non-solvat sau anhidră.

Într-un alt aspect, prezenta cerere se referă la o metodă de preparare a unui solvat de etanol de tip A al compusului Iia, care cuprinde suspendarea sau dizolvarea unui amestec de compuși Iia și Iib în soluție de bază și un sistem de solvent etanolic, adăugarea unui solvent nepolar și izolarea solvatului de etanol de tip A al compusului Iia. Așa cum este utilizat aici, termenul "suspendare" înseamnă punerea în contact a unui material cu un solvent sau cu un amestec de solvenți, astfel încât materialul din suspensie să fie cel puțin parțial dizolvat.

Într-un alt aspect, prezenta cerere se referă la un solvat de etanol cristalin de tip A al compusului Iia în sine. În unele variante de realizare, solvatul de etanol de tip A este substanțial pur din punct de

vedere chimic. În alte variante de realizare, solvatul de etanol de tip A este substanțial pur din punct de vedere diastereomeric. În alte variante de realizare, solvatul de etanol de tip A este substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric.

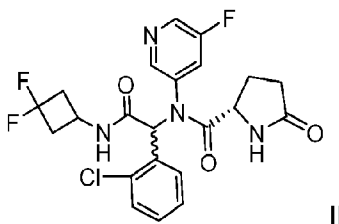
5 SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Figura 1 este o difractogramă de raze X în pulbere (XRPD) a solvatalui de etanol de tip A al compusului IIa.

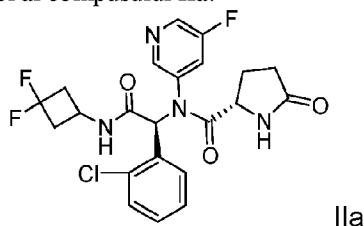
Figura 2 conține profiluri de calorimetrie de scanare diferențială (DCS) și de analiză termogravimetrică (TGA) ale solvatalui de etanol de tip A al compusului IIa.

DESCRIEREA DETALIATĂ A DESENELOR ȘI A DIVERSELOR VARIANTE DE REALIZARE

Într-un aspect, prezenta cerere se referă la o metodă de îmbogățire stereochemică a unui amestec de compuși cu Formula II:



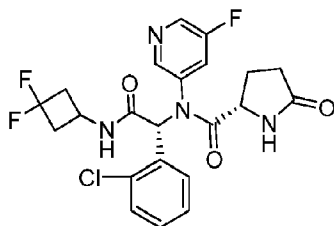
pentru a se obține un solvat de etanol al compusului IIa:



sub forma unui material cristalin substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric. Așa cum este utilizat aici, termenul "un compus IIa substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric" se referă la un solvat de etanol al Compusului IIa care are un exces diastereomeric de cel puțin aproximativ 90% și o puritate chimică de cel puțin aproximativ 80%. În unele variante de realizare, solvatul de etanol cristalin al compusului IIa substanțial pur din punct de vedere diastereomeric are un exces diastereomeric de cel puțin aproximativ 90%, cel puțin aproximativ 91%, cel puțin aproximativ 92%, cel puțin aproximativ 93%, cel puțin aproximativ 94%, la cel puțin aproximativ 95%, cel puțin aproximativ 96%, cel puțin aproximativ 97%, cel puțin aproximativ 98%, cel puțin aproximativ 99%, cel puțin aproximativ 99,5%, cel puțin 99,7%, cel puțin 99,8%, cel puțin 99,9% (sau orice procent între 90% și 100%). Așa cum este utilizat aici, în contextul purității chimice, termenul "aproximativ" înseamnă $\pm 0,5\%$. Așa cum este utilizat aici, în contextul excesului diastereomeric, termenul "aproximativ" înseamnă, de asemenea, $\pm 0,5\%$. Așa cum este utilizat aici, excesul diastereomeric (sau %) este calculat folosind următoarea formulă:

$$\frac{[Xa-Xb]}{[Xa+Xb]} * 100$$

în care Xa și Xb sunt fracțiunile molare ale diastereomerilor IIa și IIb, în care Compusul IIb are următoarea structură:



În alte variante de realizare, solvatul de etanol cristalin al compusului IIa are o puritate chimică de cel puțin aproximativ 80%, cel puțin aproximativ 81%, cel puțin aproximativ 82%, cel puțin aproximativ 83%, cel puțin aproximativ 84%, cel puțin aproximativ 85%, cel puțin aproximativ 86%, cel puțin aproximativ 87%, cel puțin aproximativ 88%, cel puțin aproximativ 89%, cel puțin aproximativ

90%, cel puțin aproximativ 91%, cel puțin aproximativ 92%, cel puțin aproximativ 93%, cel puțin aproximativ 94%, cel puțin aproximativ 95%, cel puțin aproximativ 96%, cel puțin aproximativ 97%, cel puțin aproximativ 98%, cel puțin aproximativ 99%, cel puțin aproximativ 99,5%, cel puțin 99,7%, cel puțin 99,8%, cel puțin 99,9% în greutate (sau orice procent între aproximativ 90% până la aproximativ 100%) raportat la greutatea compusului IIa (pe bază nesolvată sau anhidră). Ar trebui să se înțeleagă că, în contextul purității chimice, procentul de greutate rămas cuprinde în general alte materiale, cum ar fi, de exemplu, impurități de reacție, materii prime, reactivi, produse secundare și/sau alte impurități de prelucrare rezultate din eapele de preparare și/sau izolare și/sau purificare. De exemplu, solvatul de etanol cristalin al compusului IIa poate fi considerat a fi substanțial pur din punct de vedere chimic dacă a fost determinat că el are o puritate chimică mai mare decât aproximativ 80% în greutate, așa cum este măsurat prin metode standard și general acceptate cunoscute în domeniu, în care restul de mai puțin decât aproximativ 20% în greutate constituie alte materiale, cum ar fi alte impurități de reacție, materii prime, reactivi, produse secundare și/sau impurități de prelucrare. Puritatea chimică poate fi determinată conform metodelor cunoscute în domeniu, de exemplu, cromatografie de lichid de înaltă performanță (HPLC), LC-MS (cromatografie de lichid - spectrometrie de masă), spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară (RMN) sau spectroscopie în infraroșu. O persoană de specialitate în domeniu ar înțelege cu ușurință aceste metode și cum să folosească aceste metode suplimentare (sau alternative) pentru determinarea sau evaluarea purității chimice.

Mai precis, prezenta cerere se referă la o metodă de îmbogățire stereochimică a unui amestec de compuși cu Formula II pentru a se obține solvatul de etanol de tip A al compusului IIa sub forma unui material cristalin izolat cu un exces diastereomeric de cel puțin aproximativ 90%, cel puțin aproximativ 91%, cel puțin 92%, cel puțin 93%, cel puțin 94%, cel puțin 95%, cel puțin 96%, cel puțin 97%, cel puțin 98% sau cel puțin 99%.

Așa cum este utilizat aici, se intenționează ca expresiile "un amestec care cuprinde compușii cu Formula II" și „un amestec de compuși cu Formula II” să cuprindă un amestec de compuși IIa și Iib, în care IIa și Iib sunt prezenți într-un raport între 1:99 și 99:1. În unele variante de realizare, un amestec de compuși cu Formula II poate fi un amestec racemic. În alte variante de realizare a unui amestec de compuși cu Formula II, Compusul Iib poate reprezenta mai mult de 50% din amestec. În alte variante de realizare a unui amestec de compuși cu Formula II, Compusul IIa poate reprezenta mai mult decât 50% din amestec, dar mai puțin decât 100% din amestec.

S-a constatat că un solvat de etanol al Compusului IIa poate fi cristalizat selectiv din amestecuri de compuși cu Formula II pentru a se obține un solvat de etanol al Compusului IIa substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric. Cristalizarea selectivă permite izolarea solvaturii de etanol al Compusului IIa cu un exces diastereomeric. Așa cum este utilizat aici, termenii "a se obține", "izolarea", "izolat" și "izolare" se referă la obținerea și separarea fizică a Compusului I, sau a unui solvat al acestuia, sau a unui solvat de etanol al Compusului IIa dintr-un amestec de reacție. Așa cum este utilizat aici, termenul "aproximativ" înseamnă $\pm 0,5\%$. Izolarea oricăruia dintre compușii descriși aici, incluzând Compusul I, sau un solvat al acestuia, sau solvatul de etanol al Compusului Iia, poate fi realizată folosind orice metodă cunoscută persoanelor de specialitate în domeniu pentru a separa un material solid dintr-un lichid. Exemple de tehnici de separare adecvate pentru izolarea Compusului I sau a unui solvat al Compusului I sau a solvaturii de etanol al Compusului IIa includ filtrarea.

Așa cum este utilizat aici, "solvat" se referă la o formă cristalină a unei molecule, atom și/sau ioni care cuprinde suplimentar una sau mai multe molecule de solvent sau solvenți încorporați în structura rețelei cristaline. Moleculele de solvent din solvat pot fi prezente într-un aranjament obișnuit și/sau într-un aranjament neordonat. Solvatul poate cuprinde, fie o cantitate stoechiometrică, fie nestoechiometrică de molecule de solvent. De exemplu, un solvat cu o cantitate nestoechiometrică de molecule de solvent poate rezulta din pierderea parțială a solventului din solvat sau poate rezulta direct din procesul de cristalizare. În mod alternativ, solvații pot să apară în formă de dimeri sau oligomeri care cuprind mai mult decât o moleculă, sau în structura rețelei cristaline.

Așa cum este utilizat aici, termenii "non-solvat" sau "nesolvat" sau "anhidru" se referă la o formă cristalină care nu are una sau mai multe molecule de un solvent sau solvenți încorporate în structura rețelei cristaline.

Compușii IIa și Iib conțin o grupare C-H care este susceptibilă de epimerizare și intertransformare a configurației stereochimice a carbonului substituit cu clorofenil al compușilor IIa și Iib. Deoarece Compusul IIa este epuizat din faza de soluție a amestecului de cristalizare (din cauza cristalizării selective a Compusului IIa), reacția de epimerizare transformă Compusul Iib în Compusul IIa (și invers). Deoarece reacția de epimerizare probabil nu este stereoselectivă din cauza relației distale a celui de-al doilea centru chiral (cu excepția unui posibil mic efect de la cel de-al doilea centru chiral sau de la un factor steric), un amestec de aproape 50/50 de IIa/Iib este probabil menținut în faza de soluție. În

același timp, faza solidă devine îmbogățită cu Compus IIa (un fenomen denumit aici îmbogățire stereochemică) deoarece s-a constatat că în unele cazuri Compusul IIa este mai puțin solubil decât Compusul IIb și, prin urmare, precipită preferențial din soluție. Astfel, prin cuplarea unei reacții de epimerizare cu o etapă de cristalizare selectivă, s-a descoperit că procesul de "cristalizare dinamică" rezultat descris aici îmbogățește stereochemic un amestec inițial de diastereomeri (Compuși IIa și IIb) cu Compus IIa (care este apoi izolat) producând astfel un randament de Compus IIa care este mai mare decât cantitatea posibilă teoretic pe baza cantității de Compus IIa din amestecul inițial de diastereomeri. De exemplu, dacă 10 grame de un amestec de compuși cu Formula II conțin aproximativ 5 grame de fiecare dintre Compușii IIa și IIb, procesul de cristalizare dinamică descris mai sus ar putea permite izolarea Compusului IIa într-o cantitate mai mare decât 5 grame.

În unele aspecte, Compusul IIa este cristalizat dintr-un sistem de solvent etanolic în prezența unei baze, pentru a se obține un solvat de etanol al Compusului IIa substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric. Așa cum este utilizat aici, expresia "sistem de solvent etanolic" este orice amestec de solvenți care cuprinde cel puțin aproximativ 30%, cel puțin aproximativ 35%, cel puțin aproximativ 40%, cel puțin aproximativ 45%, cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 55%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 65%, cel puțin aproximativ 70%, cel puțin aproximativ 75%, cel puțin aproximativ 80%, cel puțin aproximativ 85%, cel puțin aproximativ 90%, cel puțin 92%, cel puțin 93%, cel puțin 94%, cel puțin 95%, cel puțin 96%, cel puțin 97% sau cel puțin 98% în volum de etanol. În unele variante de realizare, sistemul de solvent etanolic conține 100% etanol. În unele variante de realizare, sistemul de solvent etanolic nu conține toluen, trifluoretanol (TFE), acetonitril, N,N-dimetilformamidă (DMF), acetat de metil sau MTBE, sau amestecuri care cuprind oricare dintre acestea, cu excepția cazului în care sistemul de solvent etanolic cuprinde cel puțin 30 % (în volum) de etanol.

În anumite variante de realizare, baza este o amină primară, secundară sau terțiară. Baze adecvate includ 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-enă ("TBD"), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-enă ("DBN"), trietilamină, diizopropil amină, N,N-diizopropil etilamină, N-metilmorfolină, morfolină, N-metilpiperazină, piridină, butilamină, dibutilamină sau 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-enă, sau o combinație a acestora.

Procesul de cristalizare dinamică poate fi efectuat la o temperatură de -5 până la 25°C, -5 până la 20°C, 0 până la 25°C, 5 până la 20°C, 10 până la 18°C, 12 până la 18°C, 12 până la 17°C, 12 până la 16°C, sau 12 până la 15°C.

În anumite variante de realizare, procesul de cristalizare dinamică este efectuat în prezența a cel puțin 0,05 echivalenți, cel puțin 0,10 echivalenți, cel puțin 0,15 echivalenți, cel puțin 0,20 echivalenți sau cel puțin 0,25 echivalenți de bază la fiecare echivalent de compuși IIa și IIb. În alte variante de realizare, procesul de cristalizare dinamică este realizat în prezența a aproximativ 0,04 echivalenți, aproximativ 0,07 echivalenți, aproximativ 0,10 echivalenți, aproximativ 0,13 echivalenți, aproximativ 0,16 echivalenți, aproximativ 0,19 echivalenți, aproximativ 0,22 echivalenți, sau aproximativ 0,25 echivalenți de bază la fiecare echivalent de compuși IIa și IIb. Așa cum este utilizat aici, expresia "echivalent al compușilor IIa și IIb" se referă la echivalenții totali ai celor doi compuși prezenți într-un amestec de compuși cu Formula II. În alte variante de realizare, cristalizarea dinamică este efectuată în prezența a aproximativ 0,05 până la aproximativ 0,10 echivalenți, aproximativ 0,10 până la aproximativ 0,15 echivalenți, sau aproximativ 0,15 până la aproximativ 0,20 echivalenți de bază la fiecare echivalent de compuși IIa și IIb. Așa cum este utilizat în contextul echivalenților de bază, termenul "aproximativ" înseamnă $\pm 0,02$ echivalenți. În unele variante de realizare a procesului de cristalizare dinamică din cerere, cantitatea de bază care este utilizată este catalitică. Așa cum este utilizat aici, termenii "catalitic" și "cantitate catalitică" se referă la între aproximativ 0,04 echivalenți până la aproximativ 0,25 echivalenți de bază la fiecare echivalent de compuși IIa și IIb. În unele variante de realizare, cantitatea catalitică de bază este de aproximativ 0,04 echivalenți până la aproximativ 0,07 echivalenți, aproximativ 0,04 echivalenți până la aproximativ 0,10 echivalenți, aproximativ 0,04 echivalenți până la aproximativ 0,13 echivalenți, aproximativ 0,04 echivalenți până la aproximativ 0,16 echivalenți, aproximativ 0,04 echivalenți până la aproximativ 0,19, sau aproximativ 0,04 echivalenți până la aproximativ 0,22 echivalenți de bază la fiecare echivalent de compuși IIa și IIb. În alte variante de realizare, cantitatea catalitică de bază este de până la aproximativ 0,04 echivalenți, până la aproximativ 0,07 echivalenți, până la aproximativ 0,10 echivalenți, până la aproximativ 0,13 echivalenți, până la aproximativ 0,16 echivalenți, până la aproximativ 0,19 echivalenți, până la aproximativ 0,22 echivalenți, sau până la aproximativ 0,25 echivalenți de bază la fiecare echivalent de compuși IIa și IIb.

Condițiile optime de preparare și izolare a unui solvat de etanol al Compusului IIa substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric, utilizând procesul de cristalizare dinamică din prezenta cerere, depind, în general, de temperatura de cristalizare, de solvent, de bază și de cantitatea de bază. De exemplu, la capătul superior al intervalului de temperatură descris mai sus, un proces de degradare devine

mai răspândit decât la temperaturi mai scăzute. Concentrații mai mari de bază pot crește, de asemenea, degradarea produsului. În plus, având în vedere că compușii cu Formula II conțin legături peptidice, nucleofilitatea bazei poate contribui, de asemenea, la degradarea compușilor. Cu toate acestea, chiar dacă se utilizează temperaturi mari, concentrații mari de bază și/sau o bază nucleofilă, procesul de cristalizare dinamică poate produce totuși un compus IIa îmbogățit stereochemic, deși cu unele produse de degradare care pot necesita purificare suplimentară a compusului de solvatului de etanol izolat.

Într-un alt aspect, prezenta cerere se referă la o metodă de preparare a unui solvat de etanol cristalin al compusului IIa substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric (adică, solvat de etanol de tip A al compusului IIa), care cuprinde cristalizarea compusului IIa dintr-un amestec de compuși cu formula II dintr-un sistem de solvent etanolic, în prezența unei baze. Mai precis, prezenta cerere se referă la o metodă de preparare a solvatului de etanol de tip A al compusului IIa care cuprinde suspendarea sau dizolvarea unui amestec, care cuprinde compușii cu Formula II, într-un sistem de solvent etanolic, adăugarea unei baze și agitarea suspensiei sau soluției rezultate la o temperatură sub 25°C timp de cel puțin opt ore, înainte de adăugarea prin picurare a unui solvent aprotic nepolar (cum ar fi, de exemplu, un hexan, ciclohexan sau metilciclohexan sau un heptan) sau a unui amestec de solvenți aprotici nepolari, urmată de separarea prin filtrare a solvatului de etanol sub forma unui solid. În unele variante de realizare, o soluție sau suspensie de o bază și un amestec care cuprinde compușii cu Formula II într-un sistem de solvent etanolic este agitată la o temperatură de -5 până la 25 °C, -5 până la 20 °C, 0 până la 25 °C, 5 până la 20 °C, 10 până la 18 °C, 12 până la 18 °C, 12 până la 17 °C, 12 până la 16 °C sau 12 până la 15 °C timp de până la 12 ore, până la 14 ore, până la 16 ore, până la 18 ore sau până la 20 ore, înainte ca solventul aprotic nepolar sau amestecul de solvenți aprotici nepolari să fie adăugat la suspensie sau soluție. În unele variante de realizare, solventul aprotic nepolar poate fi selectat dintre tetraclorură de carbon, benzen, dietil eter, cloroform, metil terț-butil eter (MTBE), dioxan, sau toluen, sau un amestec dintre oricare două sau mai multe dintre cele de mai sus. În unele variante de realizare, solventul aprotic nepolar poate fi selectat dintre pentan, ciclopentan, n-heptan, n-hexan, ciclohexan, sau metilciclohexan, sau un amestec dintre oricare două sau mai multe dintre cele de mai sus. În unele variante de realizare, solventul aprotic nepolar sau amestecul de solvenți este adăugat prin picurare la suspensie sau soluție pe parcursul unei perioade de la aproximativ un minut până la aproximativ douăzeci și patru de ore. În unele variante de realizare, solventul aprotic nepolar sau amestecul de solvenți este adăugat la suspensie sau soluție dintr-o dată sau în două sau mai multe porții pe parcursul unei perioade de aproximativ un minut până la aproximativ douăzeci și patru de ore.

Poate fi adecvată orice bază care poate epimeriza Compusul IIa spre Compusul IIb (sau invers). Deși alegerea bazei poate contribui la degradarea compușilor cu Formula II (ceea ce este nedorit), procesul de cristalizare dinamică nu trebuie să evite degradarea cu totul. În schimb, gradul de degradare a compușilor trebuie cântărit în raport cu randamentul compusului IIa îmbogățit stereochemic care este izolat.

Baze adecvate pentru reacția de epimerizare includ 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-enă ("TBD"), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-enă ("DBN"), trietilamină, diizopropilamină, N,N-diizopropil etilamină, N-metilmorfolină, morfolină, N-metil-piperazină, piridină, butilamină, dibutilamină sau 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-enă, sau o combinație a acestora.

În anumite variante de realizare, procesul de cristalizare dinamică este efectuat în prezența a cel puțin 0,05 echivalenți, cel puțin 0,10 echivalenți, cel puțin 0,15 echivalenți, cel puțin 0,20 echivalenți, sau cel puțin 0,25 echivalenți de bază la fiecare echivalent de compuși IIa și IIb. În alte variante de realizare, cristalizarea dinamică este efectuată în prezența a aproximativ 0,04 echivalenți, aproximativ 0,07 echivalenți, aproximativ 0,10 echivalenți, aproximativ 0,13 echivalenți, aproximativ 0,16 echivalenți, aproximativ 0,19 echivalenți, aproximativ 0,22 echivalenți, sau aproximativ 0,25 echivalenți de bază la fiecare echivalent de compuși IIa și IIb. În alte variante de realizare, procesul de cristalizare dinamică este realizat în prezența a aproximativ 0,05 până la aproximativ 0,10 echivalenți, aproximativ 0,10 până la aproximativ 0,15 echivalenți, sau aproximativ 0,15 până la aproximativ 0,20 echivalenți de bază la fiecare echivalent de compuși IIa și IIb. În unele variante de realizare a procesului de cristalizare dinamică din cerere, cantitatea de bază care este utilizată este catalitică.

În unele variante de realizare, solvatul de etanol de tip A al compusului IIa poate fi preparat prin adăugarea unui amestec de compuși cu formula II la un sistem de solvent etanolic, adăugarea unei baze și agitarea amestecului la -5 până la 25°C, -5 până la 20 °C, 0 până la 25 °C, 5 până la 20 °C, 10 până la 18 °C, 12 până la 18 °C, 12 până la 17 °C, 12 până la 16 °C, sau 12 până la 15 °C timp de până la 12 ore, 14 ore, 16 ore, 18 ore sau 20 ore înainte de adăugare prin picurare a unui solvent nepolar, cum ar fi n-heptan sau un amestec de solvenți nepolari, urmată de o etapă de izolare.

Solvatul de etanol de tip A al compusului IIa poate fi identificat prin una sau mai multe dintre următoarele caracteristici: exces diastereomeric de cel puțin aproximativ 90%, cel puțin aproximativ 91%,

cel puțin 92%, cel puțin 93%, cel puțin 94%, cel puțin 95%, cel puțin 96%, cel puțin 97%, cel puțin 98% sau cel puțin 99%, și un model de difracție de raze X în pulbere care este în mod substanțial așa cum este reprezentat în Figura 1, în care modelele XRPD au fost măsurate folosind un difractometru pentru pulbere echipat cu o sursă tub cu raze X de Cu. Tabelul 1 enumeră unghiurile, $2\theta \pm 0,2^\circ$ și distanța d dintre vârfurile de difracție identificate în modelul experimental XRPD din FIG. 1. Așa cum este utilizat aici în legătură cu excesul diastereomeric, termenul "aproximativ" înseamnă $\pm 2,5\%$.

Tabelul 1: 2θ și distanța d din difractograma de raze X în pulbere a solvatului de etanol de tip A al compusului IIa.

Unghi [2θ]	distanță d [Å]	rel. Int. [%]
7,2	12,29	6,81
8,6	10,30	7,29
12,2	7,24	6,28
13,1	6,77	10,58
13,4	6,59	1,27
14,4	6,16	9,30
15,3	5,78	0,75
16,4	5,40	3,01
16,7	5,31	7,13
17,2	5,15	1,22
17,5	5,07	1,51
19,4	4,57	23,66
19,8	4,48	9,22
21,5	4,13	5,00
21,8	4,08	18,57
22,2	4,01	1,39
23,3	3,82	4,15
23,8	3,74	2,22
24,5	3,63	2,93
25,2	3,53	100,00
26,3	3,39	5,32
27,0	3,30	2,04
27,8	3,21	2,13
28,1	3,18	2,19
28,5	3,13	1,41
29,0	3,08	5,85
29,8	3,00	0,93
30,7	2,91	1,97
31,6	2,83	0,64
32,3	2,78	1,21
32,6	2,75	1,30
33,2	2,70	1,96
34,7	2,59	0,62

Unghi [$^{\circ}2\theta$]	distanță d [Å]	rel. Int. [%]
35,3	2,54	1,44
36,5	2,47	0,55
37,0	2,43	0,61
37,5	2,40	0,51
39,1	2,31	0,48

În unele variante de realizare, solvatul de etanol de tip A al compusului IIa poate fi caracterizat printr-un model de difracție de raze X în pulbere (XRPD) care cuprinde unu sau mai multe dintre următoarele vârfuri la 2θ : $7,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $8,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ și $25,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. În unele variante de realizare, solvatul de etanol de tip A al compusului IIa poate fi caracterizat printr-un model de difracție de raze X în pulbere (XRPD) care cuprinde unu, două, trei, patru, cinci sau șase dintre următoarele vârfuri la 2θ : $7,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $8,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ și $25,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. În unele variante de realizare, solvatul de etanol de tip A al compusului IIa poate fi caracterizat printr-un model de difracție de raze X în pulbere (XRPD) care cuprinde trei sau mai multe dintre următoarele vârfuri la 2θ : $7,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $8,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ și $25,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

Așa cum este utilizat aici, termenul "un model de difracție de raze X în pulbere (XRPD) în mod substanțial așa cum este reprezentat" într-o figură definită înseamnă că, în scopuri de comparație, sunt prezente cel puțin 50% dintre vârfurile cele mai intense arătate în figură. Mai mult, trebuie înțeles că, în scopuri de comparație, este permisă o anumită variabilitate în pozițiile vârfului 2-teta față de cele arătate, cum ar fi $\pm 0,2$ grade, și că această variabilitate se aplică fiecărei poziții de vârf.

Solvatul cristalin de etanol de tip A al compusului IIa poate fi, de asemenea, caracterizat prin calorimetrie de scanare diferențială ("DSC") și prin analiză termogravimetrică ("TGA"). Într-o variantă de realizare, solvatul cristalin de etanol de tip A al compusului IIa prezintă o termogramă DSC care cuprinde trei endoterme la $120,6^{\circ}\text{C}$ (temperatură de vârf), $136,4^{\circ}\text{C}$ (temperatură de vârf) și $203,4^{\circ}\text{C}$ (temperatură de debut). Solvatul de etanol de tip A al compusului IIa poate fi, de asemenea, caracterizat printr-o pierdere în greutate de până la 10% în greutate la 150°C sau la mai puțin, așa cum este determinat prin TGA. În unele variante de realizare, solvatul de etanol de tip A al compusului IIa este caracterizat printr-o pierdere în greutate de cel puțin 8,0% în greutate.

Figura 2 arată termogramele DSC și TGA ale solvatalui de etanol de tip A al compusului IIa.

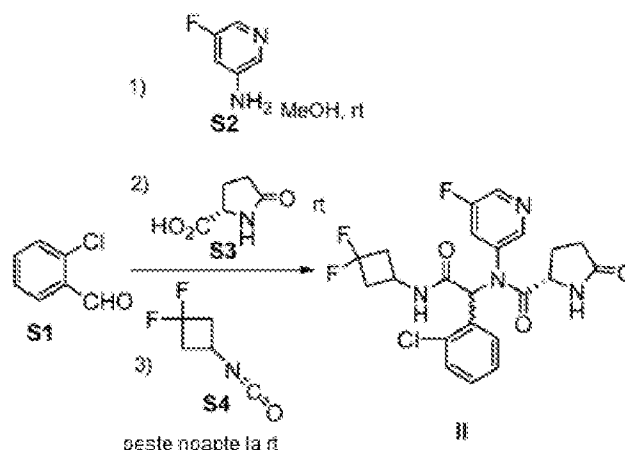
Într-un alt aspect, prezenta cerere se referă la o metodă de preparare a Compusului I, care cuprinde obținerea unui solvat de etanol cristalin de tip A al Compusului IIa substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric, și transformarea acestuia în Compus I.

În unele aspecte, obținerea unui solvat de etanol cristalin de tip A al Compusului IIa substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric cuprinde îmbogățirea stereochemică și cristalizarea selectivă a Compusului IIa dintr-un sistem de solvent etanolic utilizând procesul de cristalizare dinamică descris mai sus. Orice amestec de compuși cu Formula II poate fi punctul de plecare pentru obținerea unui solvat de etanol cristalin de tip A al Compusului IIa substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric. În unele variante de realizare, compusul IIb substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric poate fi punctul de plecare pentru obținerea unui solvat de etanol cristalin al Compusului IIa substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric.

Amestecul de compuși cu Formula II poate fi preparat în conformitate cu orice metodă cunoscută persoanelor de specialitate în domeniu. Materiile prime pentru prepararea amestecului de compuși cu Formula II sunt cunoscute în domeniu sau pot fi preparate în conformitate cu metodele cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu, așa cum este exemplificat prin metodele descrise în WO2013107291, WO2007076034, WO2006067445, WO2006067445, Atkinson, J. G. și colab., J. Amer. Chem. Soc. 90:498 (1968), Berkessel, A. și colab., Angew Chemie, Ed. Int. 53:11660 (2014); Angew. Chem. Int. Ed. Sun, X. și colab., 52:4440 (2013), Topolovčan, N. și colab., Eur. J. Org. Chem. 2868 (2015) și Pavlik, J. W. și colab., J Heterocyclic Chem. 42:73 (2005), toate acestea fiind încorporate aici în întregime prin referință.

De exemplu, un amestec de compuși cu Formula II poate fi preparat în conformitate cu Schema 1.

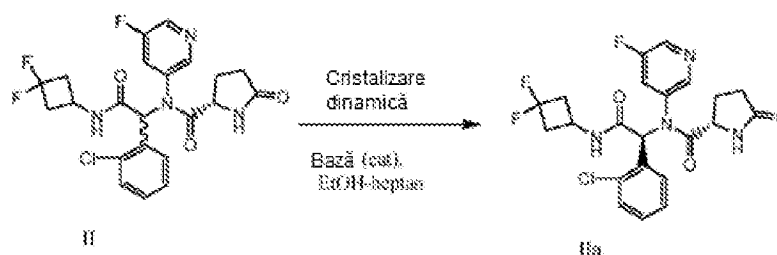
Schema 1:



În Schema 1, un amestec de compuși cu Formula II poate fi sintetizat prin reacția benzaldehidei S1 cu amină primară S2 în metanol, urmată de reacția produsului rezultat cu acid oxopiperidin-2-carboxilic S3 și izocianatociclobutan S4, pentru a se obține compuși cu Formula. II.

Amestecul de compuși cu Formula II poate suferi procesul de cristalizare dinamică din prezenta cerere pentru a obține un solvat de etanol cristalin de tip A al Compusului Ila substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric în conformitate cu procesul reprezentat în Schema 2.

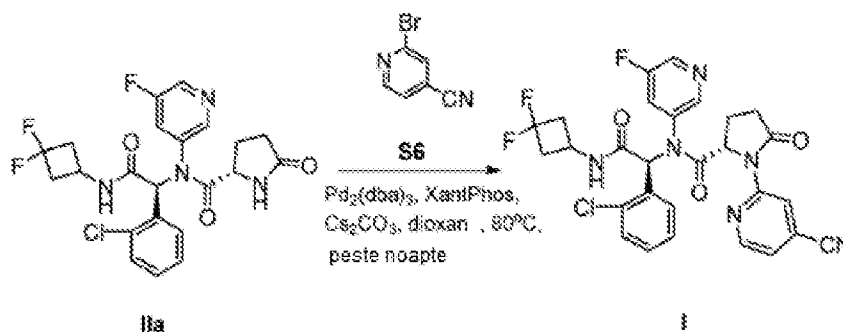
Schema 2:



La cristalizare dinamică poate fi obținut un solvat de etanol cristalin de tip A al Compusului Ila substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric poate fi izolat cu un exces diastereomeric de cel puțin aproximativ 90%, cel puțin aproximativ 91%, cel puțin 92%, cel puțin 93%, cel puțin 94%, cel puțin 95%, cel puțin 96%, cel puțin 97%, cel puțin 98%, sau cel puțin 99%.

Un solvat de etanol cristalin de tip A al Compusului Ila substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric poate fi transformat în Compus I în conformitate cu orice metodă cunoscută persoanelor de specialitate în domeniu. De exemplu, un solvat de etanol cristalin de tip A al Compusului Ila substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric poate fi transformat în Compus I în conformitate cu Schema 3. În Schema 3, o reacție Buchwald a Compusului Ila cu bromoisonicotinonitril conduce la obținere de Compus I.

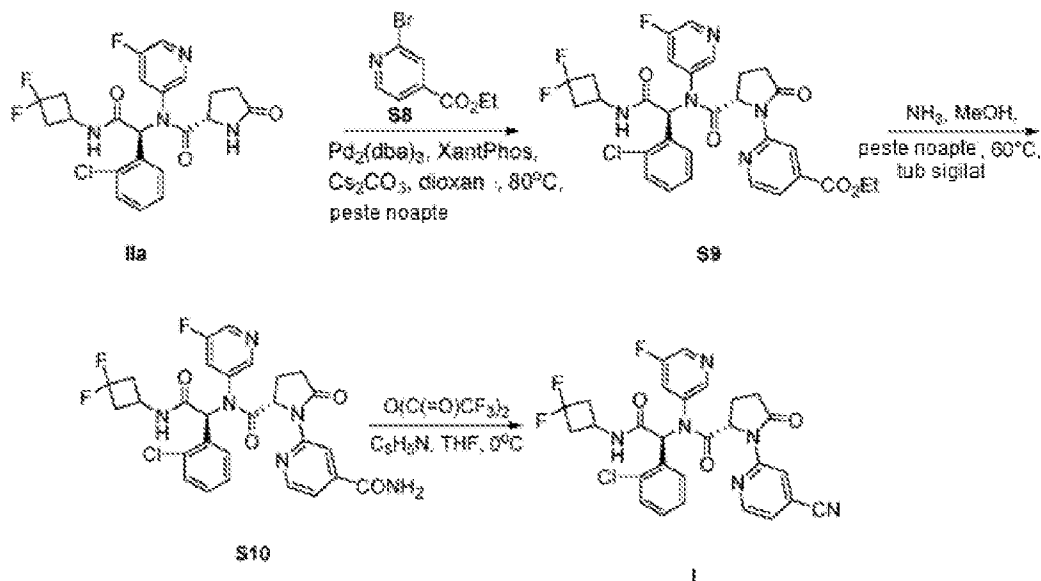
Schema 3:



În mod alternativ, un solvat de etanol cristalin de tip A al Compusului Ila substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric poate fi transformat în Compus I în conformitate cu Schema 4. În Schema 4, Compusul I este sintetizat prin reacția Compusului Ila cu 2-bromoisonicotinat de etil pentru a se obține intermediar S9. Reducerea intermediarului S9 în prezența NH_3 furnizează amidă S10. Amida

S10 reacționează apoi cu anhidridă trifluoracetică (TFAA) în prezența piridine și a unui solvent adecvat, pentru a obține Compus I. Solvenți adecvați includ THF.

Schema 4:



5 SECȚIUNE EXPERIMENTALĂ

Următoarele exemple sunt furnizate aici în scopuri ilustrative și nu constituie în niciun fel limitări pentru oricare dintre revendicări.

Abrevieri:

TBD: 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-enă.

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă

DBN: 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-enă.

EtOAc: acetat de etil.

IPAc: acetat de izopropil.

EtOH: etanol.

I-PROH: alcool izopropilic.

n-BuOH: n-butanol.

t-BuOH: t-butanol.

DCM: diclormetan.

THF: tetrahidrofuran.

2-MeTHF: 2-metil tetrahidrofuran.

DMF: dimetilformamidă.

DMSO: dimetil sulfoxid.

RT (sau rt): Temperatura camerei

Așa cum este utilizat aici, "LCAP", care reprezintă "procent de suprafață de cromatografie de lichid", înseamnă procentul din aria vârfului de compuși de interes în raport cu aria totală a vârfurilor.

Experimente HPLC au fost desfășurate utilizând un Agilent 1100 cu detector DAD cu Phenomenex Cellulose-4, 250x4,6 mm, coloană de 5 μm și hexan/etanol ca fază mobilă.

¹H RMN: Soluția ¹H RMN a fost colectată pe un spectrometru Bruker 400MHz RMN folosind DMSO-d₆.

Analiza termică DSC a fost efectuată pe un DSC TA Q2000 (de la TA Instruments). Probele au fost preparate în vase din aluminiu sertizate și au fost testate de la RT până la temperatura dorită, la o viteză de încălzire de 10 °C/min folosind N₂ ca gaz de purjare.

Analiza termică TGA a fost efectuată pe un TA Q5000 TGA (de asemenea, de la TA Instruments). Probele au fost preparate în vase din aluminiu sertizate și au fost testate de la RT până la temperatura dorită, la o viteză de încălzire de 10 °C/min cu modulare timp de 60 s folosind N₂ ca gaz de purjare.

Probe pentru difracție de raze X în pulbere au fost iluminate cu radiații Cu K α 1 (1,540598 Å) și Cu K α 2 (1,544426 Å) la un raport K α 1/K α 2 de 0,50, și datele XRPD au fost colectate de la 3 până la 40° 2 θ .

5 **Cristalizare dinamică a unui amestec care cuprinde compuși IIa și IIb**

Un amestec 53:47 de compuși cu Formula II (100 g, 89 A% prin HPLC, 185,0 mmoli) în etanol (300 mL) a fost combinat la 15°C cu 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec -5-enă (2,0 g, 14,4 mmoli) și ulterior a fost agitat la 14-17°C timp de 20 ore. La amestecul de reacție a fost adăugat prin picurare n-heptan (300 mL). După agitare suplimentară la 14-17°C timp de 1 oră, solidele au fost colectate prin filtrare. Turta de filtrare a fost spălată cu EtOH/n-heptan (200 ml, 1v/1v) sub 25°C și a fost uscată în vid la 50°C pentru a se obține Compus IIa sub forma unui solid alb, solvat etanol (58,5 g, puritate 99,4 A%, randament 65%) în raport >99,9:0,1 dintre compuși IIa și IIb.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,0-8,9 (bm, 2 H), 8,41 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,02 (bs, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,21 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,11 (td, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,38 (bs, 1H), 4,14 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,00 (bs, 1H), 3,05 până la 2,84 (m, 2 H), 2,7 până la 2,3 (m, 2H), 2,10 (ddd, J = 16,8, 9,5, 7,6 Hz, 1H), 2,03 până la 1,92 (m, 1H), 1,90 până la 1,70 (m, 2H). Etanol δ (4,34, t, J = 5,1 Hz, 1 H), 3,43 (dq, J = 6,9, 4,9 Hz, 2H), 1,04 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LC MS pentru Compusul IIa ESI(+) găsit [M+H]⁺ 481.

20 **Sinteza compusului I conform schemei 2**

Într-o variantă de realizare, un solvat de etanol cristalin al Compusului IIa substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric este transformat în Compus I. O astfel de transformare implică agitarea Compusului IIa (0,20 mmoli), 2-bromoisonicotinonitril (0,30 mmoli), Cs₂CO₃ (129 mg, 0,39 mmoli), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0,02 mmoli) și Xant-Phos (9,4 mg, 0,02 mmoli) în 1,4-dioxan (10 mL) sub N₂ la 80 °C peste noapte. După filtrare, filtratul este concentrat în vid și reziduul este purificat printr-o metodă standard pentru a se obține Compus I.

Sinteza compusului I conform schemei 3

În mod alternativ, conform Schemei 3, Compus IIa și 2-bromoisonicotinat de etil (compus S8) sunt combinate într-un solvent pentru a suferi o reacție Buchwald pentru a se obține Compus S9. Esterul etilic al compusului S9 poate fi redus pentru a forma amidă S10, care poate suferi o reacție de condensare suplimentară pentru a introduce gruparea funcțională nitril în compusul I.

Mai precis, un amestec de un solvat de etanol cristalin al Compusului IIa substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric (0,20 mmoli), 2-bromoisonicotinat (0,30 mmoli), Cs₂CO₃ (129 mg, 0,39 mmoli), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0,02 mmoli) și Xant-Phos (9,4 mg, 0,02 mmoli) în 1,4-dioxan (10 mL) este agitat sub N₂ la 80 °C peste noapte. După filtrare, filtratul este concentrat în vid și reziduul este purificat printr-o metodă standard pentru a se obține Compus S9. Un amestec de compus S9 (0,3 mmoli), NH₃ (0,4-1 mmoli) și MeOH este agitat peste noapte la 60°C, într-un tub etanș. După filtrare, filtratul este concentrat în vid și reziduul este purificat printr-o metodă standard pentru a se obține Compus S10. Un amestec de compus S10 (0,3 mmoli), piridină și TFAA este agitat în THF la 0°C peste noapte. Amestecul de reacție este concentrat în vid și reziduul este purificat printr-o metodă standard pentru a se obține Compus I.

Reacție chimică de epimerizare

Condițiile optime pentru cristalizarea dinamică ar implica, în general, o reacție de epimerizare rapidă cu degradare minimă a compușilor. Pentru un compus susceptibil de epimerizare, condițiile optime pentru realizarea epimerizării rapide cu degradare minimă depind în general de temperatura de reacție, de bază, de concentrația de bază și de solvent. Au fost efectuate numeroase experimente pentru a arăta că procesul de cristalizare dinamică din prezenta cerere ar îmbunătăți eficiența unei metode de fabricare la scară largă pentru prepararea compusului I.

Atunci când compusul IIa substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric a fost combinat cu TBD (0,1 echiv.) în 95% EtOH la temperatura camerei, raportul dintre compusul IIa și IIb s-a dovedit a fi la 87,5%/12,5% după 2 ore (intrarea 1). A fost observată, de asemenea, o anumită descompunere, așa cum este indicat de vârfuri suplimentare în spectrograma HPLC. După 24 de ore, raportul a fost încă de 87,1%/12,9%. Acest lucru a arătat că reacția de epimerizare a fost destul de rapidă (deși incompletă) cu o cantitate catalitică de TBD la temperatura camerei.

Reacția de epimerizare s-a dovedit a fi mai lentă cu DBN (0,1 echiv.) în EtOH cu doar 2,8% din Compus IIb observat după 2 ore la temperatura camerei (intrarea 2). Cu toate acestea, raportul dintre IIa și

Ilb a fost găsit a fi la 86,3%/13,7% după 24 de ore. Vârfurile de descompunere au fost observate, de asemenea, prin HPLC.

Atunci când Compusul Ila a fost combinat cu TBD (0,1 echiv.) într-un amestec de EtOAc/n-heptan (1/1), doar 4,2% de Ilb a fost observat după 4 ore la temperatura camerei, și cantitatea de Ilb nu a crescut după 24 ore (intrarea 3).

Cu toate acestea, atunci când Compusul Ila a fost combinat cu TBD într-un amestec de EtOAc/n-heptan (3/1), raportul dintre Ila și lib a fost de 85,1%/14,9% după 4 ore la temperatura camerei (intrarea 4), și raportul nu s-a schimbat prea mult după 24 de ore. Au fost observate mai puține produse de descompunere (comparativ cu reacția EtOH de mai sus).

Într-un alt experiment, intrarea 5, 20 g de compus Ila au fost combinate cu TBD (0,1 echiv.) în EtOAc (200 mL, 10V) la 40 °C timp de 5 ore. Raportul dintre Ila și Ilb a fost de 63,0%/37,0% și nu a fost observată nicio degradare. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la temperatura camerei și a fost spălat cu HCl apos, urmat de saramură. Stratul organic a fost uscat cu Na₂SO₄ anhidru, și a fost concentrat până la uscare pentru a se obține 20 g de un amestec de Ila/Ilb sub forma unui solid alb cu un raport observat de 63,6%/36,4%. Acest material a fost folosit pentru studii ulterioare de epimerizare.

Tabelul 1: Examinarea reacției de epimerizare cu compus Ila substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric

Intrare	Bază	Solvent	Temp	Raport Ila/Ilb
1	TBD (0,1 echiv.)	95% EtOH	RT	2 ore: 87,5/12,5
				24 ore: 87,1/12,9
2	DBN (0,1 echiv.)	EtOH	RT	2 ore: 97,2/2,8
				24 ore: 86,3/13,7
3	TBD (0,1 echiv.)	EtOAc/Heptan (1/1)	RT	4 ore: 95,8/4,2
				24 ore: 96,4/3,6
4	TBD (0,1 echiv.)	EtOAc/Heptan (3/1)	RT	4 ore: 85,1/14,9
				24 ore: 85,9/14,1
5	TBD (0,1 echiv.)	EtOAc (10V)	RT până la 40 °C	5 ore: 63,0/37,0

Un amestec care cuprinde compuși Ila și Ilb într-un raport respectiv de 15/85 (și cu 83,7% LCAP) a fost epimerizat în diverși solvenți și în prezența a 0,1 echiv. de TBD, DBU sau DBN în EtOAc sau IPAc (intrările 6-10), raportul Ila/Ilb a crescut la ~ 1/1 fără o creștere suplimentară chiar și după 24 de ore. Au fost observate cantități semnificative de descompunere, cu o reducere a purității chimice la 42-68% (de la 83,7%). Vezi intrările 6-10 din tabelul 2.

În comparație cu DBU și DBN, epimerizarea a fost mai rapidă cu TBD în IPAc, raportul Ila/Ilb a crescut la ~ 1/1 în ~ 2 ore (intrarea 8). Prin urmare, TBD a fost selectat ca bază pentru studii suplimentare.

Într-un amestec de EtOAc/EtOH (3/1 V/V) cu 0,1 echiv. TBD, raportul Ila/Ilb a crescut la ~1/1 în câteva ore la 10 °C (intrarea 11). Acest raport nu a crescut suplimentar după 20 de ore. Cu toate acestea, în comparație cu EtOAc sau IPAc ca solvent, descompunerea într-un amestec de EtOAc/EtOH (3/1 V/V) nu a crescut semnificativ peste noaptea la 10 °C (cu LCAP rămânând ~74% pe tot parcursul).

Epimerizarea a fost mărită la 20 g utilizând condițiile de intrare 12. După 3 ore la 10 °C, amestecul de reacție (Ila/Ilb ~ 49/51) a fost filtrat pentru a obține 4 g de Ila cu puritate chirală de 99,8% și puritate LCAP de 98,2 % (intrarea 12).

Atunci când un amestec de Ila și Ilb (cu raport Ila/Ilb ~ 49/51) a fost agitat în EtOH cu 0,1 echiv. TBD la 15 °C timp de 26 ore, un raport Ila/Ilb de solide a fost ~75/25 cu LCAP încă ~77% (intrarea 13).

Tabelul 2: Epimerizare cu diverse baze și solvenți (raportul inițial Ila/Ilb este 15/85)

Intrare	Solvent	Bază	Rezultate
6	EtOAc	DBU	2 ore: soluție, 27/73
			24 ore: soluție, 52/48, LCAP: 67,8%
7	EtOAc	DBN	2 ore: soluție, 30/70

Intrare	Solvent	Bază	Rezultate
			24 ore: soluție, 56/44, LCAP: 42,1%
8	IPAc	TBD	2 ore: soluție, 50/50
			24 ore: suspensie, 53/47, LCAP: 67,8%
9	IPAc	DBU	2 ore: soluție, 24/76
			24 ore: tulbure, 51/49, LCAP: 56,1%
10	IPAc	DBN	2 ore: soluție, 25/75
			24 ore: tulbure, 52/48, LCAP: 59,3%
11	EtOAc/ EtOH (3/1)	TBD	6 ore: soluție, 52/48, LCAP: 76,6%
			20 ore: suspensie, 55/45, LCAP: 74,3%
12	EtOAc/ EtOH (3/1)	TBD	2 ore: soluție, 47/53, LCAP: 77,1%
20 g			3 ore: suspensie, 49/51
			4 g izolat (randament 20%), 99,8%, LCAP: 98,2%
13	EtOH	TBD	2 ore: soluție, 46/54
			26 ore: soluție, 75/25, LCAP: 77,8%
Condiții de reacție: IIa/IIb brut (15/85, LCAP: 83,7%) (intrarea 6-10: 100 mg, intrarea 11 și 13: 1 g, intrarea 12: 20 g) au fost agitate cu 0,1 echiv. de baze în solvenți (2V) la RT (cu excepția intrării 11 și 12: 10 °C, intrarea 13: 15 °C).			

Optimizarea temperaturii pentru epimerizare în EtOH (raportul inițial IIa/IIb este 15/85)

Temperatura de reacție a fost optimizată suplimentar pentru reacția de epimerizare în EtOH. Cu 0,1 echiv. de TBD, epimerizarea a fost prea lentă la -5 °C și 5 °C în EtOH. Raportul IIa/IIb a crescut la ~50/50 de la 15/85 chiar și după ~24 ore (intrările 14-16). Doar 5,5 g de solid au fost obținute dintr-o prelucrare a 20 g.

Raportul IIa/IIb a crescut la 70/30 și 68/32 după 24 de ore la 10 °C și, respectiv, 12 °C (intrările 17 și 18). La 15 °C (intrările 19 și 20), în amestecul de reacție a fost observat după 24 de ore un raport IIa/IIb de 82/18 de la 15/85. După filtrare și uscare, au fost obținute 9,5 g de solid dintr-o prelucrare a 20 g. Puritatea chirală a fost de 99,9% și 98,4% LCAP. La 20 °C după 24 de ore, descompunerea a fost mai severă cu ~55% puritate LCAP pentru amestecul de reacție, deși raportul compus IIa/Compus IIb a crescut la 90/10 (intrarea 21). Aceste experimente au indicat că ~15 °C a fost o temperatură adecvată pentru o reacție de epimerizare în EtOH cu 0,1 echiv. TBD și, în aceste condiții, a putut fi obținut un solvat de etanol cristalin al compusului IIa substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric, cu un randament de ~32% pentru a doua recoltă.

Tabelul 3: Epimerizare cu TBD și EtOH

Intrare	Temperatură	IIa/IIb	LCAP
14	-5±2 °C	5 ore: 23/77	5 ore: 81,3%
		24 ore: 40/60	24 ore: 71,6%
15	5±2 °C	5 ore: 28/72	5 ore: 82,4%
		24 ore: 49/51	24 ore: 77,7%
16	5±2 °C	16 ore: 48/52	16 ore: 79,3%
		Solid (5,5 g): 99,6%	Solid: 99%
17	10±2 °C	24 ore: 70/30	24 ore: 77,8
18	12±2 °C	16 ore: 64/36	16 ore: 70,9%
		24 ore: 68/32	24 ore: N/A
19	15±2 °C	5 ore: 65/35	5 ore: 77,7%

Intrare	Temperatură	Ia/Iib	LCAP
		24 ore: 75/25	24 ore: 77,8%
20	15±2 °C	5 ore: 71/29	5 ore: 75,6%
		24 ore: 82/18	24 ore: 73,6%
		Solid (9,5 g): 99,9%	Solid: 98,4%
21	20±2 °C	24 ore: 90/10	24 ore: 54,8%
Condiții de reacție: Ia/Iib brut (15/85, LCAP: 83,7%; 2 g, cu excepția 16, 17 și 19: 20 g) a fost agitat cu 0,1 echiv. de TBD în EtOH (2V) la diverse temperaturi.			

Examinarea diverșilor solvenți pentru reacția de epimerizare:

Diverși solvenți au fost examinați pentru epimerizarea amestecului brut Ia/Iib obținut din soluția mamă din prima recoltă de Ia. Amestecul brut (LCAP: 83%, Ia/Iib chiral: 17%/83%) a fost agitat în acești solvenți în prezența TBD (0,1 echiv.) la 15 °C timp de 24 ore. Cu EtOH, a fost atins un raport mare de Ia/Iib de 90%/10% pentru amestecul de reacție (intrarea 22). Cu toate acestea, descompunerea lui Ia a fost severă, puritatea amestecului de reacție fiind determinată prin HPLC că este doar ~37%. Doar o ușoară descompunere (puritate 78% prin HPLC) a fost observată în EtOAc ca solvent, și raportul Ia/Iib a fost de 53%/47% (intrarea 23). Rezultate similare au fost obținute utilizând IPA ca solvent, și anume, 78% puritate prin HPLC și raport Ia/Iib de 49%/51% (intrarea 24).

Tabelul 4: Examinarea diverșilor solvenți pentru reacția de epimerizare cu TBD

Intrare	Solvent	LCAP	Ia/Iib
22	EtOH	37%	90/10
23	EtOAc	78%	53/47
24	<i>i</i> -PROH	78%	49/51
25	<i>n</i> -PROH	74%	1/1
26	<i>n</i> -BuOH	76%	1/1
27	<i>t</i> -BuOH	78%	47/52
28	2-MeTHF	68%	45/54
29	CH ₃ CN	56%	48/51
30	DCM	78%	40/60
31	THF	59%	45/54
32	DMF	62%	44/56
33	Acetonă	63%	46/54
34	DMSO	63%	43/56
Condiții de reacție: Ia/Iib (LCAP: 83%, Ia/Iib chiral: 17%/83%) (0,5 g, 1 echiv.) și TBD (15 mg, 0,1 echiv.) au fost agitate în diverși solvenți (2V) la 15 °C timp de 24 de ore.			

i-PrOH ca solvent pentru cristalizare dinamică (adică, cristalizare și epimerizare)

Diverși solvenți (EtOH, EtOAc, *i*-PROH, *n*-PROH, *n*-BuOH, *t*-BuOH, THF, 2-MeTHF, CH₃CN și acetonă) au fost examinați începând cu compusul Ia substanțial pur din punct de vedere chimic și diastereomeric și TBD (0,1 echiv.) la 15 °C timp de 2 ore, cu scopul de a optimiza reacția de epimerizare cu descompunere chimică minimă. Datele din tabelul următor sunt colectate din diverși solvenți. *i*-PrOH asigură o epimerizare bună cu descompunere chimică minimă după 2 ore, în care se obține un raport Ia/Iib de 57%/42% cu o puritate chimică de 91,8% (vezi intrarea 37).

Intrare	Solvent	LCAP	Ia/Iib
35	EtOH	60%	61%/38%
36	EtOAc	77%	1/1

Intrare	Solvent	LCAP	Ila/Ilb
37	<i>i</i> -PROH	91,8%	57%/42%
38	<i>n</i> -PROH	56,4%	58,5% /41,5%
39	<i>n</i> -BuOH	62,4%	51%/49%
40	<i>t</i> -BuOH	87,3%	55%/45%
41	THF	84%	54%/46%
42	2-MeTHF	75%	54%/45%
43	CH ₃ CN	82,6%	53%/47%
44	Acetonă	88,3%	55%/45%

Utilizarea TBD în EtOH/*n*-heptan pentru epimerizare

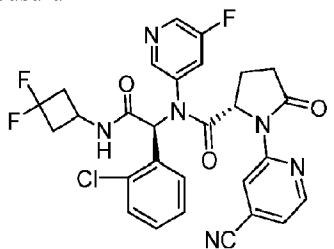
În intrările 45 și 46, un amestec de compuși Ila și Ilb a fost dizolvat în etanol în prezența TBD (0,07 sau 0,10 echiv). După agitarea amestecului de reacție pentru o perioadă specificată de timp, la soluție a fost adăugat *n*-heptan înainte de filtrarea solidului. Solvat de etanol cristalin al compusului Ila a fost colectat sub forma unui solid cu puritate chirală de 99+% și LCAP de 99+%.

Intrare	Solvent	TBD/Temp	Amestec Rxn	Solid	Soluție mamă
45	EtOH (3V) + Heptan (3V) înainte de filtrare	TBD: 0,07 echiv.	18 ore: 79/21	16,5 g (-randament 60%)	21/79
			LCAP: 82,6%		LCAP: 59,3%
		14~16 °C		99,79%	Solid brut 11 g,
				LCAP:	
46	EtOH (3V) + Heptan (3V) înainte de filtrare	TBD: 0,10 echiv.	5 ore: 76/24	17,5 g (-randament 63%)	Solid brut 9,5 g
			LCAP: 83,9%		
		13~17 °C	20 ore: 87/13	99,82%	31/69
			LCAP: 81,6%	LCAP:	LCAP: 46,9%
				99,19%	

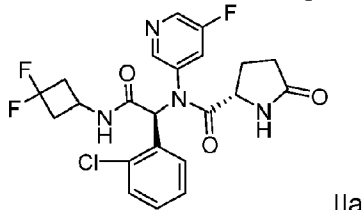
Deși aici a fost descris un număr de variante de realizare, sfera de întindere a acestei dezvoltări urmează să fie definită prin revendicările atașate, precum și prin variantele de realizare specifice care au fost incluse aici cu titlu de exemplu. Sfera de întindere a invenției și, prin urmare, a protecției este definită prin revendicările atașate. Dacă nu este definit altfel, tuturor termenilor tehnici și științifici utilizați aici li se acordă semnificația cunoscută în mod obișnuit unei persoane cu calificare obișnuită în domeniu.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

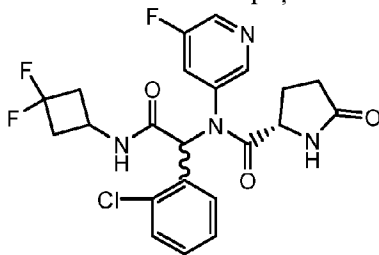
- JANETA POPOVICI-MULLER ET AL: "Discovery of AG-120 (Ivosidenib): A First-in-Class Mutant IDH1 Inhibitor for the Treatment of IDH1 Mutant Cancers", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 9, no. 4, 12 April 2018 (2018-04-12), pages 300-305, XP055630303, US ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/acsmmedchemlett.7b00421
- WO-A1-2019/104318
- WO-A1-2020/010058
- WO-A1-2020/127887
- US-A1- 2013 190 249

(57) Revendicări:**1. O metodă de preparare a compusului I**

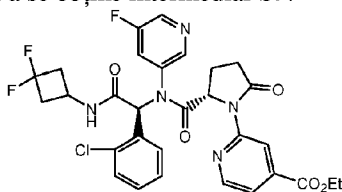
care cuprinde izolarea unui solvat de etanol cristalin al Compusului Ila



și transformarea solvatului de etanol al Compusului Ila în Compus I sau într-un solvat al acestuia.

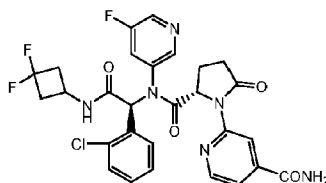
2. Metoda din revendicarea 1, în care izolarea solvatului de etanol cristalin al Compusului Ila cuprinde cristalizarea Compusului Ila dintr-un amestec de compuși cu Formula II**3. Metoda din revendicarea 1, în care transformarea solvatului de etanol cristalin al Compusului Ila cuprinde reacția Compusului Ila cu 2-halo-4-cianopiridină pentru a se obține Compus I.****4. Metoda din revendicarea 2, în care cristalizarea solvatului de etanol cristalin al Compusului Ila cuprinde suspendarea sau dizolvarea unui amestec diastereomeric de compuși cu Formula II într-un sistem de solvent etanolic, adăugarea unei baze și agitarea amestecului la între 0 și 25°C, și adăugarea a cel puțin unui solvent nepolar.****5. Metoda din revendicarea 4, în care baza este selectată din grupurile constând din 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-enă ("TBD"), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-enă ("DBN"), trietilamină, diizopropilamină, N,N-diizopropil etilamină, N-metilmorfolină, morfolină, N-metil-piperazină, piridină, butilamină, dibutilamină și 1,5-diazabicyclo (4.3.0) non-5-enă, sau un amestec al acestora.****6. Metoda din revendicarea 2, în care amestecul de compuși cu Formula II este obținut prin reacția 2-clorbenzaldehydei cu 5-fluorpiridin-3-amină în metanol, urmată de reacția produsului rezultat cu acid (S)-5-oxopirolidin-2-carboxilic și 1,1-difluor-3-izocianatociclobutan pentru a se obține un amestec de compuși cu Formula II.****7. Metoda din revendicarea 1, care cuprinde reacția solvatului de etanol cristalin al Compusului Ila cu 2-bromoisonicotinonitril, pentru a se obține Compus I.**

8. Metoda din revendicarea 1, care cuprinde reacția solvatului de etanol cristalin al compusului IIa cu 2-bromoisonicotinat de etil, pentru a se obține intermediar S9:



S9

9. Metoda din revendicarea 8, care cuprinde reducerea intermediarului S9 în prezența NH_3 pentru a se obține amidă S10:



S10

10. Metoda din revendicarea 9, care cuprinde amestecarea S10 cu anhidridă trifluoracetică (TFAA) în prezența piridinei, pentru a se obține Compus I.

11. Metoda din oricare dintre revendicările 1 sau 2, în care:

(a) solvatul cristalin de etanol al compusului IIa este **caracterizat printr-un** model de difracție de raze X în pulbere (XRPD) care cuprinde unu sau mai multe dintre următoarele vârfuri la 2θ : $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$ și $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$; sau

(b) solvatul cristalin de etanol al compusului IIa este **caracterizat printr-un** model de difracție de raze X în pulbere (XRPD) care cuprinde trei sau mai multe dintre următoarele vârfuri la 2θ : $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$ și $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

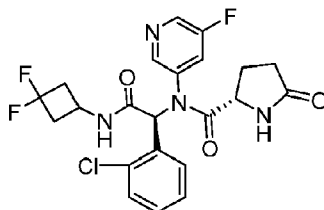
12. Metoda din oricare dintre revendicările 1 sau 2, în care:

(a) solvatul de etanol cristalin al compusului IIa are o puritate diastereomerică de cel puțin 90% și o puritate chimică de cel puțin 80%; sau

(b) solvatul de etanol cristalin al compusului IIa are o puritate diastereomerică între 90% și 99%; sau

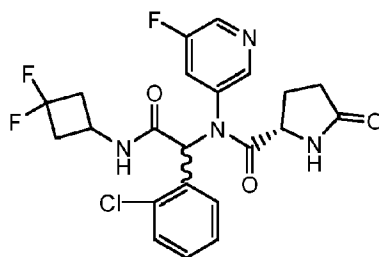
(c) solvatul de etanol cristalin al compusului IIa are o puritate chimică între 80% și 99%.

13. O metodă de preparare a unui solvat de etanol cristalin al compusului IIa:



IIa

care cuprinde suspendarea sau dizolvarea unui amestec de compuși cu formula II



II.

și a unei baze într-un sistem de solvent etanolic, prin adăugarea a cel puțin un solvent nepolar și prin izolarea unui solvat de etanol cristalin al Compusului IIa; opțional, în care baza este selectată din grupul constând din 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-enă ("TBD"), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-enă ("DBN"), trietilamină, diizopropilamină, N,N-diizopropil etilamină, N-metilmorfolină, morfolină, N-metil-piperazină, piridină, butilamină, dibutilamină și 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-enă, sau un amestec al acestora.

14. Metoda din revendicarea 13, în care:

(a) solvatul de etanol cristalin al compusului IIa are o puritate diastereomerică de cel puțin 90% și o puritate chimică de cel puțin 80%; și/sau

(b) solvatul de etanol cristalin al compusului IIa are o puritate diastereomerică între 90% și 99%.

15. Metodă din oricare dintre revendicările 13-14, în care

(a) solvatul cristalin de etanol al compusului IIa este **caracterizat printr-un** model de difracție de raze X în pulbere (XRPD), în care sunt prezente cel puțin 50% dintre cele mai intense vârfuri prezentate în tabelul de mai jos:

Unghi [$2\theta \pm 0,2^\circ$]	rel. Int [%]
7,2	6,81
8,6	7,29
12,2	6,28
13,1	10,58
13,4	1,27
14,4	9,30
15,3	0,75
16,4	3,01
16,7	7,13
17,2	1,22
17,5	1,51
19,4	23,66
19,8	9,22
21,5	5,00
21,8	18,57
22,2	1,39
23,3	4,15
23,8	2,22
24,5	2,93
25,2	100,00
26,3	5,32

Unghi [$^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}$]	rel. Int. [%]
27,0	2,04
27,8	2,13
28,1	2,19
28,5	1,41
29,0	5,85
29,8	0,93
30,7	1,97
31,6	0,64
32,3	1,21
32,6	1,30
33,2	1,96
34,7	0,62
35,3	1,44
36,5	0,55
37,0	0,61
37,5	0,51
39,1	0,48

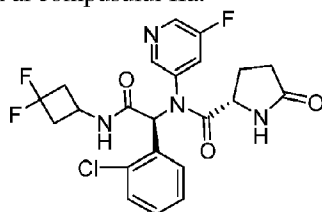
și/sau

(b) solvatul cristalin de etanol al compusului IIa este **caracterizat printr-un** model de difracție de raze X în pulbere (XRPD) care cuprinde unu sau mai multe dintre următoarele vârfuri la 2θ : $7,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $8,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ și $25,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; și/sau

(c) solvatul cristalin de etanol al compusului IIa este **caracterizat printr-un** model de difracție de raze X în pulbere (XRPD) care cuprinde trei sau mai multe dintre următoarele vârfuri la 2θ : $7,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $8,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ și $25,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; și/sau

(d) în care solvatul de etanol cristalin al compusului IIa are o puritate chimică între 80% și 99%.

16. Un solvat de etanol cristalin al compusului IIa:



IIa.

17. Solvatul de etanol cristalin din revendicarea 16, în care:

(a) solvatul cristalin de etanol al compusului IIa este **caracterizat printr-un** model de difracție de raze X în pulbere (XRPD) în care sunt prezente cel puțin 50% dintre cele mai intense vârfuri prezentate în tabelul de mai jos:

Unghi [$^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}$]	rel. Int. [%]
7,2	6,81
8,6	7,29
12,2	6,28
13,1	10,58
13,4	1,27

Unghi [$^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}$]	rel. Int. [%]
14,4	9,30
15,3	0,75
16,4	3,01
16,7	7,13
17,2	1,22
17,5	1,51
19,4	23,66
19,8	9,22
21,5	5,00
21,8	18,57
22,2	1,39
23,3	4,15
23,8	2,22
24,5	2,93
25,2	100,00
26,3	5,32
27,0	2,04
27,8	2,13
28,1	2,19
28,5	1,41
29,0	5,85
29,8	0,93
30,7	1,97
31,6	0,64
32,3	1,21
32,6	1,30
33,2	1,96
34,7	0,62
35,3	1,44
36,5	0,55
37,0	0,61
37,5	0,51
39,1	0,48

sau

(b) solvatul cristalin de etanol al compusului IIa este **caracterizat printr-un** model de difracție de raze X în pulbere (XRPD) care cuprinde unu sau mai multe dintre următoarele vârfuri la 2θ : $7,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $8,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ și $25,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; sau

(c) solvatul cristalin de etanol al compusului IIa este **caracterizat printr-un** model de difracție de raze X în pulbere (XRPD) care cuprinde trei sau mai multe dintre următoarele vârfuri la 2θ : $7,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $8,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ și $25,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

- 18.** Solvat de etanol cristalin din revendicarea 16, în care:
- (a) solvatul de etanol cristalin are o puritate diastereomerică cuprinsă între 90% și 99%; sau
 - (b) solvatul de etanol cristalin are o puritate diastereomerică de cel puțin 99%; sau
 - (c) solvatul de etanol cristalin are o puritate diastereomerică de cel puțin 90% și o puritate chimică de cel puțin 80%; sau
 - (d) solvatul de etanol cristalin are o puritate chimică cuprinsă între 80% și 99%.

Figura 1

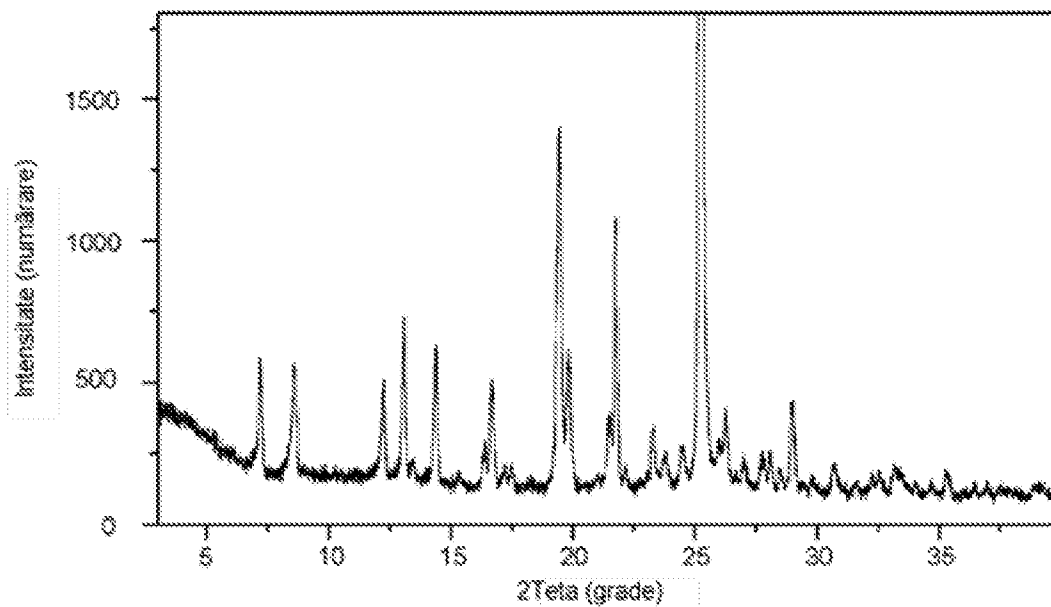


Figura 2

