

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192389 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.21

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.03.28

(54) НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФИЛГОТИНИБА И ЕГО ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(31) 201921012919

(32) 2019.03.30

(33) IN

(86) PCT/IB2020/052977

(87) WO 2020/201975 2020.10.08

(88) 2020.12.03

(71) Заявитель:

ЮНИКЕМ ЛАБОРАТОРИС
ЛИМИТЕД (IN)

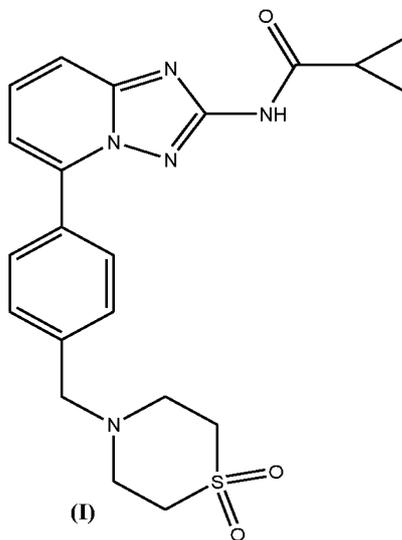
(72) Изобретатель:

Сате Дхананджай Г., Дас Ариджит,
Патель Бхавеш, Кширсагар Экнат,
Патил Дипак, Матале Ашок (IN)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новому способу получения филготиниба или его фармацевтически приемлемой соли и его промежуточных соединений, позволяющему избежать использования реакции сочетания Сузуки.



A1

202192389

202192389

A1

НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФИЛГОТИНИБА И ЕГО ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

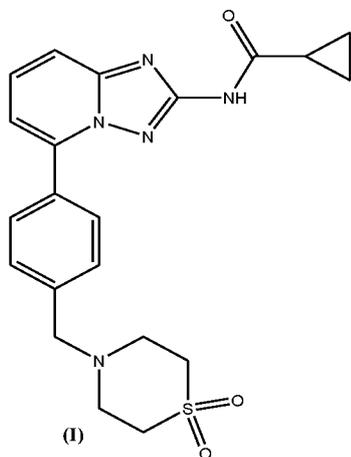
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к новому способу получения филготиниба или его солей и его промежуточных соединений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Филготиниб - это высокоселективный ингибитор JAK1, открытый и разработанный компанией Galapagos для лечения ревматоидного артрита, болезни Крона и язвенного колита (UC).

Химически филготиниб представляет собой {5-[4-(1,1-диоксо-1-тиоморфолин-4-илметил)фенил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил}амид циклопропанкарбоновой кислоты или N-[5-[4-[(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)метил]фенил]-[1,2,4]-триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид формулы (I).

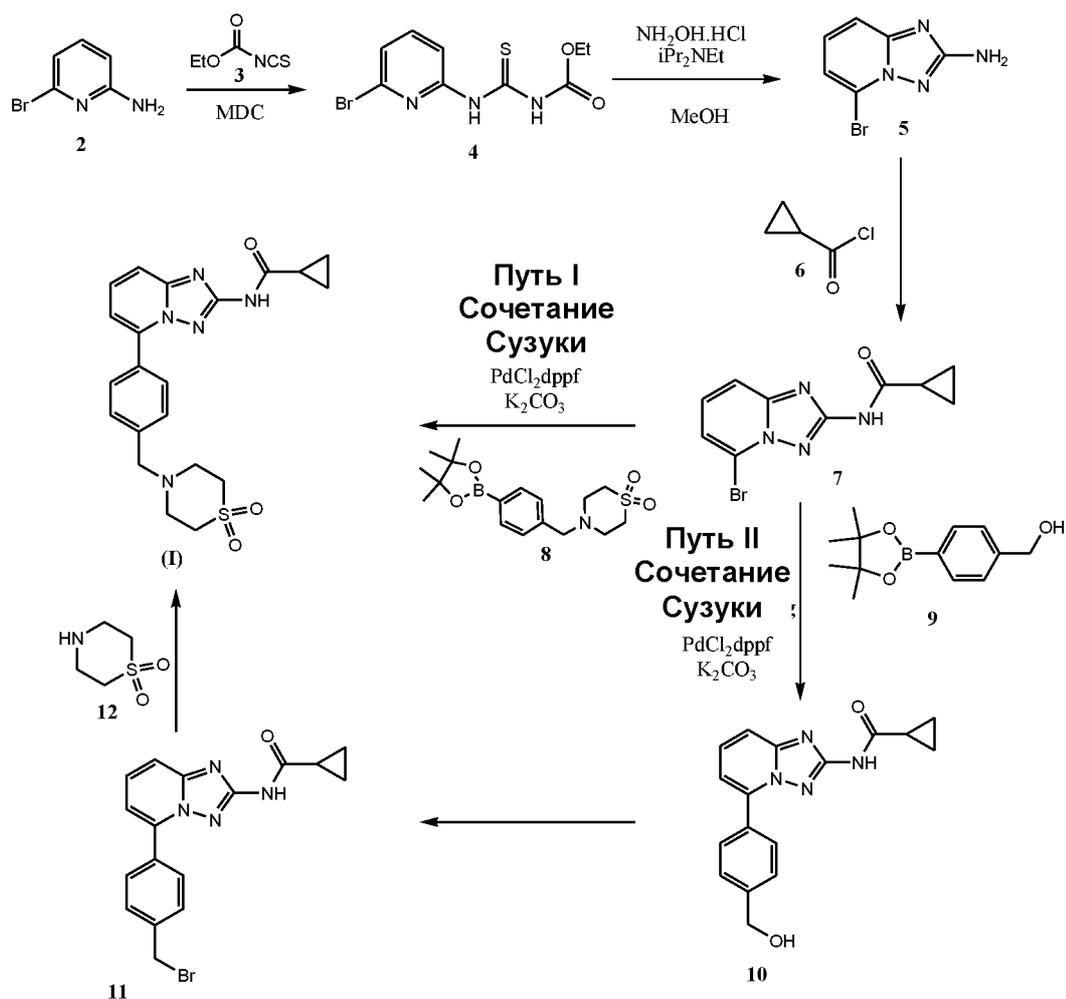


Филготиниб и способ его получения раскрыты в US 8088764. Данный способ включает несколько путей получения Филготиниба, а именно:

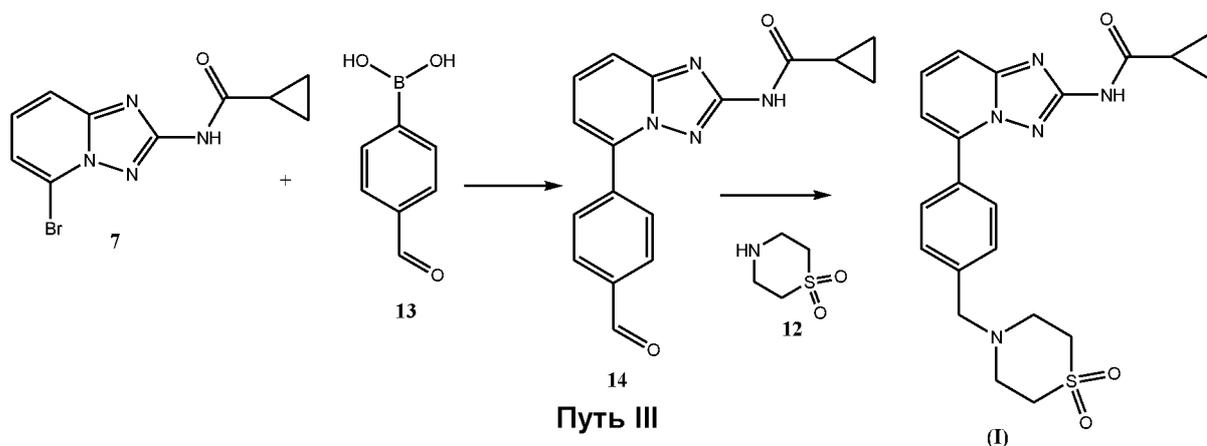
Путь I. Конденсация соединения 2 с соединением 3 с последующей циклизацией с использованием гидрохлорида гидроксилamina, а затем амидирование с помощью соединения 6 с получением соединения 7. Соединение

филиготиноба формулы (I) получают сочетанием Сузуки соединения 7 с соединением 8 в присутствии PdCl_2dppf и K_2CO_3 .

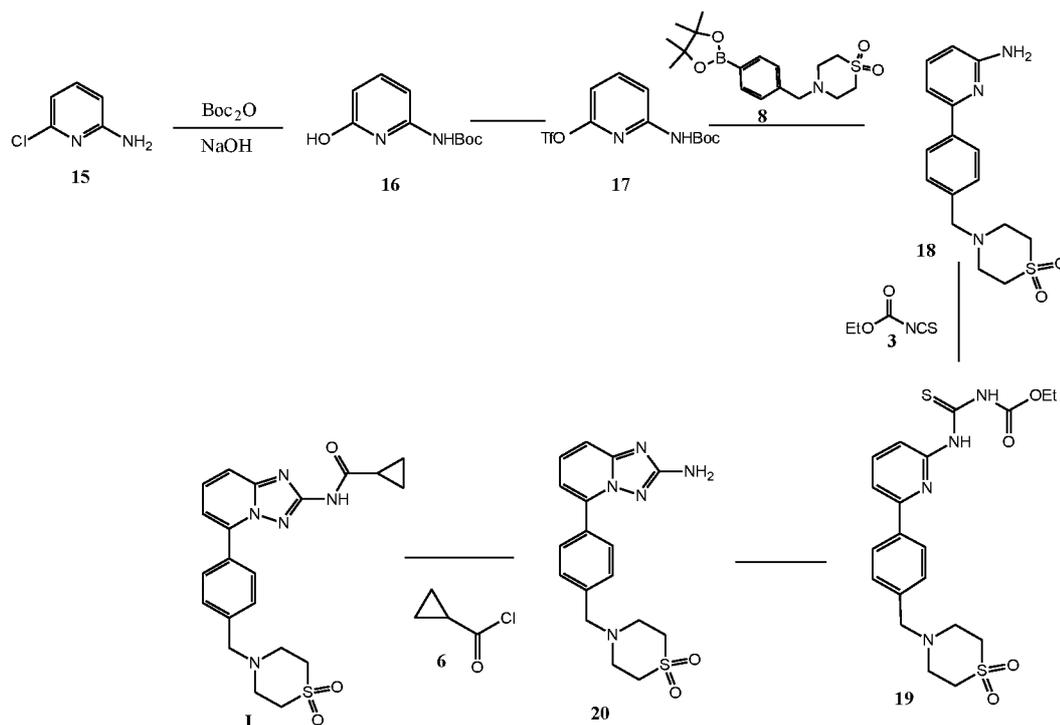
Путь II: Соединение 10 получают сочетанием Сузуки соединения 7 с соединением 9 в присутствии PdCl_2dppf и K_2CO_3 с последующим бромированием полученного соединения 10 с получением соединения 11, которое конденсируют с соединением 12 с получением соединения филиготиноба формулы (I).



Путь III: соединение 14, содержащее альдегидную группу, получают путем сочетания Сузуки замещенной фенилборной кислоты 13 с соединением 7 в присутствии PdCl_2dppf ; Полученное соединение 14 обрабатывают тиоморфолин-1,1-диоксидом 12 в присутствии $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ и $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ с получением соединения филиготиноба формулы (I).



В CN 104987333В раскрыт другой путь получения филготиниба, в котором соединение 15 обрабатывают ди-трет-бутилкарбонатом с получением ди-трет-бутилкарбаматного соединения, последующий гидролиз которого приводит к соединению 16, которое затем обрабатывают ангидридом трифторметансульфоновой кислоты с получением соединения 17. Соединение 18 получают сочетанием Сузуки соединения 17 с соединением 8 в присутствии $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ с последующим снятием защитной группы с получением соединения 18; которое затем подвергают взаимодействию с соединением 3 с получением соединения 19, последующая циклизация которого в присутствии гидрохлорида гидроксилamina приводит к соединению 20. Амидирование соединения 20 проводят циклопропанкарбонилхлоридом 6 с получением соединения филготиниба формулы (I).



В документах уровня техники, таких как (US 8088764, 104987333B), раскрыта реакция сочетания Сузуки, которая включает использование борорганических соединений и PdCl_2dppf в качестве катализатора, кроме того, в US 8088764 также раскрыто восстановительное алкилирование с использованием $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ и $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ при получении филготиниба.

Катализаторы, используемые в приведенных выше документах уровня техники, очень дороги и их трудно регенерировать для повторного использования. Эти способы считают сложными, неэкономичными и трудоемкими, поэтому они не подходят для промышленного производства.

Следовательно, существует необходимость в эффективном способе получения филготиниба, который позволяет избежать использования реакции сочетания Сузуки, восстановительного алкилирования и улучшает экономические показатели за счет использования менее дорогих реагентов, а также является более продуктивным.

В настоящем изобретении используют менее опасные, а также экологически более безопасные реагенты, имеющие более низкую стоимость, при этом способ является более простым, обеспечивает продукт с большей чистотой и лучший выход продукта.

ЗАДАЧА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Чтобы преодолеть недостатки предшествующего уровня техники, настоящее изобретение относится к эффективному способу получения соединения филготиниба формулы (I) или его солей, который подходит для промышленного производства.

Еще одна задача изобретения состоит в том, чтобы предоставить новый способ получения филготиниба, его солей и его промежуточных соединений, который позволяет избежать использования реакции сочетания Сузуки.

Еще одна задача изобретения состоит в том, чтобы предоставить новые промежуточные соединения для получения филготиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новому способу получения соединения филготиниба формулы (I) или его солей, включающему следующие стадии:

a) конденсацию соединения формулы (II) или его соли с соединением формулы (III) с получением соединения формулы (IV); где R представляет собой C₁-C₄ алкильную группу;

b) циклизацию соединения формулы (IV) с использованием гидроксилamina или кислотно-аддитивной соли гидроксилamina с получением соединения формулы (V);

c) амидирование соединения формулы (V) циклопропанкарбонилхлоридом с получением соединения формулы (VI);

d) обработку соединения формулы (V) галогенирующим агентом с получением соединения формулы (VI);

e) конденсацию соединения формулы (VI) с тиоморфолин-1,1-диоксидом с получением соединения формулы (I);

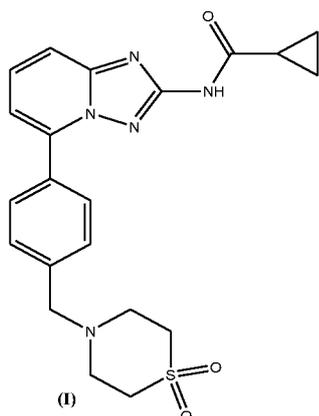
f) необязательно превращение соединения формулы (I) в его соль.

Еще одна задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить новый способ получения промежуточных соединений, пригодных для получения филготиниба или его солей.

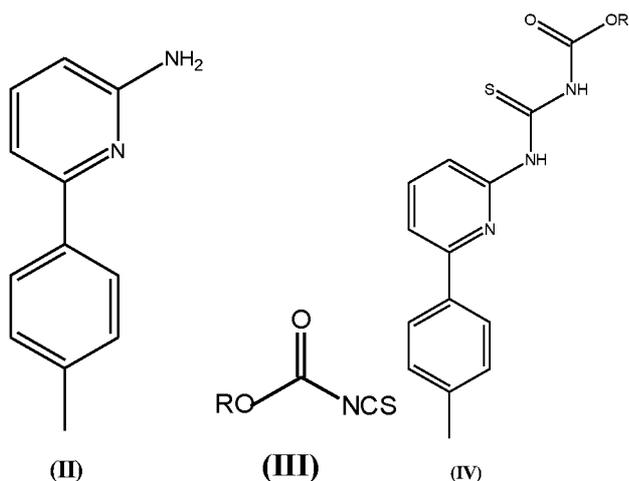
Еще одна задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить новые промежуточные соединения формулы (IV), (V) или их соли.

Еще одна задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить новый способ получения промежуточных соединений формулы (IV), (V) или их солей, пригодных для получения филготиниба или его солей.

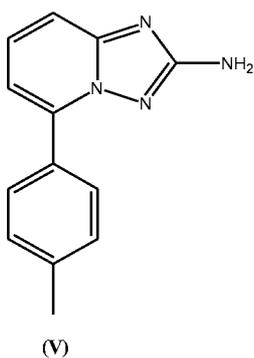
По одному аспекту настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, включающему следующие стадии:



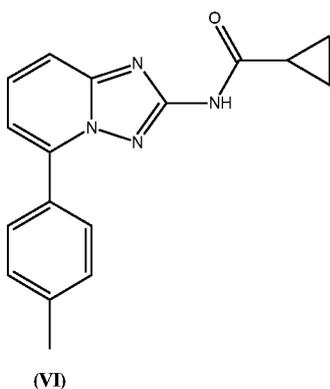
а) конденсацию соединения формулы (II) или его соли с соединением формулы (III) в органическом растворителе с получением соединения формулы (IV); где R представляет собой C₁-C₄ алкил;



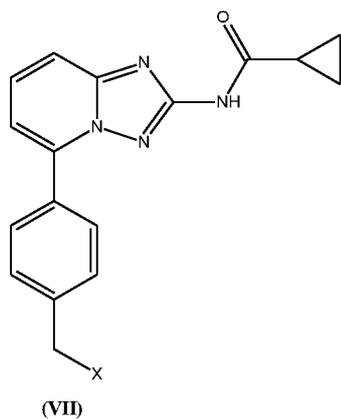
b) циклизацию соединения формулы (IV) с использованием гидроксиламина или кислотнo-аддитивной соли гидроксиламина в присутствии растворителя и основания с получением соединения формулы (V) или его соли;



c) приведение во взаимодействие соединения формулы (V) с циклопропанкарбонилхлоридом в присутствии растворителя и основания с получением соединения формулы (VI);



d) обработку соединения формулы (VI) галогенирующим агентом в присутствии растворителя с получением соединения формулы (VII);

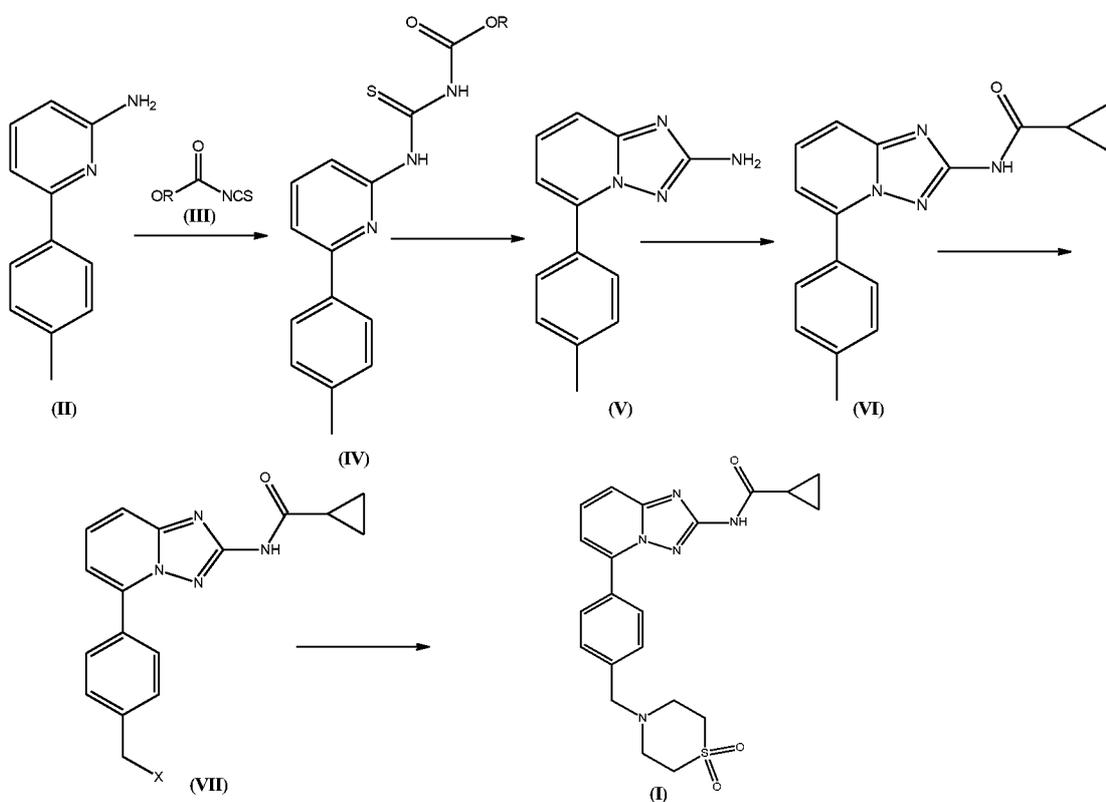


где X представляет собой Cl, Br, I или F;

d) конденсацию соединения формулы (VII) с тиоморфолин-1,1-диоксидом в присутствии органического растворителя с получением соединения формулы (I); и

f) необязательно превращение соединения формулы (I) в его фармацевтически приемлемую соль.

По другому аспекту настоящего изобретения вышеупомянутый способ показан на следующей общей схеме.



ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ниже приведено подробное описание вариантов реализации настоящего изобретения. Варианты реализации приведены настолько подробно, чтобы ясно передать суть настоящего изобретения. Однако множество предлагаемых деталей не предназначено для ограничения ожидаемых вариаций вариантов реализаций; напротив, целью является охват всех модификаций, эквивалентов и альтернатив, подпадающих под сущность и объем настоящего изобретения, как определено прилагаемой формулой изобретения.

Все публикации в данном документе включены посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка были конкретно и индивидуально указаны для включения посредством ссылки. Если определение или использование термина во включенной ссылке несовместимо или противоречит определению этого термина, приведенному в данном документе, то применяют определение этого термина, приведенное в данном документе, а определение этого термина в ссылке не применяют.

Ссылка в данном описании на «один вариант реализации» или «вариант реализации» означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с данным вариантом реализации, включены по меньшей мере в один вариант реализации. Таким образом, появление фраз «в одном варианте реализации» или «в варианте реализации» в различных местах в этом описании не обязательно относится к одному и тому же варианту реализации. Кроме того, конкретные особенности, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или нескольких вариантах реализации.

В некоторых вариантах реализации числа, выражающие количества ингредиентов и свойства, такие как концентрация, условия реакции и так далее, используемые для описания и утверждения определенных вариантов реализации настоящего изобретения, следует понимать как измененные в некоторых случаях термином «примерно». Соответственно, в некоторых вариантах реализации числовые параметры, изложенные в письменном описании и прилагаемой формуле изобретения, являются приблизительными и могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые должны быть получены с помощью конкретного

варианта реализации. В некоторых вариантах реализации числовые параметры следует толковать в свете количества сообщаемых значащих цифр и с применением обычных методов округления. Несмотря на то, что числовые диапазоны и параметры, определяющие широкий объем некоторых вариантов реализации изобретения, являются приблизительными, числовые значения, изложенные в конкретных примерах, приводят настолько точно, насколько это практически возможно. Числовые значения, представленные в некоторых вариантах реализации изобретения, могут содержать определенные ошибки, обязательно возникающие как стандартное отклонение, проявляющееся при соответствующих испытательных измерениях.

В данном описании и во всей нижеследующей формуле изобретения значения единственного числа включают множественное число, если контекст явно не диктует иное. Кроме того, в данном описании, предлог «в» включает предлоги «в» и «на», если контекст явно не диктует иное.

Если контекст не требует иного, во всем нижеследующем описании слово «включать» и его вариации, такие как «включает» и «включающий», следует толковать в открытом, включающем смысле, то есть как «включая, но не ограничиваясь».

Перечисление диапазонов значений в данном документе просто предназначено для использования в качестве сокращенного способа создания индивидуальной ссылки на каждое отдельное значение, попадающее в этот диапазон. Если в данном документе не указано иное, каждое отдельное значение является включенным в данное описание, как если бы оно было отдельно изложено в данном документе.

Все способы, описанные в данном документе, можно выполнять в любом подходящем порядке, если не указано иное или иным образом явно не противоречит контексту. Использование любых примеров или вводного слова перед примером (например, «такой как»), представленных в отношении определенных вариантов реализации в данном документе, предназначено просто для лучшего освещения изобретения и не налагает ограничения на объем заявленного изобретения. Никакие формулировки в описании не следует

истолковывать как указывающие на какой-либо незаявленный элемент, существенный для практического применения изобретения.

Группирование альтернативных элементов или вариантов реализации изобретения, раскрытых в данном документе, не следует рассматривать как ограничения. На каждого члена группы можно ссылаться и заявлять индивидуально или на любую комбинацию с другими членами группы или другими элементами, приведенными в данном документе. Один или несколько членов группы могут быть включены в группу или исключены из нее по причинам удобства и/или патентоспособности. Когда происходит какое-либо такое включение или исключение, считают, что описание содержит группу в том виде, в котором она стала после изменения, таким образом, выполняя написанное.

Нижеследующее описание и описанные здесь варианты реализации представлены в качестве иллюстрации примера или примеров конкретных вариантов реализации принципов и аспектов настоящего изобретения. Эти примеры представлены с целью объяснения, а не ограничения этих принципов и настоящего изобретения.

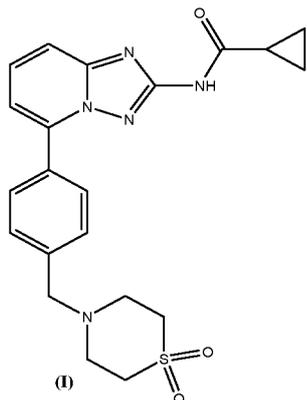
Также следует понимать, что настоящее изобретение может быть реализовано множеством способов, в том числе в виде системы, способа или устройства. В этом описании эти реализации или любая другая форма, которую может принять изобретение, можно называть способами. В общем, порядок стадий в раскрытых способах может быть изменен в пределах объема данного изобретения.

Заголовки и реферат изобретения, представленные в данном документе, предназначены только для удобства и не интерпретируют объем или значение вариантов реализации.

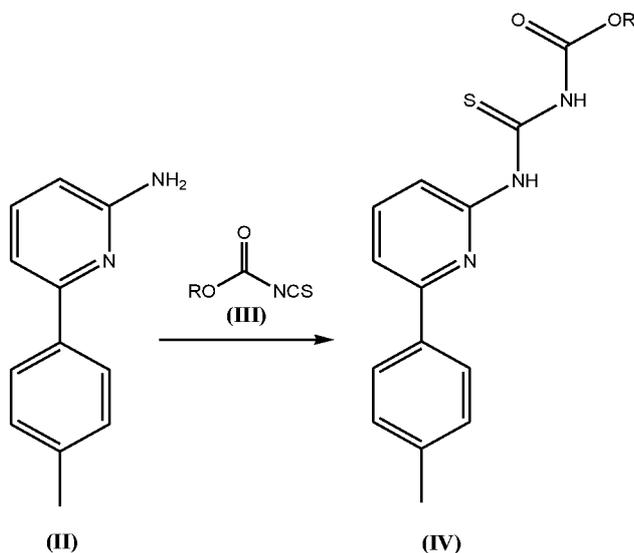
В нижеследующем обсуждении представлено множество иллюстративных вариантов реализации изобретения. Хотя каждый вариант реализации представляет собой единственную комбинацию элементов изобретения, считают, что предмет изобретения включает все возможные комбинации раскрытых элементов. Таким образом, если один вариант реализации включает элементы А, В и С, а второй вариант реализации включает элементы В и D, то считают, что

предмет изобретения также включает другие оставшиеся комбинации А, В, С или D, даже если они явно не раскрыты.

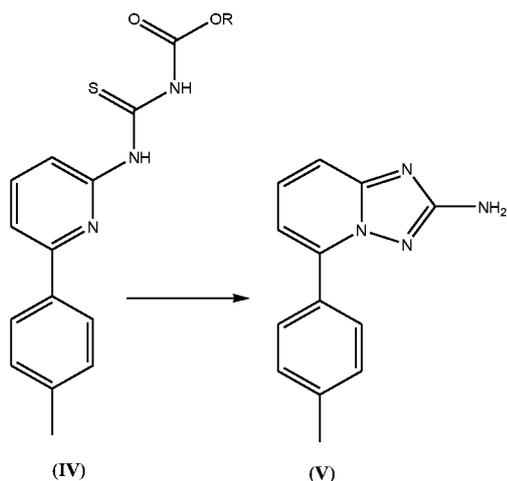
В одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к способу получения соединения филготиниба формулы (I) или его солей, включающему следующие стадии:



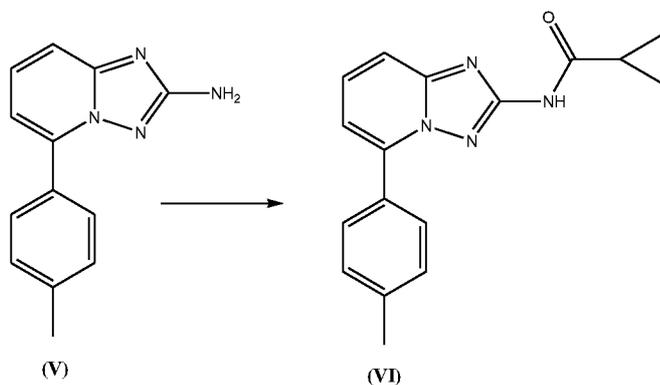
а) конденсацию соединения формулы (II) или его соли с соединением формулы (III) с получением соединения формулы (IV); где R представляет собой C₁-C₄ алкильную группу;



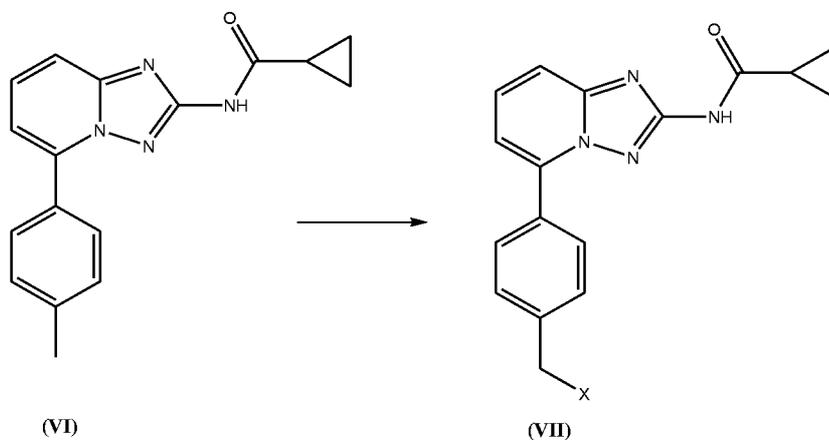
б) циклизацию соединения формулы (IV) с использованием гидроксиламина или кислотнo-аддитивной соли гидроксиламина с получением соединения формулы (V);



с) амидирование соединения формулы (V) циклопропанкарбонилхлоридом с получением соединения формулы (VI);

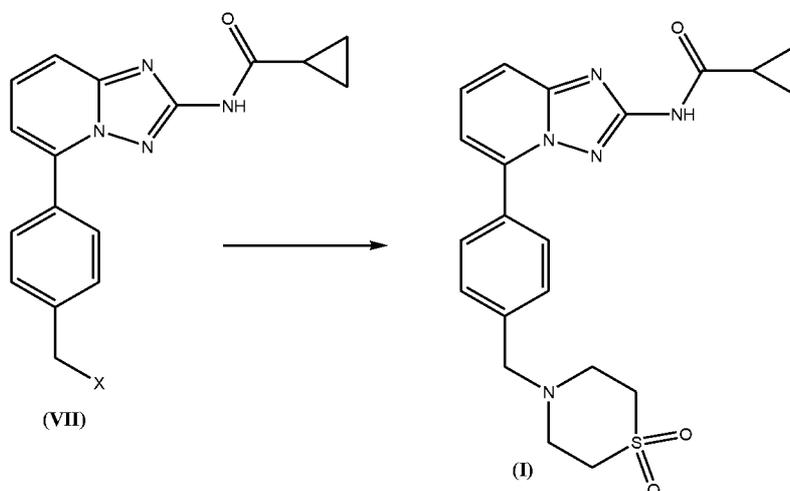


d) обработку соединения формулы (VI) галогенирующим агентом с получением соединения формулы (VII);



где X представляет собой Cl, Br, I или F.

е) конденсацию соединения формулы (VII) с тиоморфолин-1,1-диоксидом с получением соединения формулы (I);



f) необязательно превращение соединения формулы (I) в его соль.

Стадия (а): Конденсацию на стадии (а) выполняют в присутствии органического растворителя, такого как метиленхлорид, этиленхлорид, ТГФ, диизопропиловый эфир, или их смеси (смесей). Реакцию проводят от примерно 15 минут до примерно 2 часов при температуре окружающей среды.

Пример кислых солей соединения формулы (II) включает гидрохлорид, гидробромид, оксалат, фумарат, тартарат и сульфат.

Термин С₁-С₄-алкильная группа, используемый в определении «R» для соединения формулы (II), включает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и трет-бутил.

Выделение соединения формулы (IV) или его соли можно проводить любым способом, известным в данной области техники, таким как охлаждение, фильтрация, центрифугирование, промывка, сушка, а также их сочетанием.

Стадия (b): Циклизацию на стадии (b) выполняют в присутствии спиртового растворителя и основания при температуре кипения в течение примерно от 1 до 5 часов.

Примеры спиртовых растворителей включают, но не ограничиваются ими, метанол, этанол, пропанол или их смесь (смеси).

Основание, используемое на стадии циклизации, включает N,N-диизопропилэтиламин, N,N-диизопропиламин.

Используемые в данном документе кислотно-аддитивные соли гидроксиламина относятся к солям присоединения кислот к гидроксиламину. Примеры включают, но не ограничиваются ими, гидрохлорид гидроксиламина, сульфат гидроксиламина, фосфат гидроксиламина и нитрат гидроксиламина.

Выделение соединения формулы (V) или его соли можно проводить любым способом, известным в данной области техники, таким как охлаждение, фильтрация, центрифугирование, промывка, сушка, а также их сочетанием.

Стадия (с): амидирование на стадии (с) выполняют в присутствии растворителя, такого как метилхлорид, этиленхлорид, ТГФ, диизопропиловый эфир, или их смеси (смесей).

Основание, используемое для амидирования, выбирают из N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), триэтиламина (TEA), N,N-диизопропиламина.

Выделение соединения формулы (VI) или его соли можно проводить любым способом, известным в данной области техники, таким как охлаждение, фильтрация, центрифугирование, промывка, сушка, а также их сочетанием.

Стадия (d): галогенирование на стадии (d) проводят в присутствии растворителя, такого как монохлорбензол, толуол, ацетонитрил, этиленхлорид, CCl₄, или их смеси (смесей).

Соединение формулы (VI) галогенируют с использованием бромлирующего агента, такого как трибромид пиридиния, дихлорбромат пиридиния, 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (DBDMH), тетрабромциклогексадиенон, N-бромсукцинимид (NBS), тетраоктиламмонийбромид (TOABr).

Соединение формулы (VI) галогенируют с использованием хлорирующего агента, такого как тионилхлорид, метансульфонилхлорид, трихлорметансульфонилхлорид, трет-бутилгипохлорит, дихлорметилметилловый эфир, метоксиацетилхлорид, оксалилхлорид, цианурохлорид, N-хлорсукцинимид, N-хлорфталимид, 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин, дихлоризоцианурат натрия,

трихлоризоциануровая кислота, хлорамин Б гидрат, дихлорамин Б, дихлорамин Т, бензилтриметиламмонийтетрахлориодат, триметилсилилхлорид.

Соединение формулы (VI) галогенируют с использованием йодирующего агента, такого как йод, йодистоводородная кислота, четырёхйодистый углерод, 1-хлор-2-йодэтан, N,N-диметил-N-(метилсульфанилметил)аммоний йодид, N-йодсукцинимид, N-йодсахарин, 1,3-дийод-5,5-диметилгидантоин, комплекс монохлорида йода с пиридином, дихлоройодат тетраметиламмония, дихлоройодат бензилтриметиламмония, тетрафторборат бис(пиридин) иодония, гексафторфосфат бис(2,4,6-триметилпиридин) иодония, триметилсилилйодид.

Соединение формулы (VI) галогенируют с использованием фторирующего агента, такого как гидрофторид фторида калия, тетраметиламмонийфторид тетрагидрат, тетрабутиламмонийфторид гидрат, тетрабутиламмонийфторид, триэтиламинтригидрофторид, реагент DMPU-HF, тетраэтиламмонийфторид тригидрофторид, тетрабутиламмонийфторид гидрофторид, п-толуолсульфонат 2-фтор-1-метилпиридиния, диэтиламиносеры трифторид (DAST), бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид, реагент Ишикавы (Ishikawa), пиридинсульфонилхлорид (PyFluor), пиримидин-2-сульфонилфторид, тетрабутиламмонийдифтортрифенилсиликат, тетрабутиламмонийдифтортрифенилстаннат, 1-фторпиридинийтрифторметансульфонат, 1-фторпиридинийтетрафторборат, 1-фтор-2,4,6-триметилпиридинийтетрафторборат, 1-фтор-2,6-дихлорпиридинийтетрафторборат, 1,1'-дифтор-2,2'-бипиридий-бис(тетрафторборат), N-фторбензолсульфонимид, 1-фтор-3,3-диметил-1,2-бензиодоксол.

Реакцию галогенирования дополнительно проводят в присутствии радикального инициатора, выбранного из AIBN [2,2'-азо-бис-(2-метилпропионитрил)], BPO [пероксид бензоила].

Выделение соединения формулы (VII) или его соли можно проводить любым способом, известным в данной области техники, таким как охлаждение, фильтрация, центрифугирование, промывка, сушка, а также их сочетанием.

Стадия (е): реакцию конденсации соединения формулы (VII) и тиоморфолин-1,1-диоксида проводят в присутствии органического растворителя при комнатной температуре в течение 20-48 часов с получением соединения формулы (I), которое необязательно превращают в его соль.

Органический растворитель выбирают из растворителя, такого как метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол, трет-бутанол, н-бутанол, или их смеси (смесей).

Свободное основание соединения формулы (I) необязательно выделяют из органического растворителя, такого как метанол, этилацетат, ацетон, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, трет-бутанол, н-бутанол, вода, или их смеси (смесей).

Соединение формулы (I) необязательно превращают в его фармацевтически приемлемую соль в присутствии растворителя, такого как MDC, ацетонитрил, 2-метил-ТГФ, изопропоксиэтанол, 2-бутоксидэтанол, изобутиловый спирт, трет-бутилацетат, или их смеси (смесей) при комнатной температуре.

Термин «соль» или «фармацевтически приемлемая соль» в отношении соединения формулы (I), (IV) или (V) относится к соли соединения формулы (I), (IV) или (V), которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает желаемой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие нетоксичные соли могут быть солями присоединения неорганических или органических кислот и солями присоединения оснований. В частности, такие соли включают: (1) соли присоединения, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричневая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-

хлорбензолсульфоная кислота, 2-нафталинсульфоная кислота, 4-толуолсульфоная кислота, камфорсульфоная кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и тому подобное; или (2) соли, образованные, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо заменен ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла либо ионом алюминия; или когда кислотный протон координирует с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и тому подобное. Соли дополнительно включают, приведенные только в качестве примера, следующее: натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и тому подобное; и когда соединение содержит основную функциональную группу, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и тому подобное.

Еще один вариант реализации настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы (IV), включающему конденсацию соединения формулы (II) или его соли с соединением формулы (III) с получением соединения формулы (IV); где R представляет собой C₁-C₄ алкильную группу.

Условия реакции для получения соединения формулы (IV) определены выше.

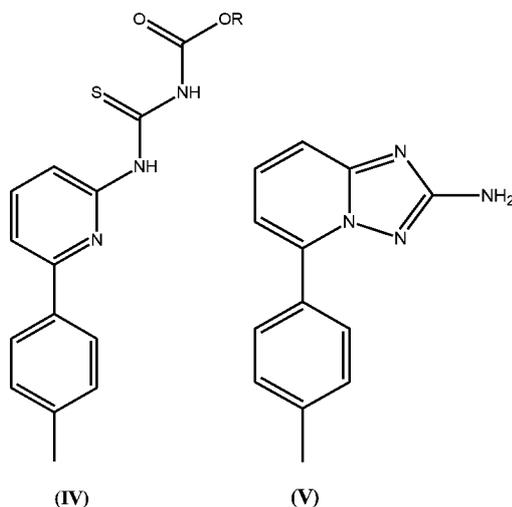
Еще один вариант реализации настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы (V), включающему следующие стадии:

а) конденсацию соединения формулы (II) или его соли с соединением формулы (III) с получением соединения формулы (IV); где R представляет собой C₁-C₄ алкильную группу;

б) циклизацию соединения формулы (IV) с использованием гидросиламина или его соли с получением соединения формулы (V).

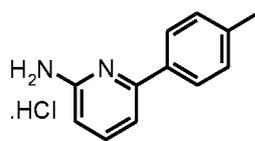
Условия реакции для получения соединения формулы (V) определены выше.

По другому аспекту настоящее изобретение относится к новому промежуточному соединению формулы (IV), где R представляет собой C₁-C₄ алкильную группу, и соединению формулы (V).



Нижеследующие примеры представлены только для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема изобретения или прилагаемой формулы изобретения.

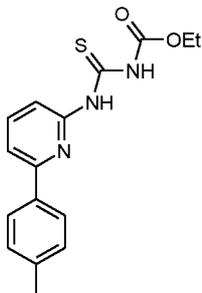
ПРИМЕР 1: Получение гидрохлорида 6-п-толилпиридин-2-амина (**Формула-IIa**)



Триэтилсилан (13,04 г, 0,112 моль) добавили к смеси ТГФ (60,0 мл), 4-(метилтио)-6-п-толилпиридин-2-амина (10,0 г, 0,0374 моль) и 10 % Pd/C (1,0 г) в виде пасты при 0 °С. После добавления реакционную массу перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, а затем при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную массу отфильтровали через слой целита и отогнали ТГФ с получением маслянистого остатка. Полученный таким образом маслянистый остаток обработали метанольным раствором хлороводорода с получением гидрохлорида 6-п-толилпиридин-2-амина (выход: 7,93 г, 95,88 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 14,13 (1H, шир. с), 8,34 (2H, шир. с), 7,94 (1H, дд, J1 8,7 Гц, J2 7,4 Гц), 7,88

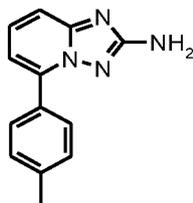
(2H, д, J1 8,1 Гц), 7,39 (2H, д, J1 8,1 Гц), 7,21 (1H, д, J1 7,4 Гц), 6,95 (1H, д, J1 8,1 Гц), 2,39 (3H, с).

ПРИМЕР 2: Получение этиламино-N-(6-п-толилпиридин-2-ил)метантиокарбамата (**Формула-IVa**)



К раствору 6-п-толилпиридин-2-амина (свободное основание) (10,0 г, 0,054 моль) в ДХМ (100 мл), охлажденному до 5 °С, добавили этоксикарбонилизотиоцианат (17,3 мл, 0,062 моль) по каплям в течение 15 минут. Затем реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры (20 °С) и перемешивали в течение 2 часов. Продукт собрали фильтрованием под вакуумом, тщательно промыли ДХМ (2 × 10 мл) и высушили на воздухе с получением желаемого продукта (выход: 11,65 г, 81,58 %). Полученное производное тиомочевины использовали как таковое на следующей стадии. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 11,91 (2H, шир. с), 8,66 (1H, с), 7,94 (3H, т), 7,77 (1H, дт), 7,31 (2H, д), 4,24 (2H, кв), 2,36 (3H, с), 1,29 (3H, т).

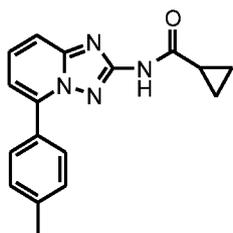
ПРИМЕР 3: Получение 5-п-толил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина (**Формула-V**)



К суспензии гидрохлорида гидросиламина (10,94 г, 0,157 моль) в смеси EtOH:MeOH (1:1, 100 мл) добавили N,N'-диизопропилэтиламин (16,19 мл, 0,093 моль) и смесь перемешивали при комнатной температуре (20 °С) в течение 1 ч. Затем добавили этиламино-N-(6-п-толилпиридин-2-ил)метантиокарбамат

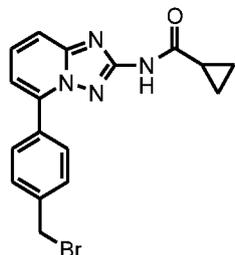
(Формула IVa) (10,0 г, 0,031 моль) и смесь медленно нагрели до кипения с обратным холодильником (Примечание: для поглощения выделяющегося сероводорода использовали раствор гипохлорита натрия.). Через 3 часа кипячения с обратным холодильником смеси дали остыть и упарили в вакууме, добавили H₂O (100 мл) к маслянистому остатку и перемешивали в течение 1 часа. Твердый осадок отфильтровали и последовательно промыли H₂O (50 мл), затем высушили в вакууме с получением производного триазолопиридина (Формула V) в виде твердого вещества (выход: 7,13 г, 86,9 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₄) δ: 7,81 (2H, д, J 8,1, 2 x ароматический-H), 7,45 (1H, т, J 8,1 Гц, ароматический-H), 7,29 (3H, м), 6,94 (1H, д, J 7,4 Гц), 6,00 (2H, шир. с, NH₂), 2,34 (3H, с).

ПРИМЕР 4: Получение N-(5-п-толил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамиды (Формула-VI)



К раствору 5-п-толил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (Формула-V) (10,0 г, 0,044 моль) в MDC (100 мл) при 25 °С добавили DIPEA (38,24 мл, 0,22 моль) и перемешивали в течение 30 минут с последующим добавлением циклопропанкарбонилхлорида (13,98 г, 0,133 моль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. После выпаривания растворителя в вакууме полученный остаток обработали метанольным раствором аммиака (1000 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды (в течение 1-16 ч) для гидролиза какого-либо бис-ацилированного продукта. Выделение продукта проводили путем удаления растворителя в вакууме с последующим растиранием с Et₂O (50 мл). Твердые вещества собрали фильтрованием, промыли H₂O (2 × 50 мл), высушили в вакууме с получением желаемого соединения формулы VI. (Выход: 9,8 г, 75,21 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 11,04 (1H, с), 7,91 (2H, д, J 8,1 Гц, 2 x ароматический-H), 7,68 (2H, м), 7,37 (2H, д, J 8,1 Гц), 7,26 (1H, дд, J₁ 6,7 Гц, J₂ 2,0 Гц), 2,40 (3H, с), 2,01 (1H, с), 0,81 (3H, д).

ПРИМЕР 5: Получение [5-(4-бромметилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]амида циклопропанкарбоновой кислоты (**Формула VIIa**)



К раствору N-(5-п-толил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид (10,0 г, 0,034 моль) в монохлорбензоле (300 мл) добавили N-бромсукцинимид (6,08 г, 0,034 моль) и AIBN (0,558 г, 0,0034 моль). Полученную смесь нагревали при 70 °С в течение 4 часов. Реакционную массу погасили водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 300 мл). Органический слой промыли раствором тиосульфата натрия (200 мл). Этилацетат отогнали в вакууме и остаток дегазировали. К дегазированной массе добавили ацетон (50 мл), перемешали, твердое вещество отфильтровали и промыли ацетоном (10 мл) с получением соединения формулы VII (выход: 7,96 г, 62,74 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 11,07 (1H, шир. с), 8,03 (2H, м), 7,91 (1H, д), 7,73 (3H, м), 7,64 (2H, м), 7,34 (2H, м), 4,81 (2H, с) 2,01 (1H, с), 0,81 (4H, д).

ПРИМЕР 6: Получение N-[5-[4-[(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)метил]фенил]-[1,2,4]-триазоло[1,5-а]-пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид (**Филготиниб**) (**Формула I**)

Циклопропанкарбоновой кислоты [5-(4-бромметилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]амид (10,0 г, 0,026 моль) и DIPEA (18,73 мл, 0,107 моль) растворили в смеси ДХМ/MeOH (5:1, по объему) в атмосфере азота и добавили тиоморфолин-1,1-диоксид (4,63 г, 0,0269 моль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. После завершения реакции растворитель выпарили. Полученный таким образом маслянистый остаток обработали этилацетатом и метанолом с получением N-[5-[4-[(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)метил]фенил]-[1,2,4]-триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид (свободное основание филготиниба, **Формула I**) (выход: 5,87 г, 51,28 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 11,06 (1H, с), 7,99 (2H, д, J 8,1

Гц), 7,70 (2H, м), 7,52 (2H, д, J1 8,7 Гц), 7,30 (1H, дд, J1 6,5 Гц, J2 1,2 Гц), 3,77 (2H, с) 3,15 (4H, т, J1 4,7 Гц) 2,94 (4H, д, J1 2,7 Гц), 2,00 (1H, с), 0,81 (4H, д, J1 6,0 Гц) .

ПРИМЕР 7: Получение N-[5-[4-[(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)метил]фенил]-[1,2,4]-триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид (Филготиниб)
(Формула I)

Циклопропанкарбоновой кислоты [5-(4-бромметилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]амид (10,0 г, 0,026 моль) и DIPEA (18,73 мл, 0,107 моль) растворили в смеси ДХМ/MeOH (5:1, по объему) в атмосфере азота и добавили тиоморфолин-1,1-диоксид (4,63 г, 0,0269 моль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. После завершения реакции растворитель выпарили. Полученный таким образом маслянистый остаток обработали водой и продукт собрали фильтрованием. Полученный влажный осадок обработали этилацетатом и метанолом с получением N-[5-[4-[(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)метил]-фенил]-[1,2,4]-триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид (свободное основание филготиниба, Формула I).

ПРИМЕР 8: Получение N-[5-[4-[(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)метил]фенил]-[1,2,4]-триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид (Филиготиниб)
(Формула I)

Циклопропанкарбоновой кислоты [5-(4-бромметилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]амид (10,0 г, 0,026 моль) и DIPEA (18,73 мл, 0,107 моль) растворили в смеси ДХМ/MeOH (5:1, по объему) в атмосфере азота и добавили тиоморфолин-1,1-диоксид (4,63 г, 0,0269 моль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. После завершения реакции растворитель выпарили. Полученный таким образом маслянистый остаток растворили в MDC с последующей промывкой водой и выпариванием. Полученный маслянистый остаток обработали этилацетатом и метанолом с получением N-[5-[4-[(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)метил]фенил]-[1,2,4]-триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид (свободное основание филготиниба, Формула I).

ПРИМЕР 9: Получение N-[5-[4-[(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)метил]фенил]-[1,2,4]-триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид гидрохлорида (Филготиниб HCl)

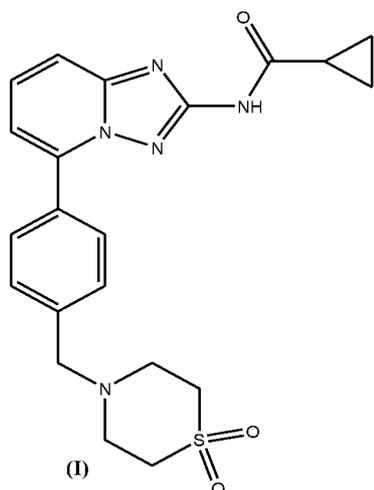
2,5 г N-[5-[4-[(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)метил]фенил]-[1,2,4]-триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид (т.е. свободное основание филготиниба) растворили в смеси 87,5 мл MDC и 43,75 мл ацетонитрила. При перемешивании при комнатной температуре по каплям добавили 5 мл 12 % метанольного раствора хлороводорода. Образовавшийся белый осадок в смеси растворителей перемешивали в течение 30-90 минут при комнатной температуре. Бесцветный продукт отфильтровали и промыли смесью MDC и ацетонитрила с получением солянокислой соли филготиниба.

Квалифицированный специалист поймет, что количество и тип каждого ингредиента можно использовать в различных комбинациях или по отдельности. Все такие варианты и комбинации подпадают под объем настоящего изобретения.

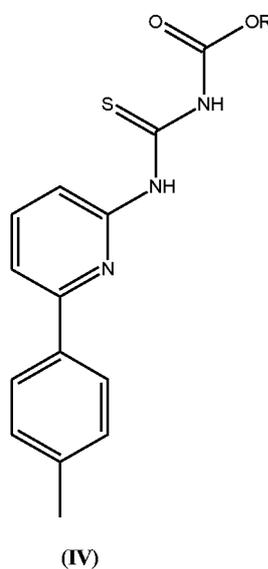
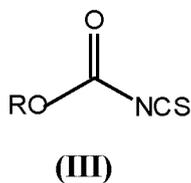
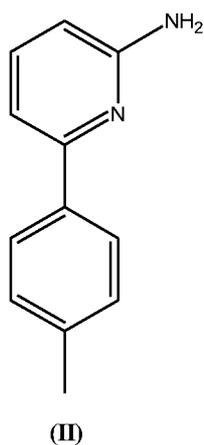
Вышеупомянутые примеры являются лишь иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения. Различные изменения и модификации раскрытых вариантов реализации будут очевидны специалистам в данной области техники. Такие изменения и модификации могут быть сделаны без выхода за пределы объема изобретения.

Формула изобретения

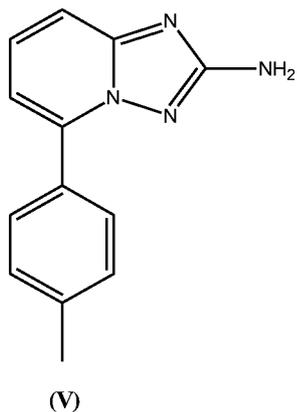
1. Способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, включающий следующие стадии:



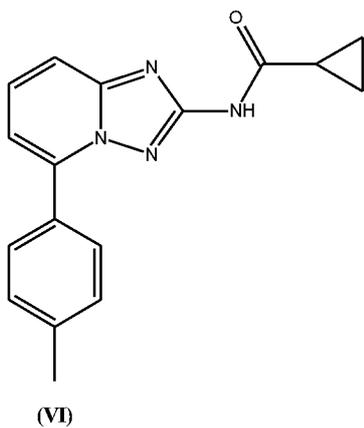
а) конденсацию соединения формулы (II) или его соли с соединением формулы (III) в органическом растворителе с получением соединения формулы (IV); где R представляет собой C₁-C₄ алкил;



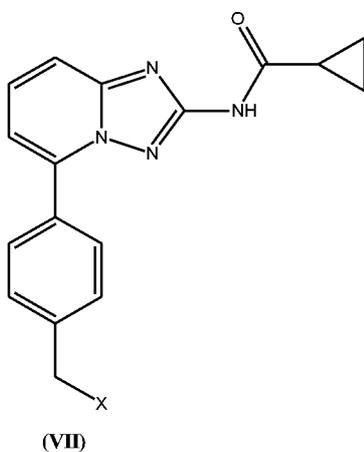
б) циклизацию соединения формулы (IV) с использованием гидросиламина или кислотнo-аддитивной соли гидросиламина в присутствии растворителя и основания с получением соединения формулы (V) или его соли;



с) приведение во взаимодействие соединения формулы (V) с циклопропанкарбонилхлоридом в присутствии растворителя и основания с получением соединения формулы (VI);



d) обработку соединения формулы (VI) галогенирующим агентом в присутствии растворителя с получением соединения формулы (VII);



где X представляет собой Cl, Br, I или F;

е) конденсацию соединения формулы (VII) с тиоморфолин-1,1-диоксидом в присутствии органического растворителя с получением соединения формулы (I); и

е) необязательно превращение соединения формулы (I) в его фармацевтически приемлемую соль.

2. Способ по п.1, в котором органический растворитель на стадии а) выбирают из метиленхлорида, этиленхлорида, тетрагидрофурана, диизопропилового эфира или их смеси (смесей).

3. Способ по п.1, в котором растворитель на стадии б) и стадии с) выбирают из спирта, метиленхлорида, этиленхлорида, тетрагидрофурана, диизопропилового эфира или их смеси (смесей), а основание на стадии б) и стадии с) выбирают из N,N-диизопропилэтиламина, триэтиламина, и N,N-диизопропиламина.

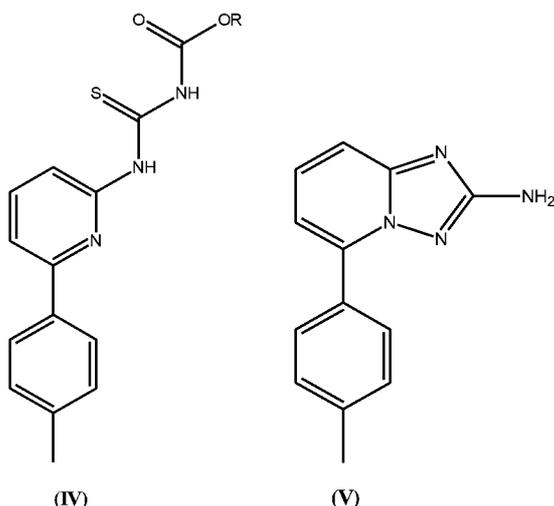
4. Способ по п.1, в котором галогенирующий агент выбирают из трибромида пиридиния, дихлорбромата пиридиния, 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (DBDMH), тетрабромциклогексадиенона, N-бромсукцинимид (NBS), тетраоктиламмонийбромида (TOABr), тионилхлорида, метансульфонилхлорида, трихлорметансульфонилхлорида, трет-бутилгипохлорита, дихлорметилметилового эфира, метоксиацетилхлорида, оксалилхлорида, цианурохлорида, N-хлорсукцинимид, N-хлорфталимида, 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоина, дихлоризоцианурата натрия, трихлоризоциануровой кислоты, хлорамина Б гидрата, дихлорамина Б, дихлорамина Т, бензилтриметиламмонийтетрахлоридата, триметилсилилхлорида, йода, йодистоводородной кислоты, четырёхйодистого углерода, 1-хлор-2-йодэтана, N,N-диметил-N-(метилсульфанилметил)аммоний йодида, N-йодсукцинимид, N-йодсахарина, 1,3-дийод-5,5-диметилгидантоина, комплекса монохлорида йода с пиридином, дихлоройодата тетраметиламмония, дихлоройодата бензилтриметиламмония, тетрафторбората бис(пиридин)иодония, гексафторфосфата бис(2,4,6-триметилпиридин)иодония, триметилсилилийодида, гидрофторида фторида калия, тетраметиламмонийфторида тетрагидрата, тетрабутиламмонийфторида гидрата, тетрабутиламмонийфторида, триэтиламинтригидрофторида, реагента DMPU-HF, тетраэтиламмонийфторида тригидрофторида, тетрабутиламмонийфторида гидрофторида, п-

толуолсульфоната 2-фтор-1-метилпиридиния, диэтиламиносеры трифторида (DAST), бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторида, реагента Ишикавы (Ishikawa), пиридинсульфонилхлорида (PyFluor), пиримидин-2-сульфонилфторида, тетрабутиламмонийдифтортрифенилсиликата, тетрабутиламмонийдифтортрифенилстанната, 1-фторпиридинийтрифторметансульфоната, 1-фторпиридинийтетрафторбората, 1-фтор-2,4,6-триметилпиридинийтетрафторбората, 1-фтор-2,6-дихлорпиридинийтетрафторбората, 1,1'-дифтор-2,2'-бипиридий-бис(тетрафторбората), N-фторбензолсульфонимида и 1-фтор-3,3-диметил-1,2-бензиодоксола.

5. Способ по п.1, в котором органический растворитель на стадии е) выбирают из спирта, метиленхлорида, этиленхлорида, тетрагидрофурана, диизопропилового эфира или их смеси.

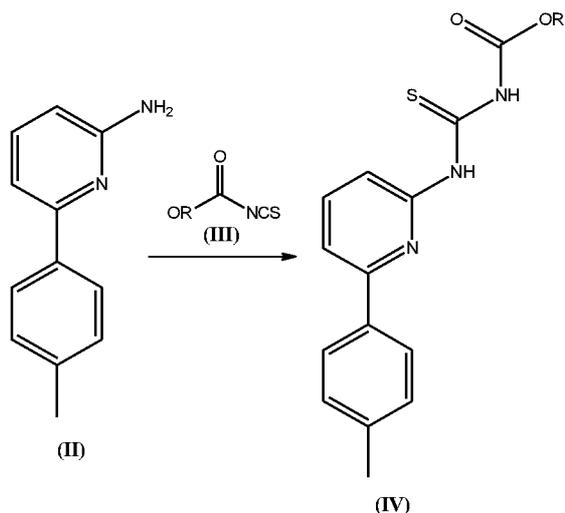
6. Способ по п.3 или п.5, в котором спирт выбирают из метанола, этанола, изопропанола, N-пропанола, трет-бутанола, н-бутанола или их смеси.

7. Промежуточное соединение формулы (IV), (V) или его соль.



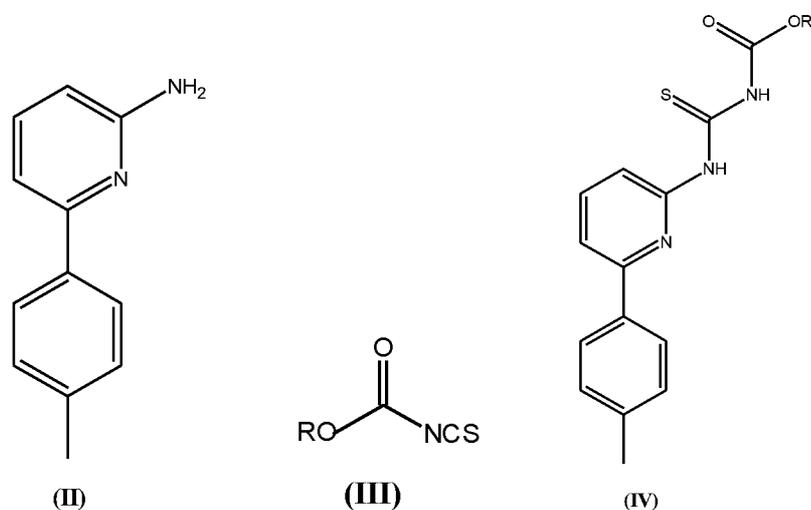
где R представляет собой C₁-C₄ алкил.

8. Способ получения промежуточного соединения формулы (IV) или его соли, включающий стадию конденсации соединения формулы (II) или его соли с соединением формулы (III) в органическом растворителе с получением соединения формулы (IV); где R представляет собой C₁-C₄ алкил;

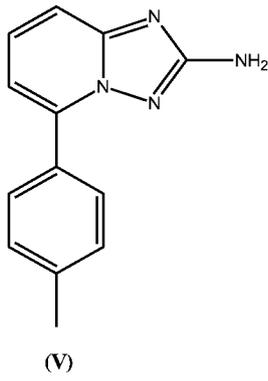


9. Способ получения промежуточного соединения формулы (V) или его соли, включающий следующие стадии:

а) конденсацию соединения формулы (II) или его соли с соединением формулы (III) в органическом растворителе с получением соединения формулы (IV); где R представляет собой C₁-C₄ алкил; и



б) циклизацию соединения формулы (IV) с использованием гидроксилamina или кислотнo-аддитивной соли гидроксилamina в присутствии растворителя и основания с получением соединения формулы (V) или его соли;



10. Соединение формулы (IV), (V) или его соль для получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.