

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045697

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.18

(21) Номер заявки
202192731

(22) Дата подачи заявки
2020.04.09

(51) Int. Cl. C07D 401/06 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АКСИТИНИБА, СПОСОБ ОЧИСТКИ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 2-((3-ЙОД-1Н-ИНДАЗОЛ-6-ИЛ)ТИО)-N-МЕТИЛБЕНЗАМИДА, СПОСОБ ОЧИСТКИ АКСИТИНИБА ЧЕРЕЗ HCL СОЛЬ АКСИТИНИБА, ТВЕРДАЯ ФОРМА HCL СОЛИ АКСИТИНИБА

(31) 19170258.8

(32) 2019.04.18

(33) EP

(43) 2022.02.04

(86) PCT/EP2020/060193

(87) WO 2020/212253 2020.10.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИНТОН Б.В. (NL)

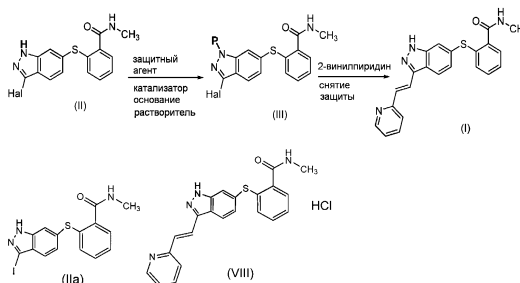
(72) Изобретатель:
Цастулик Якуб, Скоумал Радомир
(CZ)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2016108106

BRIAN P. CHEKAL ET AL.: "Development of an Efficient Pd-Catalyzed Coupling Process for Axitinib", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, vol. 18, no. 1, 24 May 2013 (2013-05-24), pages 266-274, XP055636708, US ISSN: 1083-6160, DOI: 10.1021/op400088k, cited in the application, schemes 1, 2, 4, 6 and 9, pages 272 and 273; experimental section
WO-A1-2015067224

- (57) 1) Способ получения Акситиниба (N-метил-2-({3-[(E)-2-пирилин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил}сульфанил)бензамида; соединения формулы (I)); 2) способ очистки промежуточного соединения 2-((3-йод-1H-индазол-6-ил)тио)-N-метилбензамида (соединения формулы (IIa)); 3) способ очистки Акситиниба с применением Акситиниба HCl соли (соединения формулы (VIII)) в качестве промежуточного соединения; 4) твердая форма Акситиниба HCl соли (форма J), характеризующейся диаграммой XRPD



B1

045697

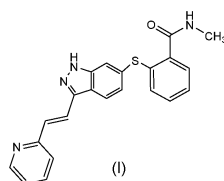
045697

B1

Уровень техники

Настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), т.е. Акситиниба или его соли или сольвата.

Акситиниб, N-метил-2-({3-[(E)-2-пиридин-2-илэтинил]-1H-индазол-6-ил}сульфанил)бензамида формулы (I)

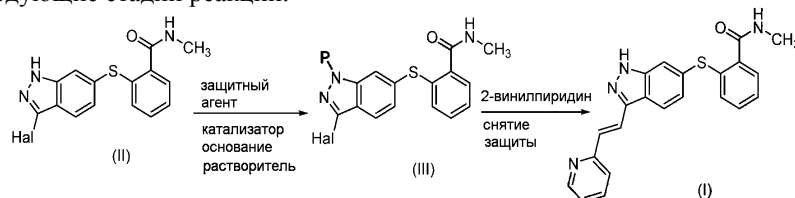


является ингибитором нескольких тирозинкиназ, вовлеченных в ангиогенез, в частности VEGFR тирозинкиназ.

Акситиниб продемонстрировал клиническую активность, как отдельно, так и в комбинации с другими терапевтическими агентами, в нескольких типах опухолей, включая немелкоклеточный рак легких (NSCLC), метастатическую почечно-клеточную карциному (mRCC), метастатический рак молочной железы, рак поджелудочной железы и рак щитовидной железы, и клинические исследования продолжаются.

Акситиниб описан в WO 2001002369. Способы получения Акситиниба также описаны (например, WO 2001002369, WO 2006048744, WO 2006048745, WO 2016108106, P. B. Chekal et al., Organic Process Research & Development, 2014, 18, 266-274). В известном уровне техники также описаны соли Акситиниба (WO 2006048751, WO 2015067224).

Способ, описанный в WO 2006048744 или в Organic Process Research & Development, 2014, 18, 266-274, содержит следующие стадии реакции:



Hal означает галогенид, Р является защитной группой.

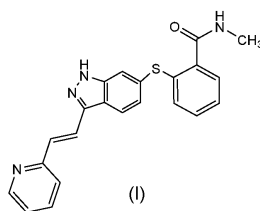
В способе, описанном в WO 2006048744 или в Organic Process Research & Development, 2014, 18, 266-274, исходное соединение (II) смешивают с катализатором, основанием, защитным агентом или растворителем. После завершения защитной реакции 2-винилпиридин загружают и реакционную смесь нагревают при повышенной температуре в течение 24 ч. После снятия защиты с полученного продукта получают соединение формулы (I). Недостатком описанного процесса является длительное время реакции и применение относительно высокого количества Pd катализатора, так как удаление Pd из конечного соединения (I) не является обычным.

Следовательно, существует потребность в улучшенном процессе получения Акситиниба.

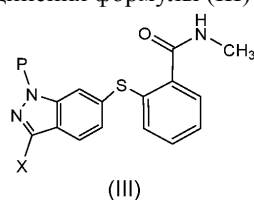
В частности, было бы желательно иметь процесс, в котором применяют меньшее количество палладиевого катализатора и меньшее время реакции, который является эффективным с точки зрения выхода и химической чистоты, экономичным с точки зрения реагентов и условий реакции, и который применим в промышленном масштабе.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), т.е. Акситиниба или его соли



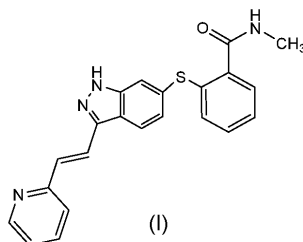
включающему взаимодействие соединения формулы (III)



где X является I или Cl или Br или трифторметансульфонатом, Р является защитной группой, с 2-винилпиридином в присутствии палладиевого катализатора, где палладиевым катализатором

является смесь, содержащая источник палладия, лиганд и основание в подходящем растворителе, и где палладиевый катализатор получают отдельно.

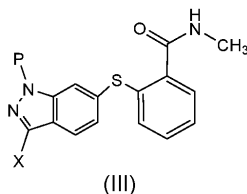
Представленное изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I) или его соли



включающему:

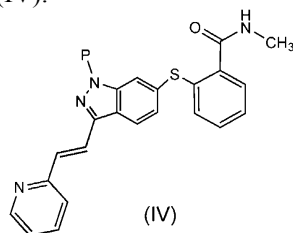
a) получение палладиевого катализатора, где палладиевым катализатором является смесь, содержащая источник палладия, лиганд и основание в подходящем растворителе;

b) смешивание соединения формулы (III)



где X является I или Cl или Br или трифторметансульфонатом, P является защитной группой, с 2-винилпиридином и растворителем;

c) добавление палладиевого катализатора, полученного на стадии a) к смеси, полученной на стадии b) с получением соединения формулы (IV):



d) снятие защиты с соединения (IV) с получением соединения формулы (I) или его соли.

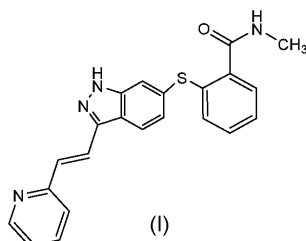
Настоящее изобретение также относится к способу очистки соединения формулы (I).

Краткое описание чертежей

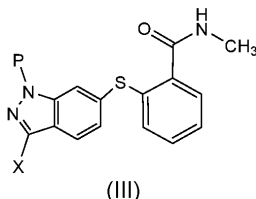
На чертеже профиль XRPD твердой Формы J соединения формулы (VIII)

Подробное описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) или его соли:



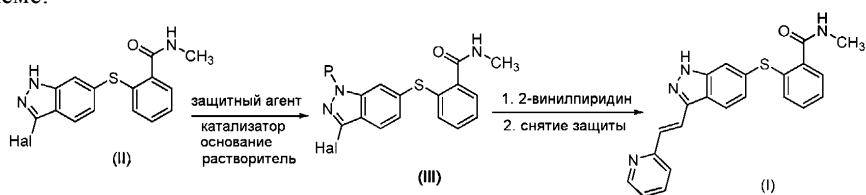
включающему взаимодействие соединения формулы (III):



где X является I или Cl или Br или трифторметансульфонатом, P является защитной группой, с 2-винилпиридином в присутствии палладиевого катализатора, где палладиевым катализатором является смесь, содержащая источник палладия, лиганд и основание в подходящем растворителе, и где палладиевый катализатор получают отдельно.

Способ получения соединения формулы (I), описанный в известном уровне техники, изображен на

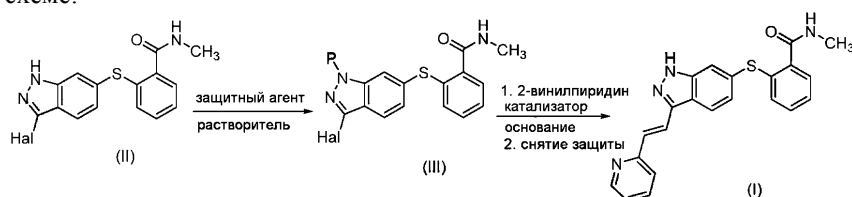
следующей схеме:



Hal означает галогенид, Р является защитной группой.

Исходное соединение (II) смешивают с катализатором, защитным агентом или растворителем. После завершения защитной реакции, 2-винилпиридин загружают и реакционную смесь нагревают при повышенной температуре в течение 24 ч. После снятия защиты с полученного продукта получают соединение формулы (I).

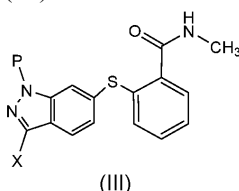
В отличие от способов известного уровня техники способ по настоящему изобретению изображен на следующей схеме:



Исходное соединение (II) смешивают с защитным агентом и растворителем. После завершения защитной реакции, загружают 2-винилпиридин и катализатор. Реакционную смесь нагревают при повышенной температуре в течение от 3 до 5 ч. Катализатор получают отдельно, это означает, что его не загружают к соединению формулы (II) на первой стадии реакционной последовательности, но к соединению формулы (III) на второй стадии реакционной последовательности. После снятия защиты с полученного продукта получают соединение формулы (I). Неожиданно было обнаружено, что при применении представленного процесса время реакции для получения соединения (I) значительно снижается, и источник палладия может применяться в значительно меньшем количестве.

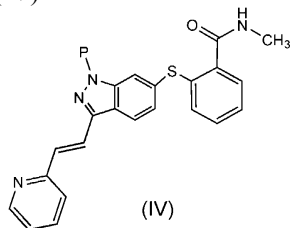
Следовательно, настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I), где способ включает:

- получение палладиевого катализатора, где палладиевым катализатором является смесь, содержащая источник палладия, лиганд и основание в подходящем растворителе;
- смешивание соединения формулы (III)



где X является I или Cl или Br или трифторметансульфонатом, Р является защитной группой, с 2-винилпиридином и растворителем;

- добавление палладиевого катализатора, полученного на стадии а), к смеси, полученной на стадии б) с получением соединения формулы (IV)



- снятие защиты с соединения (IV) с получением соединения формулы (I) или его соли.

X в соединении формулы (III) является галогенидом, выбранным из хлора, брома или йода или трифторметансульфоната. X предпочтительно является галогенидом, выбранным из хлора или брома или йода, более предпочтительно, он является йодом. Р является защитной группой, например ацилом или ацетилом или формилом или сульфонилем или карбаматом или тетрагиропираном или трет-бутоксикарбонилем или защитной группой, описанной в *Protective groups in organic synthesis*, Theodora W. Greene and Petr G.M.Wuts, 3rd Ed., John Wiley & Sons Inc. Р предпочтительно является ацетилом.

Палладиевый катализатор на стадии а) получают смешиванием источника палладия с лигандом в растворителе в защитной атмосфере, например, под аргоном или азотом. Смесь перемешивают в течение 5-20 мин и основание добавляют в смесь. Смесь может быть нагрета до температуры от 25°C до темпера-

туры кипения с обратным холодильником растворителя, предпочтительно до 50-75°C.

Источник палладия может быть выбран из тетраакс(трифенилфосфин)палладия или хлорида палладия или ацетата палладия, предпочтительно, им является ацетат палладия. Источник палладия может применяться в диапазоне от 1 до 3% (мол.%, в расчете на соединение (III)), предпочтительно его применять в диапазоне от 1 до 2,5% (мол.%, в расчете на соединение (III)), более предпочтительно в диапазоне от 1 до 2% (мол.%, в расчете на соединение (III)). Концентрация источника палладия в растворителе может составлять от 0,001 до 0,009 г/мл, предпочтительно составляет от 0,002 до 0,006 г/мл, более предпочтительно составляет от 0,003 до 0,005 г/мл.

Лиганд может быть выбран из трифенилфосфина или фосфинооксазолинов или 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена, предпочтительно, он является 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантеном. Молярное отношение лиганд:источник палладия может составлять от 1:1 до 1,5:1, предпочтительно, оно составляет 1:1.

Основание может быть выбрано из карбоната (такого как карбонат калия или карбонат натрия) или гидрокарбоната (такого как гидрокарбонат калия или гидрокарбонат натрия) или ацетата (такого как ацетат натрия) или амина (такого как триметиламин или триэтиламин или морфолин или N,N-диизопропилэтиламин или N,N-дициклогексилметиламин). Основанием предпочтительно является N,N-дициклогексилметиламин. Концентрация основания в растворителе может быть от 0,01 до 0,15 г/мл, предпочтительно от 0,03 до 0,1 г/мл, более предпочтительно от 0,04 до 0,08 г/мл. Молярное отношение основание:соединение формулы (III) может составлять от 1:1 до 10:1, предпочтительно оно составляет от 1,5:1 до 5:1, более предпочтительно от 2:1 до 4:1. Растворитель может быть выбран из 1-метил-2-пирролидона или тетрагидрофурана или N,N-диметилформамида или диметилацетамида или диметилсульфоксида или толуола или ацетонитрила или диоксана или воды или их смеси, предпочтительно он является 1-метил-2-пирролидоном.

На стадии b) смесь, содержащую соединение формулы (III), 2-винилпиридин и растворитель получают в защитной атмосфере, например, под аргоном или азотом.

Растворитель может быть выбран из апротонного полярного растворителя, например 1-метил-2-пирролидона или тетрагидрофурана, или N,N-диметилформамида, или диметилацетамида, или диметилсульфоксида, или толуола, или ацетонитрила, или диоксана, или воды, или их смеси, предпочтительно, используют 1-метил-2-пирролидон.

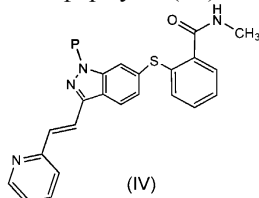
Концентрация соединения (III) в растворителе может составлять от 0,15 до 1 г/мл, предпочтительно от 0,2 до 0,7 г/мл, более предпочтительно от 0,25 до 0,5 г/мл.

Молярное отношение соединения (III) и 2-винилпиридина может составлять от 1:3 до 1:10, предпочтительно, от 1:4 до 1:8, более предпочтительно, от 1:5 до 1:7.

Основание может быть выбрано из карбоната (такого как карбонат калия или карбонат натрия), гидрокарбоната (такого как гидрокарбонат калия или гидрокарбонат натрия) или ацетата (такого как ацетат натрия) или амина (такого как триметиламин или триэтиламин или морфолин или N,N-диизопропилэтиламин или N,N-дициклогексилметиламин) или 1,2-диаминопропана. Основанием предпочтительно является N,N-дициклогексилметиламин.

Смесь стадии a) добавляют к смеси стадии b) и полученную смесь нагревают до температуры от 80°C до температуры кипения с обратным холодильником используемого растворителя, предпочтительно до температуры от 110 до 130°C в течение от 1 до 10 ч, предпочтительно от 2 до 5 ч. Ход реакции отслеживают с помощью подходящей методики, например ВЭЖХ или ГХ. По окончании реакции смесь может быть разбавлена тетрагидрофураном. Массовое соотношение между растворителем реакции (то есть суммой количества растворителя, используемого на стадии a) и количества растворителя, используемого на стадии b)) и тетрагидрофураном может составлять от 1:1 до 3:1, предпочтительно от 1,3:1 и 2:1. Затем смесь необязательно фильтруют, например, через целит, предпочтительно при повышенной температуре, например от 50 до 70°C.

На стадии d) с защищенного соединения формулы (IV)

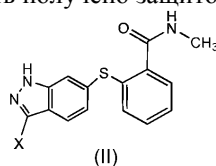


снимают защиту с применением подходящего агента для снятия защиты, например, с применением 1,2-диаминопропана, с применением каталитической гидрогенизации (с использованием H₂ в присутствии катализатора, такого как Pd или Pt или Ni) или с использованием кислоты (например, хлористоводородной кислоты или трифторуксусной кислоты) или основания (например, пиперидина или аммиака) для снятия защиты. Агент для снятия защиты может быть добавлен непосредственно в реакционную смесь, полученную на стадии c). В предпочтительном случае, если защитной группой является ацетил, 1,2-диаминопропан преимущественно используется в качестве агента для снятия защиты. Снятие защиты с

соединения формулы (IV) предпочтительно проводят при температуре от 15°C до 30°C, более предпочтительно, при температуре от 20 до 25°C. Молярное отношение между 1,2-диаминопропаном и соединением формулы (IV) может составлять от 1,5:1 до 7:1, предпочтительно, от 2:1 до 4:1. Ход реакции можно отслеживать с помощью подходящей методики, например ВЭЖХ или ГХ.

Полученное соединение формулы (I) может быть необязательно выделено из реакционной смеси, например, путем добавления антирастворителя. В качестве антирастворителя может применяться вода или ее смесь с водорастворимым органическим растворителем, например тетрагидрофураном. Объемное отношение между водой и смешивающимся с водой органическим растворителем может составлять от 2:1 до 10:1, предпочтительно от 4:1 до 7:1. Объемное отношение добавленной воды или смеси воды со смешивающимся с водой органическим растворителем и общим количеством растворителей в реакционной смеси на стадии d) может составлять от 4:1 до 15:1, предпочтительно от 5:1 до 8:1. Антирастворитель может быть добавлен к смеси при повышенной температуре, например при температуре от 40 до 65°C, предпочтительно при температуре от 50 до 55°C, и смесь может перемешиваться при этой температуре в течение от 10 до 60 мин. Полученное твердое соединение формулы (I) может быть выделено любым подходящим методом выделения, например фильтрацией.

Соединение формулы (III) может быть получено защитой соединения формулы (II)



где X является галогенидом или трифторметансульфонатом, подходящим защитным агентом. Реакцию защиты проводят в подходящем растворителе, предпочтительно, под защитной атмосферой, например, под аргоном или азотом. В предпочтительном варианте осуществления, если R является ацетильной группой, уксусный ангидрид применяют в качестве защитного агента.

Подходящим растворителем может быть, например, 1-метил-2-пирролидон или диметилсульфоксид или толуол или ацетонитрил или диоксан или толуол или вода или их смеси, предпочтительно применяют 1-метил-2-пирролидон.

Концентрация соединения формулы (II) в растворителе может быть от 0,2 до 0,8 г/мл, предпочтительно от 0,3 до 0,5 г/мл.

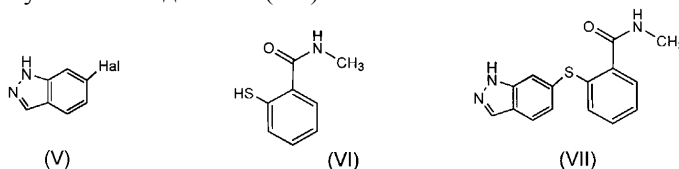
Молярное отношение между соединением формулы (II) и защитным агентом может быть от 1:1,5 до 1:5, предпочтительно оно составляет от 1:1,9 до 1:3.

Основание может быть выбрано из карбоната (такого как карбонат калия или карбонат натрия), гидрокарбоната (такого как гидрокарбонат калия или гидрокарбонат натрия) или ацетата (такого как ацетат натрия) или амина (такого как триметиламин, или триэтиламин, или морфолин, или N,N-диизопропилэтиламин или N,N-дициклогексилметиламин). Основанием предпочтительно является N,N-дициклогексилметиламин. Молярное отношение между соединением (II) и основанием может составлять от 1:1,8 до 1:5, предпочтительно от 1:2 до 1:3. Концентрация основания в используемом растворителе может составлять от 0,2 до 0,8 г/мл, предпочтительно от 0,3 до 0,5 г/мл.

Реакцию защиты предпочтительно проводят при повышенной температуре от 80°C до температуры кипения с обратным холодильником применяемого растворителя, более предпочтительно при температуре от 100 до 130°C в течение от 10 до 180 мин. Ход реакции отслеживают подходящей методикой, например ВЭЖХ или ГХ.

Соединение формулы (II) может быть получено способом, включающим:

a) взаимодействие соединения формулы (V) с соединением формулы (VI) в присутствии источника меди или палладия с получением соединения формулы (VII)



где Hal означает Cl или Br или I;

b) галогенирование или трифлатирование соединения формулы (VII) с получением соединения формулы (II).

Соединения формулы (V) и (VI) коммерчески доступны.

Взаимодействие проводят с использованием подходящего растворителя, например 1-метил-2-пирролидона, или диметилсульфоксида, или толуола, или ацетонитрила, или диоксана, или воды, или их смеси, предпочтительно в 1-метил-2-пирролидоне. Реакция может проходить в защитной атмосфере, например в атмосфере аргона или азота. Концентрация соединения (V) в растворителе может составлять от 0,4 до 2 г/мл, предпочтительно от 0,5 до 1,3 г/мл.

Концентрация соединения (VI) в растворителе может составлять от 0,4 до 2 г/мл, предпочтительно

от 0,5 до 1,3 г/мл.

Молярное соотношение между соединениями (V) и (VI) может составлять от 1:1 до 1:2, предпочтительно, от 1:1 до 1:2.

Источник меди или палладия может быть выбран из ацетата меди(II), CuI или CuBr, или $(\text{CuOTf})_2\text{C}_6\text{H}_6$, или CuCl, или CuTC, или $\text{Cu}(\text{MCN})_4\text{PF}_6$, или ацетата меди(I), или бис(1,3-пропандиамин)дихлорида меди(II) или бис(8-хинолинолато)меди(II) или бис(2,4-пентандионато)меди(II) или цианида меди(I) или 2-тиофенкарбоксилата меди(I) или тетрафторбората меди(II) или хлорида ди- μ -гидроксо-бис[(N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин)меди(II)] или дихлор(1,10-фенантролин)меди(II) или трифторметансульфоната меди(II), или комплекса трифторметансульфоната меди(I) с бензолом или гексафторфосфата тетракис(ацетонитрил)меди(I) или тетрафторбората тетракис(ацетонитрил)меди(I). Источником меди или палладия предпочтительно является ацетат меди(II) или гидрат ацетата меди(II). Количество источника меди или палладия может составлять от 3 до 10% (мас.% в расчете на соединение (V)), предпочтительно от 2 до 5% (мас.% в расчете на соединение (V)).

Реакцию проводят в присутствии основания. Основание может быть выбрано из карбоната (такого как карбонат калия или карбонат натрия), гидрокарбоната (такого как гидрокарбонат калия или гидрокарбонат натрия) или ацетата (такого как ацетат натрия) или амина (такого как триметиламин, или триэтиламин, или морфолин, или N,N-диизопропилэтиламин или N,N-дициклогексилметиламин). Основанием предпочтительно является карбонат, такой как карбонат калия или карбонат натрия. Молярное соотношение между основанием и соединением формулы (V) может составлять от 2:1 до 5:1, предпочтительно от 2,5:1 до 4:1.

Реакцию проводят при температуре от 80°C до температуры кипения с обратным холодильником используемого растворителя, предпочтительно при температуре от 90 до 130°C в течение от 60 до 240 мин, предпочтительно от 80 до 120 мин. Ход реакции можно отслеживать с помощью подходящей методики, например ВЭЖХ или ГХ.

Соединение формулы (VII) превращают на стадии b) в соединение формулы (II) с применением галогенирующего агента или трифлатирующего агента в растворителе. В качестве галогенирующего агента может применяться, например N-бромсукцинимид или бром или HBr или бромид (такой как NH_4Br , NaBr, KBr, CuBr, ZnBr_2) или I_2 или йод или йодид (такой как NH_4I , NaI, KI, CuI, ZnI_2) или ICl или N-йодсукцинимид или триметилсилилийодид или N-хлорсукцинимид или трихлоризоциануровая кислота. Реакция галогенирования может проводиться в присутствии другого реагента (активатора), такого как CF_3COOH или AgNTf_2 или H_2SO_4 или H_2O_2 или $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ или NaIO_4 или ДМСО. Трифлатирующим агентом может быть трифторметансульфоновая кислота. Галогенирующим или трифлатирующим агентом предпочтительно является I_2 . Подходящий растворитель может быть выбран из 1-метил-2-пирролидона или ацетонитрила, или воды, или уксусной кислоты, или нитрометана, или галогенированных алканов (таких как дихлорметан, хлороформ) или ацетата (такого как метилацетат, этилацетат, изопропилацетат, изобутилацетат) или тетрагидрофуран, или 2-метилтетрагидрофуран, или спирт (такой как метанол, или этанол, или бутанол, или втор-бутанол, или трет-бутанол, или изопропанол, или трет-амиловый спирт, или амиловый спирт), или 1,4-диоксан. Растворителем предпочтительно является 1-метил-2-пирролидон.

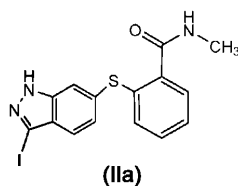
Концентрация галогенирующего агента или трифлатирующего агента в растворителе может составлять от 0,5 до 10 г/мл, предпочтительно от 1,5 до 7 г/мл, более предпочтительно, от 2 до 5 г/мл. Молярное соотношение между соединением формулы (VII) и галогенирующим агентом или трифлатирующим агентом может составлять от 1:1,2 до 1:5, предпочтительно от 1,5 до 2,5. Реакцию проводят в защитной атмосфере, например в атмосфере аргона или азота при температуре от 90°C до 130°C, предпочтительно от 110 до 120°C, в течение от 1 до 5 ч, предпочтительно от 1 до 3 ч. Ход реакции отслеживают с помощью подходящей методики, например ВЭЖХ или ГХ. В предпочтительном варианте осуществления, если агентом галогенирования является I_2 , реакционную смесь обрабатывают с использованием следующей методики. После завершения реакции к смеси добавляют смешивающийся с водой органический растворитель, например ацетонитрил или ацетон, или спирт (такой как метанол, или этанол, или пропанол, или бутанол, или трет-бутанол), или тетрагидрофуран, или 2-метилтетрагидрофуран, предпочтительно ацетонитрил. Массовое соотношение между добавленным смешивающимся с водой органическим растворителем и растворителем, используемым на стадии галогенирования/трифлатирования b), может составлять от 1:1 до 3:1, предпочтительно от 1,1:1 до 1,6:1. Смесь охлаждают до температуры от 70 до 80°C. К смеси добавляют раствор L-аскорбиновой кислоты в воде. Концентрация L-аскорбиновой кислоты в воде может составлять от 0,15 до 0,3 г/мл, предпочтительно от 0,2 до 0,25 г/мл. Раствор L-аскорбиновой кислоты добавляют медленно, предпочтительно в течение от 30 до 240 мин, предпочтительно от 120 до 180 мин.

Смесь перемешивают при той же температуре от 10 до 60 мин.

Смесь охлаждают до температуры от -10°C до 10°C, предпочтительно от -5°C до 5°C, и перемешивают при этой температуре в течение от 20 до 60 мин для осаждения соединения формулы (II). Осажденное соединение формулы (II) может быть выделено любым подходящим способом, например фильтрацией.

Неожиданно быть обнаружено, что соединение формулы (II), или если X является I, т.е. соединение

формулы (IIa)



может быть очищено способом, включающим:

- a) смешивание соединения формулы (II) или формулы (IIa) с 1-метил-2-пирролидоном;
- b) нагревание смеси при температуре от 70 до 120°C для растворения соединения формулы (II) или формулы (IIa);
- c) выделение соединения формулы (II) или формулы (IIa) охлаждением раствора.

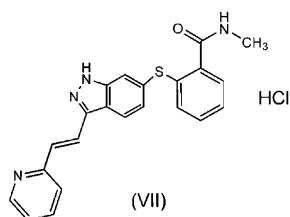
На стадии a) концентрация соединения (II) или формулы (IIa) в смеси может составлять от 0,4 до 1,5 г/мл, предпочтительно от 0,6 до 0,9 г/мл.

Смесь на стадии b) нагревают до температуры от 70 до 120°C, предпочтительно до температуры от 100 до 110°C. Смесь перемешивают при этой температуре от 30 до 120 мин, предпочтительно от 45 до 80 мин. Затем смесь на стадии c) охлаждают до температуры от -10°C до 20°C, предпочтительно от 0 до 10°C, и перемешивают при этой температуре в течение от 30 до 180 мин, предпочтительно от 60 до 120 мин. Осажденное соединение формулы (II) или формулы (IIa) можно выделить любым подходящим способом, например фильтрацией.

Соединение формулы (II) или формулы (IIa), очищенное данной процедурой, показывает хорошую кристалличность и чистоту и обеспечивает возможность дальнейшего улучшения химической чистоты соединения формулы (I).

Также неожиданно было обнаружено, что соединение формулы (I) можно очистить способом, включающим:

- a) взаимодействие соединения формулы (I) с хлороводородом в растворителе с образованием соединения формулы (VII)



- b) выделение твердой формы соединения формулы (VIII) добавлением антирастворителя;
- c) контакт соединения формулы (VIII) с основанием в растворителе с получением соединения формулы (I).

Твердая форма, Форма J, соединения формулы (VIII) может быть охарактеризована диаграммой XRPD, содержащим пики при примерно 6,1°, 10,4°, 12,2°, 13,1°, 14,3°, 16,9°, 18,0°, 23,1°, 24,7° и 27,7° 2θ (± 0,2 градусов 2θ), при измерении с CuKα1 облучением. Твердая форма может быть дополнительно охарактеризована диаграммой XRPD, содержащим пики при примерно 6,1°, 10,4°, 10,7°, 12,2°, 13,1°, 14,3°, 15,5°, 15,9°, 16,9°, 18,0°, 20,6°, 22,7°, 23,1°, 24,7°, 25,9°, 26,3°, 27,7° и 32,0° 2θ (± 0,2 градусов 2θ), при измерении с CuKα1 облучением. Твердая форма может быть дополнительно охарактеризована диаграммой XRPD, содержащим пики, описанные в следующей таблице:

Угол (2-тэта °)	Интенсивность (%)	Угол (2-тэта °)	Интенсивность (%)
6,1	17,1	23,1	35,8
6,4	2,4	23,7	12,4
10,0	2,1	24,4	23,2
10,4	47,3	24,7	100,0
10,9	15,6	25,8	7,0
11,5	3,3	26,3	4,4
11,8	2,3	26,6	5,6
12,2	30,9	27,0	3,8
12,8	4,4	27,7	42,8
13,1	22,2	28,0	6,7
13,6	8,6	28,4	5,2
14,3	21,3	28,9	10,3
15,6	21,9	29,2	4,6
15,9	17,1	29,5	5,6
16,9	21,4	29,8	4,0
17,6	17,5	30,3	5,3
18,0	31,0	30,8	9,3
18,3	6,0	31,4	4,6
18,8	4,0	32,0	6,6
19,1	7,7	32,3	4,2
19,9	9,9	32,7	3,6
20,6	24,1	33,1	5,3
21,0	13,7	33,4	3,5
21,9	31,2	34,2	2,8
22,4	9,2	34,6	3,2
22,9	10,1		

Твердая форма соединения формулы (VIII) также может быть охарактеризована диаграммой XRPD, изображенной на фиг. 1.

Растворитель на стадии а) может быть выбран из тетрагидрофурана или 1-метил-2-пирролидона или их смеси. Предпочтительно применяют смесь тетрагидрофурана или 1-метил-2-пирролидона. Массовое соотношение тетрагидрофурана:1-метил-2-пирролидона может составлять от 1:1,4 до 1:2,5, предпочтительно от 1:1,6 до 1:2,1, более предпочтительно 1:1,9.

Концентрация соединения формулы (I) в растворителе или в смеси растворителей может составлять от 0,2 до 1 г/мл, предпочтительно от 0,3 до 0,6 г/мл. Хлороводород может быть добавлен в газообразной форме или в виде раствора, например в N,N-диметилформамиде или 1-метил-2-пирролидоне, или спирте (таком как метанол или этанол, или пропанол, или изопропанол), или тетрагидрофуране, или 2-метилтетрагидрофуране, или ацетонитриле, или ацетоне, или диоксане, предпочтительно используют раствор в N,N-диметилформамиде. Концентрация хлороводорода в растворителе может составлять, например, от 5 до 40% (мас.), предпочтительно от 10 до 20% (мас.). Молярное отношение хлороводорода к соединению формулы (I) может составлять от 1:1 до 10:1, предпочтительно от 1:1 до 2:1. Соединение формулы (I) растворяют в растворителе или смеси растворителей. Смесь нагревают до повышенной температуры, например, от 50°C до температуры кипения с обратным холодильником используемого растворителя или смеси растворителей, предпочтительно до температуры от 60 до 85°C. Смесь перемешивают при этой температуре от 10 до 120 мин, предпочтительно от 15 до 45 мин. К смеси добавляют антирастворитель. Антирастворитель может быть выбран из спирта (такого как метанол, или этанол, или пропанол, или 2-пропанол, или изопропанол, или бутанол) или воды, предпочтительно используют спирт, более предпочтительно метанол. Массовое отношение антирастворителя:растворителя или смеси растворителей может составлять от 1,5:1 до 10:1, предпочтительно от 2:1 до 5:1, более предпочтительно от 2:1 до 4:1. Антирастворитель добавляют в течение от 60 до 240 мин, предпочтительно от 120 до 180 мин. Затем смесь перемешивают от 10 до 120 мин, предпочтительно от 15 до 45 мин. Смесь охлаждают до температуры от -20°C до 10°C, предпочтительно до температуры от -5°C до 5°C, и перемешивают при этой температуре от 60 до 240 мин, предпочтительно от 120 до 180 мин до выделения твердого соединения формулы (VIII). Соединение формулы (VIII) может быть выделено любым подходящим способом, например, с помощью фильтрации. Соединение формулы (VIII) может дополнительно контактировать с основанием в растворителе с получением соединения формулы (I). Растворитель может быть выбран из тетрагидрофурана или 1-метил-2-пирролидона или их смеси. Предпочтительно применяют смесь тетрагидрофурана и 1-

метил-2-пирролидона. Массовое отношение тетрагидрофурана:1-метил-2-пирролидона может составлять от 1:1,5 до 1:5, предпочтительно от 1:2 до 1:4. Концентрация соединения формулы (VIII) в растворителе или смеси растворителей может составлять от 0,1 до 1 г/мл, предпочтительно от 0,15 до 0,3 г/мл. Основание может быть выбрано из карбоната (такого как карбонат калия или карбонат натрия), гидрокарбоната (такого как гидрокарбонат калия или гидрокарбонат натрия) или ацетата (такого как ацетат натрия) или амина (такого как триметиламин, или триэтиламин, или морфолин, или N,N-диизопропилэтиламин или N,N-дициклогексилметиламин) или 1,2-диаминопропана, предпочтительно 1,2-диаминопропана. Молярное отношение между соединением формулы (VIII) и основанием может составлять от 1:3 до 1:10, предпочтительно, от 1:4 до 1:6. Смесь может быть нагрета до температуры от 40°C до температуры кипения с обратным холодильником используемого растворителя или их смеси, предпочтительно до температуры от 50 до 70°C, и ее перемешивают при этой температуре в течение 10-120 мин, предпочтительно от 15 до 45 мин. К смеси добавляют антирастворитель. Антирастворитель может быть выбран из спирта (такого как метанол, или этанол, или пропанол, или 2-пропанол) или воды, предпочтительно, используют метанол. Массовое отношение растворителя или смеси растворителей:антирастворителя может составлять от 1,5:1 до 10:1, предпочтительно от 2:1 до 5:1, более предпочтительно от 2:1 до 4:1. Антирастворитель добавляют в течение от 60 до 240 мин, предпочтительно от 120 до 180 мин. Смесь перемешивают от 10 до 120 мин, предпочтительно от 15 до 45 мин. Затем смесь охлаждают до температуры от -20°C до 10°C, предпочтительно до температуры от -5°C до 5°C, и перемешивают при этой температуре от 60 до 240 мин, предпочтительно от 120 до 180 мин, для выделения соединения формулы (I). Соединение формулы (I) может быть выделено любым подходящим способом, например, с помощью фильтрации. Выделенное соединение формулы (I) может быть высушено. Соединение формулы (I) получают с превосходным выходом и чистотой (почти 100%, ВЭЖХ ЭР (внешний стандарт)).

Соединение формулы (I) может быть дополнительно превращено в твердую Форму IV, которая описана в заявке WO 2006048751. Твердая форма IV соединения формулы (I) может быть охарактеризована диаграммой XPRD, содержащей пики при примерно 8,9°, 12,0°, 14,6°, 15,2°, 15,7°, 17,8°, 19,2°, 20,5°, 21,6°, 23,2°, 24,2°, 24,8°, 26,2° и 27,5° 2 θ (\pm 0,2° 2 θ), при измерении с CuK α 1 облучении. Соединение формулы (I) может быть трансформировано в полиморфную форму IV либо способом, известным в известном уровне техники, либо способом, включающим:

- а) растворение соединения формулы (I) в растворителе, например N,N-диметилформамиде или диметилсульфоксиде;
- б) нагревание смеси до температуры от 60 до 90°C, предпочтительно до температуры от 70 до 80°C;
- с) добавление антирастворителя, например этилацетата, к смеси;
- д) охлаждение и необязательное затравливание смеси;
- е) выделение и сушку полученной твердой Формы IV соединения формулы (I).

Концентрация соединения формулы (I) на стадии а) может составлять от 0,02 до 0,15 г/мл, предпочтительно от 0,03 до 0,09 г/мл. Растворитель, используемый на стадии а), предпочтительно является N,N-диметилформамидом. Смесь нагревают до температуры от 60 до 90°C, предпочтительно до температуры от 70 до 80°C, стадия б), и перемешивают при повышенной температуре от 10 до 60 мин. Затем при повышенной температуре добавляют антирастворитель, например этилацетат, на стадии с). Объемное отношение антирастворителя:растворителя может составлять от 1:1,5 до 1:8, предпочтительно от 1:2 до 1:5. Антирастворитель добавляют в течение от 20 до 120 мин, предпочтительно в течение от 30 до 60 мин. Затем смесь охлаждают до температуры от -20°C до 10°C, предпочтительно до температуры от -5°C до 5°C, и перемешивают при этой температуре от 60 до 240 мин, предпочтительно от 120 до 180 мин для выделения соединения формулы (I). Смесь может быть затравлена соединением формулы (I) в твердой Форме IV, предпочтительно, когда температура смеси во время охлаждения достигает 58-60°C. Соединение формулы (I) может быть выделено любым подходящим способом, например с помощью фильтрации. Выделенное твердое вещество сушат с получением соединения формулы (I) в твердой Форме IV.

По сравнению с процессами, описанными в известном уровне техники, представленный процесс имеет следующие преимущества:

1. Количество катализатора, используемого на стадии реакции между соединением формулы (III) и 2-винилпиридином, уменьшается, время реакции сокращается;
2. Количество остаточного Pd в соединении формулы (I) низкое, менее 10 ч./млн, предпочтительно менее 5 ч./млн, более предпочтительно менее 1 ч./млн;
3. Твердые соединения формулы (II), или (IIa), или (VIII) дают возможность для дальнейшего улучшения химической чистоты соединения формулы (I).

Далее изобретение будет проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

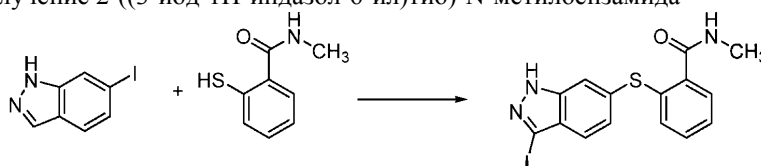
Примеры

Спектры XRPD получают с применением следующих условий измерения:

Дифрактометр Panalytical Empyrean с $\theta/2\theta$ геометрией (режим передачи), оборудованный датчиком PixCell 3D;

Исходный угол (2 θ):	2,0°
Конечный угол (2 θ):	35,0°
Размер шага:	0,026°
Скорость сканирования:	0,0955°/секунду
Тип облучения:	Cu
Длина волны облучения:	1,5406Å (K α 1), применяют первичный монохроматор
Щель расходимости:	1/2°
Антирассеивающая щель:	1/2°
Щель Соллера:	0,02 рад
Щель датчика:	7,5 мм
Скорость вращения:	30 об/мин

Пример 1. Получение 2-((3-йод-1Н-индазол-6-ил)тио)-N-метилбензамида



В атмосфере азота 3 кг 1-метил-2-пирролидона смешивают с 4,4 кг 6-йод-1Н-индазола, 7,3 кг карбоната калия и 0,17 кг гидрата ацетата меди (II) при 20-25°C. Смесь нагревают до 80°C.

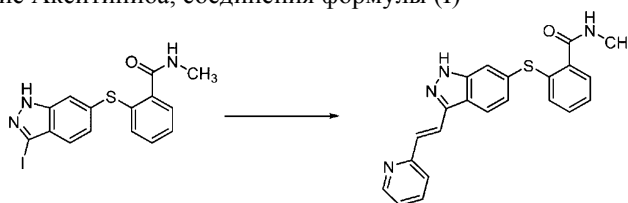
3,5 кг 2-мерkapто-N-метилбензамида смешивают с 1,75 кг 1-метил-2-пирролидона и смесь нагревают до 60°C. Раствор добавляют в ранее полученный раствор 6-йод-1Н-индазола при 80°C в течение 15 мин. Смесь затем перемешивают при 105°C в течение 90 мин.

Затем добавляют раствор 8,2 кг йода в 2,8 кг 1-метил-2-пирролидона. Смесь перемешивают при 105°C в течение 120 мин. Затем ее охлаждают до 80°C. Добавляют 10,7 кг ацетонитрила. Смесь 5 кг аскорбиновой кислоты в 24 кг воды добавляют в течение 120 мин при 80°C. Затем 24 кг воды добавляют в течение 80 мин при 80°C. Полученную смесь охлаждают до 0-5°C в течение 4 ч. Смесь отфильтровывают. Под атмосферой азота полученное твердое вещество смешивают с 20 кг ацетона и 10 кг воды, смесь нагревают до 55-60°C и перемешивают при этой температуре в течение 1 ч. Затем смесь охлаждают до 20°C, фильтруют и фильтрованное твердое вещество промывают 3 кг охлажденного ацетона и сушат с получением 2-((3-йод-1Н-индазол-6-ил)тио)-N-метилбензамида с 65% выходом и 99% чистотой (ВЭЖХ ЭР).

Пример 2. Очистка 2-((3-йод-1Н-индазол-6-ил)тио)-N-метилбензамида в 1-метил-2-пирролидоне

5 кг 2-((3-йод-1Н-индазол-6-ил)тио)-N-метилбензамида (чистота 94%, ВЭЖХ ЭР) растворяют в 6,8 кг 1-метил-2-пирролидона при 105°C. Смесь перемешивают при этой температуре в течение 60 мин. Затем смесь охлаждают до 0°C в течение 210 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывают с получением 2-((3-йод-1Н-индазол-6-ил)тио)-N-метилбензамида с 97% выходом и 99,3% чистотой (ВЭЖХ ЭР).

Пример 3. Получение Акситиниба, соединения формулы (I)



В первом реакционном растворе под атмосферой азота 0,024 кг ацетата палладия(II), 0,062 кг Xantphos смешивают с 0,85 кг безводного 1-метил-2-пирролидона. Добавляют 0,048 кг N,N-дициклогексилметиламина и смесь нагревают до 90°C.

Во втором реакционном растворе под атмосферой азота 2,2 кг 2-((3-йод-1Н-индазол-6-ил)тио)-N-метилбензамида смешивают с 6,6 кг 1-метил-2-пирролидона, 2,17 кг N,N-дициклогексилметиламина и 1,1 кг уксусного ангидрида. Смесь нагревают до 120°C и добавляют 3,4 кг 2-винилпиридина. Смесь из первого реакционного раствора добавляют во второй реакционный раствор. Смесь перемешивают при 110-125°C в течение 3,5 ч. Смесь затем охлаждают до 65°C и добавляют 5,2 кг тетрагидрофурана и 0,1 кг целита. Смесь перемешивают при 50°C в течение 30 мин и фильтруют. Фильтровальную лепешку промывают 3,2 кг тетрагидрофурана. Фильтрат охлаждают до 20-25°C и добавляют 0,8 кг 1,2-диаминопропана. Смесь перемешивают при 20-25°C в течение 1 ч. Затем смесь нагревают до 50-55°C и добавляют 44 кг воды в течение 120 мин. Полученную суспензию перемешивают при 50-55°C в течение 30 мин, затем ее охлаждают до 0-5°C и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывают и фильтровальную лепешку промывают 4,4 кг тетрагидрофурана с получением 2 кг Акситиниба (96% теоретический выход и 97,7% чистота (ВЭЖХ IN)).

Пример 4: Очистка Акситиниба

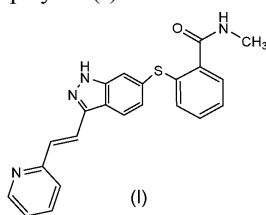
Акситиниб, полученный в примере 3, смешивают с 2,9 кг 1-метил-2-пирролидона и 1,55 кг тетрагидрофурана. Смесь нагревают до 75-80°C и добавляют 2,45 кг 10% раствора HCl в N,N-диметилформамиде. Смесь перемешивают в течение 15 мин. Смесь затем охлаждают до 65°C. 13,8 кг метанола добавляют при этой температуре в течение 120 минут, и смесь перемешивают при 65°C в течение 15 мин. Смесь охлаждают до 0-5°C и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Смесь отфильтровывают, и фильтрованную массу промывают 1,6 кг этилацетата и сушат с получением 1,7 кг Акситиниба HCl соли (соединение (VIII) с 99,5% чистотой (ВЭЖХ IN). XRPD полученного твердого вещества соответствует диаграмме XRPD, изображенной на фигуре 1. Полученный Акситиниб.HCl смешивают с 4,1 кг 1-метил-2-пирролидона и 1,32 кг тетрагидрофурана и 0,93 кг 1,2-диаминопропана. Смесь нагревают до 60-65°C. К смеси добавляют 80 г угля в 0,4 кг тетрагидрофурана и затем смесь перемешивают в течение 30 мин. Смесь фильтруют, и фильтровальную лепешку промывают 1 кг тетрагидрофурана. К смеси добавляют 8,4 кг метанола при 60-65°C в течение 2,5 ч. Смесь охлаждают до -5-0°C и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Смесь отфильтровывают, и фильтровальную лепешку промывают 1,65 кг метанола и сушат с получением 1,5 кг Акситиниба с чистотой 99,99% чистотой (ВЭЖХ ЭР). Содержание остаточного Pd в полученном Акситинибе составляет менее 0,5 ч./млн.

Пример 5. Получение Акситиниба в твердой Форме IV

Под атмосферой азота 0,55 кг Акситиниба смешивают с 4,5 кг N,N-диметилформамида. Смесь нагревают до 80-85°C и фильтруют с получением первого фильтрата. Фильтровальную лепешку промывают 0,7 кг N,N-диметилформамида и фильтрат смешивают с первым фильтратом. К смешанным фильтратам при 85-90°C добавляют 5,4 кг этилацетата в течение 30 мин и смесь охлаждают до 0°C и перемешивают при этой температуре в течение 180 мин. Смесь отфильтровывают и лепешку промывают 2 кг этилацетата. Фильтрованное твердое вещество продувают на фильтре в течение 5 ч и затем сушат при 130°C в течение 5 ч с получением Акситиниба Формы IV с 86% выходом и 99,99% чистотой (ВЭЖХ ЭР).

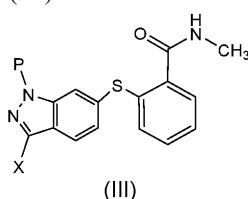
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (I) или его соли



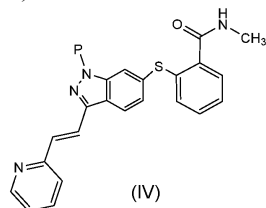
включающий:

- a) получение палладиевого катализатора, где палладиевым катализатором является смесь, содержащая источник палладия, лиганд и основание в подходящем растворителе;
- b) смешивание соединения формулы (III)



где X является I или Cl, или Br, или трифторметансульфонатом, P является защитной группой, с 2-винилпиридином и растворителем;

- c) добавление палладиевого катализатора, полученного на стадии a), к смеси, полученной на стадии b), с получением соединения формулы (IV)



- d) снятие защиты с соединения формулы (IV) с получением соединения формулы (I) или его соли; где источник палладия выбирают из ацетата палладия или тетраakis(трифенилфосфин)палладия, или хлорида палладия;
- где лиганд выбран из трифенилфосфина или фосфинооксазолинов, или 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что источник палладия применяют в диапазоне от 1 до 3% (мол.% в расчете на соединение формулы (III)).

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что источником палладия является ацетат палладия.

4. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что лиганд представляет собой 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.

5. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что основание выбрано из карбоната калия или карбоната натрия, или гидрокарбоната калия, или гидрокарбоната натрия, или ацетата натрия, или триметиламина, или триэтиламина, или морфолина, или N,N-диизопропилэтиламина, или N,N-дициклогексилметиламина.

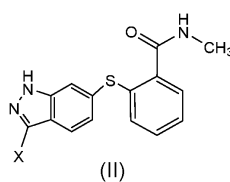
6. Способ по п.5, отличающийся тем, что основание представляет собой N,N-дициклогексилметиламин.

7. Способ по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что X является I.

8. Способ по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что защитная группа выбрана из ацила или ацетила, или формила, или сульфонила, или карбамата.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что защитной группой является ацетил.

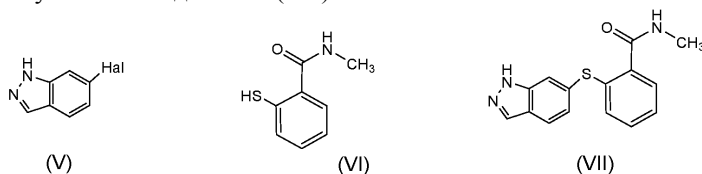
10. Способ по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что соединение формулы (III) получают защитой соединения формулы (II)



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

11. Способ по любому из пп.1-10, отличающийся тем, что соединение формулы (II) получают способом, включающим:

а) взаимодействие соединения формулы (V) с соединением формулы (VI) в присутствии источника меди или палладия с получением соединения (VII)



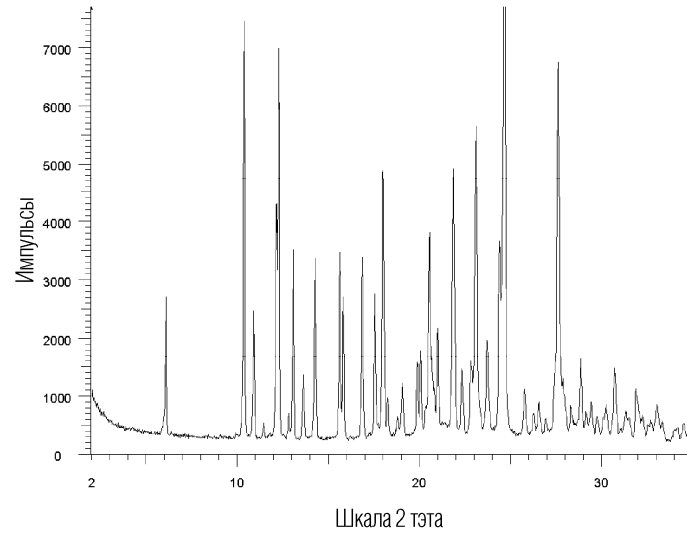
где Hal представляет собой Cl или Br, или I;

б) галогенирование или трифлатирование соединения формулы (VII) с получением соединения формулы (II),

отличающийся тем, что источник меди или палладия выбран из ацетата меди(II), CuI или CuBr, или CuCl, или ацетата меди(I), или бис(1,3-пропандиамин)дихлорида меди(II), или бис(8-хинолинолато)меди(II), или бис(2,4-пентандионато)меди(II), или цианида меди(I), или 2-тиофенкарбоксилата меди(I), или тетрафторбората меди(II), или хлорида ди-μ-гидроксо-бис[(N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин)меди(II)], или дихлор(1,10-фенантролин)меди(II), или трифторметансульфоната меди(II), или комплекса трифторметансульфоната меди(I) с бензолом, или гексафторфосфата тетракис(ацетонитрил)меди(I), или тетрафторбората тетракис(ацетонитрил)меди(I), или ацетата палладия, или тетракис(трифенилфосфин)палладия, или хлорида палладия.

12. Способ по любому из пп.1-11, отличающийся тем, что соединение формулы (I) или его соль содержит менее 10 ч./млн Pd.

045697



Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
