

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202293520** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.03.30**

(51) Int. Cl. **C07D 309/10** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2021.06.04**

---

(54) **ПОЛУЧЕНИЕ АМОРФНОГО ДАПАГЛИФЛОЗИНА ВЫСОКОЙ ЧИСТОТЫ**

---

(31) **P-202000099**

(32) **2020.06.05**

(33) **SI**

(86) **PCT/EP2021/065044**

(87) **WO 2021/245253 2021.12.09**

(71) Заявитель:  
**КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI)**

(72) Изобретатель:

**Половик Алеш, Бенкиц Примоз,  
Остерман Ника, Грубар Матея,  
Вовко Ернейка, Кобал Тьяж, Куфнер  
Моника (SI)**

(74) Представитель:  
**Хмара М.В. (RU)**

---

(57) Предложен новый и усовершенствованный способ получения аморфного дапаглифлозина. В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие аморфный дапаглифлозин необязательно в комбинации с одним или более другими активными веществами, и способы их получения.

**202293520**  
**A1**

**202293520**

**A1**

# ПОЛУЧЕНИЕ АМОРФНОГО ДАПАГЛИФЛОЗИНА ВЫСОКОЙ ЧИСТОТЫ

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к новым и усовершенствованным способам  
5 получения ингибитора SGLT2 (англ. Sodium-Glucose Linked Transporter of type 2 –  
натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа) дапаглифлозина, в частности,  
дапаглифлозина в аморфной форме. Настоящее изобретение также относится к  
фармацевтическим композициям, содержащим аморфный дапаглифлозин  
необязательно в комбинации с одним или более другими активными веществами, и к  
10 способам их получения.

## ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

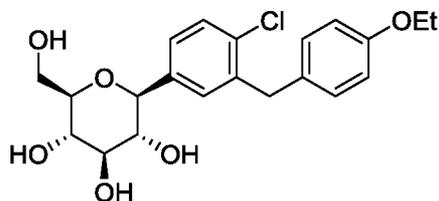
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (англ. SGLT2)  
представляют собой группу перорально вводимых лекарственных средств для лечения  
диабета, разрешенных к применению в медицинской практике с 2013 года. Ингибиторы  
15 SGLT2 предотвращают реабсорбцию почками глюкозы обратно в кровь при попадании  
в мочевой пузырь. Глюкоза реабсорбируется в кровь через посредство проксимальных  
почечных канальцев. SGLT2 представляет собой белок, преимущественно  
экспрессируемый в проксимальных почечных канальцах и, вероятно, является  
основным транспортером, ответственным за эту реабсорбцию. Глюкозоснижающее  
20 действие ингибиторов SGLT-2 реализуется по инсулиннезависимому механизму, чаще  
всего в форме глюкозурии за счет увеличения экскреции глюкозы с мочой.

Было показано, что лечение ингибиторами SGLT2 снижает у пациентов с  
диабетом II типа уровень HbA1c (англ. Glycosylated Hemoglobin, Type A1C –  
гликозилированный гемоглобин типа A1C), уменьшает массу тела, снижает кровяное  
25 давление (англ. BP) и вызывает небольшое повышение уровней LDL-C (англ. low-  
density lipoprotein cholesterol – холестерин липопротеинов низкой плотности) и HDL-C  
(англ. high density lipoprotein cholesterol – холестерин липопротеинов высокой  
плотности).

Ингибиторы SGLT2 подавляют реабсорбцию натрия и глюкозы из канальцев, в  
30 результате чего происходит увеличение доставки натрия в плотное пятно, что влечет  
за собой расширение артериол, снижение внутриклубочкового давления и уменьшение  
гиперфильтрации. Ингибиторы SGLT2 вызывают натрийурез и приводят к снижению  
объема межклеточной жидкости и повышению циркулирующих уровней ренина,  
ангиотензина и альдостерона. Ингибиторы SGLT2 также уменьшают альбуминурию и

замедляют потерю GFR (англ. Glomerular Filtration Rate – скорость клубочковой фильтрации) при посредстве механизмов, которые, по-видимому, не зависят от гликемии.

Дапаглифлозин, имеющий представленную ниже формулу



5

является сильнодействующим и обратимым ингибитором SGLT2, увеличивающим количество глюкозы, выделяемой с мочой, и улучшающим уровни глюкозы в плазме крови натощак и после приема пищи у пациентов с диабетом 2 типа. Также было показано, что в некоторых исследованиях дапаглифлозин снижал содержание жира в печени у больных сахарным диабетом.

10

Дапаглифлозин доступен на рынке в форме моногидрата пропандиола дапаглифлозина и продается под торговым наименованием Forxiga или Farxiga в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Кроме того, дапаглифлозин доступен в продаже в форме комбинированного лекарственного препарата с гидрохлоридом метформина, продаваемого под торговым наименованием Xigduo IR или Xigduo XR в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Помимо этого, дапаглифлозин также доступен в продаже в форме комбинированного лекарственного препарата с гидрохлоридом саксаглиптана, продаваемого под торговым наименованием Qtern в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Кроме того, дапаглифлозин доступен в продаже в форме комбинированного лекарственного препарата с гидрохлоридом саксаглиптина и гидрохлоридом метформина, продаваемого под торговым наименованием Qternmet XR в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

15

20

Использование дапаглифлозина в качестве монотерапии и в комбинации с другими активными веществами показало его эффективность в улучшении гликемического контроля и снижении массы тела и артериального давления у широкого круга пациентов с диабетом II типа, включая пациентов с высоким исходным уровнем HbA<sub>1c</sub> (англ. Glycosylated Hemoglobin, Type A1C – гликозилированный гемоглобин типа A1C) и лиц пожилого возраста. Также наблюдалось устойчивое снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Дапаглифлозин при использовании в качестве вспомогательной терапии к регулируемому инсулину позволяет значительно улучшить уровень HbA<sub>1c</sub>, снизить дозу инсулина и уменьшить массу тела у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

25

30

Дапаглифлозин может быть в его свободной форме или в форме любого из стереоизомеров, или любой из фармацевтически приемлемых солей, или сокристаллических комплексов, или в форме их гидрата либо сольвата, а также в виде любых полиморфных форм и любых их смесей.

5 Дапаглифлозин как вещество был впервые описан в патентном документе США US6515117. Способ получения дапаглифлозина включает в себя реакцию 4-бром-1-хлор-2-(4-этоксibenзил)бензола с 2,3,4,6-тетра-О-триметилсилил-D-глюконолактоном, образующееся соединение 3 деметоксилируют и получают смесь диастереомеров дапаглифлозина. Далее диастереомерную смесь дапаглифлозина ацетилируют  
10 уксусным ангидридом в присутствии пиридина и диметиламинопиридина, после чего перекристаллизовывают из абсолютного этанола и получают требуемый тетраацетилованный  $\beta$ -С-глюкозид в виде твердого вещества белого цвета. Тетраацетилованный  $\beta$ -С-глюкозид обрабатывают гидратом гидроксида лития для снятия защиты и получают соединение дапаглифлозин.

15 Способ получения дапаглифлозина раскрыт в ряде других документов, патентов и заявок на патенты, например, в патентных документах WO0127128, WO03099836, WO2004063209, WO2006034489, WO2010022313, WO2012019496, WO2013064909, WO2013068850, WO2013079501, WO2014094544, WO2014159151, WO2014206299, WO2015040571, WO2015044849, WO2015063726, WO2015132803, WO2015155739,  
20 WO2016098016, WO2016128995, WO2016178148, WO2017042683, WO2017063617, WO2018029611, WO2018029264, WO2018142422.

В документах предшествующего уровня техники ранее были предложены некоторые композиции ингибитора SGLT2 дапаглифлозина.

В патентном документе WO2008116179 раскрыт состав с немедленным  
25 высвобождением в форме смеси гранул или в форме капсулы либо таблетки, содержащий пропиленгликоль-гидрат дапаглифлозина, один или более объемообразующих агентов, одно или более связующих веществ и один или более разрыхлителей.

В патентном документе WO2011060256 раскрыта двухслойная таблетка,  
30 содержащая дапаглифлозин с профилем замедленного высвобождения в одном слое и метформин в другом слое, а в патентном документе WO2011060290 раскрыта композиция дапаглифлозина и метформина с немедленным высвобождением.

В патентном документе WO2012163546 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая циклодекстрин и дапаглифлозин.

Сокристаллы дапаглифлозина с лактозой описаны в патентном документе WO2014178040.

5 В патентных документах WO2015011113 и WO2015128853 раскрыты твердые дисперсионные композиции, содержащие аморфный дапаглифлозин и по меньшей мере один полимер.

В патентном документе CN103721261 раскрыта комбинация ингибитора SGLT2 с витаминами, такими как витамин B.

10 В патентном документе WO2018124497 раскрыт комбинированный фармацевтический препарат, содержащий сокристаллы дапаглифлозина и L-пролина и метформин и/или ингибитор DPP-IV (англ. dipeptidyl peptidase IV – дипептидилпептидаза IV).

15 В патентном документе EP2252289A1 предложена комбинация ингибитора SGLT с ингибитором DPP4, проявляющая синергическое действие в повышении уровня активного GLP-1 (англ. glucagon-like peptide-1 – глюкагоноподобный пептид-1) в плазме крови пациента по сравнению с уровнем, обеспечиваемым при введении только ингибитора SGLT или только ингибитора DPP4.

20 Патентный документ EP2395983A1 относится к фармацевтической композиции, содержащей ингибитор SGLT2, ингибитор DPP4 и третий противодиабетический агент, подходящей для лечения или предупреждения одного или более состояний, выбранных из сахарного диабета первого типа, сахарного диабета второго типа, нарушения толерантности к глюкозе и гипергликемии.

25 Вне зависимости от этих разнообразных известных способов получения по-прежнему сохраняется потребность в эффективном синтезе аморфного дапаглифлозина, позволяющем получить вещество дапаглифлозин высокой степени чистоты и не требующем использования трудоемких стадий очистки. Аморфный дапаглифлозин, полученный способом по настоящему изобретению, используют в фармацевтической композиции, которая проявляет высокую химическую и физическую стабильность, стабильна при нормальных условиях хранения и в то же время обеспечивает улучшенную однородность состава.

### 30 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения аморфного дапаглифлозина, включающий стадии, на которых:

(необязательно очищают дапаглифлозин),

i) растворяют (необязательно очищенный) дапаглифлозин в растворителе, выбранном из группы, состоящей из неводных и апротонных растворителей либо полярных апротонных или полярных протонных растворителей (и их смесей), и фильтруют полученный раствор,

5 ii) объединяют раствор с антирастворителем, выбранным из группы, состоящей из неводных и непротонных растворителей (и их смесей), при температуре в диапазоне от 0 до 25°C (при перемешивании), предпочтительно, при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности P/V ("число мощности P/V" в контексте настоящего документа также называют "мощностью перемешивания (на единицу)  
10 объема P/V") от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>,

iii) перемешивают суспензию при температуре кристаллизации от 0°C до 25°C, предпочтительно, при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности P/V от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>,

15 iv) охлаждают (при перемешивании) до достижения температуры от -15°C до 15°C, предпочтительно, при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности P/V от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup> и

v) выделяют продукт с последующей промывкой и сушкой.

В контексте настоящего документа этот способ также называют "способом (A)".  
Перед стадией i) "способа (A)" "способ (A)" может включать дополнительную стадию  
20 очистки дапаглифлозина, предпочтительно, очистки дапаглифлозина посредством кислотнo-щелочной экстракции, более предпочтительно, очистки дапаглифлозина посредством кислотнo-щелочной экстракции путем добавления щелочного водного раствора и дополнительной промывки водой.

Продукт, полученный на стадии v), содержит аморфный дапаглифлозин или  
25 состоит из аморфного дапаглифлозина. Предпочтительно, способ по настоящему изобретению позволяет получить продукт, содержащий аморфный дапаглифлозин или состоящий из аморфного дапаглифлозина, не содержащий примеси IMP A (англ. impurity – примесь) либо содержащий небольшое количество примеси IMP A, например, менее 0,02 мас.% в расчете на общую массу дапаглифлозина (полученного  
30 на стадии v) в промытом и высушенном продукте), в особенности, в расчете на общую массу аморфного дапаглифлозина (полученного на стадии v) в промытом и высушенном продукте). Согласно одному из вариантов осуществления, на стадиях ii), iii), iv) перемешивание выполняют при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности P/V от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>.

P/V представляет собой сокращение от англ. «power/volume» (мощность/объем). При использовании в контексте настоящего документа термины "число мощности P/V" и "мощность перемешивания на единицу объема P/V", а также "мощность перемешивания на объем P/V" и "P/V" могут использоваться взаимозаменяемо.

5 Термин "мощность перемешивания на объем P/V" может, в частности, представлять собой мощность перемешивания на объем смеси (при этом указанной смесью могут быть, например, суспензия на стадии iii) или iv) "способа (A)" или суспензия на стадии iv) или v) "способа (B)" или, например, комбинация на стадии ii) "способа (A)" или комбинация на стадии iii) "способа (B)", подвергаемой перемешиванию.

10 Термин "растворитель, выбранный из группы, состоящей из неводных и апротонных растворителей либо полярных апротонных или полярных протонных растворителей (и их смесей)" при использовании в контексте настоящего документа может, в частности, означать "растворитель, выбранный из группы, состоящей из неводных и апротонных растворителей и их смесей", или может, в частности, означать  
15 "растворитель, выбранный из группы, состоящей из апротонных растворителей; неводных полярных протонных растворителей; и их смесей". Апротонный растворитель может, в частности, представлять собой полярный апротонный растворитель. Полярный протонный растворитель может, в частности, представлять собой неводный полярный протонный растворитель.

20 При использовании в контексте настоящего документа термины "между x и y" и "в диапазоне от x до y", соответственно, описывают диапазоны, включающие в себя оба граничных значения диапазона x и y. Например, диапазон "от 0 до 25°C" включает граничные значения диапазона 0°C и 25°C. Термины "в диапазоне от x до y" и "от x до y" в контексте настоящего изобретения могут использоваться взаимозаменяемо. При  
25 использовании в контексте настоящего документа термин "температура кристаллизации" может, в частности, охватывать термин "температура образования твердого аморфного материала".

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ получения аморфного дапаглифлозина, включающий стадии, на которых:

30 i) очищают дапаглифлозин, предпочтительно, очищают дапаглифлозин посредством кислотно-щелочной экстракции, более предпочтительно, очищают дапаглифлозин посредством кислотно-щелочной экстракции путем добавления щелочного водного раствора и дополнительной промывки водой,

ii) растворяют дапаглифлозин в растворителе, выбранном из группы,  
35 состоящей из неводных и апротонных растворителей или полярных апротонных

растворителей и полярных протонных растворителей (и их смесей), и фильтруют полученный раствор,

iii) объединяют раствор с антирастворителем, выбранным из группы, состоящей из неводных и непротонных растворителей (и их смесей), при температуре в диапазоне от 0 до 25°C (при перемешивании), предпочтительно, при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>,

iv) перемешивают суспензию при температуре кристаллизации от 0°C до 25°C, предпочтительно, при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>,

v) охлаждают до достижения температуры от -15°C до 15°C (при перемешивании), предпочтительно, при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup> и

vi) выделяют продукт с последующей промывкой и сушкой.

В контексте настоящего документа этот способ также называют "способом (B)".

Продукт, полученный на стадии vi), содержит аморфный дапаглифлозин или состоит из аморфного дапаглифлозина. Предпочтительно, способ по настоящему изобретению позволяет получить продукт, содержащий аморфный дапаглифлозин или состоящий из аморфного дапаглифлозина и не содержащий примеси IMP A либо содержащий небольшое количество примеси IMP A, например, менее 0,02 мас.% в расчете на общую массу дапаглифлозина (полученного на стадии vi) в промытом и высушенном продукте), в особенности, в расчете на общую массу аморфного дапаглифлозина (полученного на стадии vi) в промытом и высушенном продукте).

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, дапаглифлозин, используемый на стадии i) описанных выше способов получения аморфного дапаглифлозина, получают следующим способом, включающим (схема представлена на Фиг. 1):

- реакцию 5-бром-2-хлорбензойной кислоты формулы 3 с оксалилхлоридом в дихлорметане с получением 5-бром-2-хлорбензоилхлорида,

- реакцию полученного 5-бром-2-хлорбензоилхлорида с этоксибензолом в присутствии  $AlCl_3$  в дихлорметане, необязательно очистку полученного соединения, предпочтительно, очистку полученного соединения кристаллизацией, более предпочтительно, очистку полученного соединения кристаллизацией с затравкой, с получением (5-бром-2-хлорфенил)(4-этоксифенил)метанона,

5 - реакцию полученного (5-бром-2-хлорфенил)(4-этоксифенил)метанона с  $\text{AlCl}_3$  и  $\text{NaBH}_4$  в ТГФ (англ. THF, tetrahydrofurane – тетрагидрофуран), необязательно очистку полученного соединения, предпочтительно, очистку полученного соединения кристаллизацией, более предпочтительно, очистку полученного соединения кристаллизацией с затравкой, с получением 4-бром-1-хлор-2-(4-этоксibenзил)бензола,

10 - реакцию полученного (4-бром-1-хлор-2-(4-этоксibenзил)бензола с (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-трис((триметилсилил)окси)-6-(((триметилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-2-оном в присутствии н-бутиллития в ТГФ и толуоле с последующей обработкой (полученной смеси) метансульфоновой кислотой в метаноле, необязательно очистку полученного соединения экстракцией гептаном с получением (3R,4S,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола,

15 - реакцию полученного (3R,4S,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола *in-situ* с триэтилсианом и эфиратом трехфтористого бора в дихлорметане с получением (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола,

20 - реакцию полученного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола *in-situ* с уксусным ангидридом в присутствии диметиламинопиридина в дихлорметане, необязательно очистку полученного соединения, предпочтительно, очистку полученного соединения кристаллизацией, более предпочтительно, очистку полученного соединения кристаллизацией с затравкой, с получением триацетата (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола,

25 - обработку полученного триацетата (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола гидроксидом натрия в водном метаноле с получением дапаглифлозина, который может быть использован на стадиях с i) по v) ("способа (A)") или с i) по vi) ("способа (B)"), как описано выше, в частности, для получения аморфного дапаглифлозина.

30 Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения, дапаглифлозин, используемый на стадии i) описанных выше способов получения аморфного дапаглифлозина, получают следующим способом (схематически представлен на Фиг. 1) (включающим):

- реакцию 5-бром-2-хлорбензойной кислоты формулы 3 с оксалилхлоридом в дихлорметане с получением 5-бром-2-хлорбензоилхлорида,
- реакцию полученного 5-бром-2-хлорбензоилхлорида с этоксибензолом в присутствии  $AlCl_3$  в дихлорметане, очистку полученного соединения кристаллизацией с затравкой с получением (5-бром-2-хлорфенил)(4-этоксифенил)метанона, 5
- реакцию полученного (5-бром-2-хлорфенил)(4-этоксифенил)метанона с  $AlCl_3$  и  $NaBH_4$  в ТГФ, очистку полученного соединения кристаллизацией с затравкой с получением 4-бром-1-хлор-2-(4-этоксibenзил)бензола,
- реакцию полученного 4-бром-1-хлор-2-(4-этоксibenзил)бензола с 10 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-трис((триметилсилил)окси)-6-(((триметилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-2-оном в присутствии н-бутиллития в ТГФ и толуоле с последующей обработкой метансульфоновой кислотой в метаноле, очистку полученного соединения экстракцией гептаном с получением (3R,4S,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран- 15 3,4,5-триола,
- реакцию полученного (3R,4S,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола *in-situ* с триэтилсианом и эфиратом трехфтористого бора в дихлорметане с получением (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H- 20 пиран-3,4,5-триола,
- реакцию полученного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола *in-situ* с уксусным ангидридом в присутствии диметиламинопиридина в дихлорметане, очистку полученного соединения кристаллизацией с затравкой с получением триацетата 25 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола,
- обработку полученного триацетата (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола гидроксидом натрия в водном метаноле с получением дапаглифлозина, который может быть 30 использован на стадиях с i) по v) ("способа (A)") или с i) по vi) ("способа (B)"), как описано выше, в частности, для получения аморфного дапаглифлозина.

Термин "очистка кристаллизацией" может включать растворение соединения, подлежащего очистке, в растворителе с получением раствора, предоставление раствору возможности кристаллизации или индуцирование в растворе кристаллизации 35 соединения, подлежащего очистке, и необязательно выделение кристаллизуемого

соединения, подлежащего очистке. Термин "очистка кристаллизацией с затравкой" может включать растворение соединения, подлежащего очистке, в растворителе с получением раствора и индуцирование в растворе кристаллизации соединения, подлежащего очистке, путем добавления в раствор затравочного материала, в особенности, затравочных кристаллов, и необязательно выделение кристаллизуемого соединения, подлежащего очистке. Затравочные кристаллы могут представлять собой затравочные кристаллы, содержащие соединение, подлежащее очистке путем кристаллизации, или состоящие из соединения, подлежащего очистке путем кристаллизации, или же затравочный материал может представлять собой частицы диоксида кремния. Частицы диоксида кремния, в частности, могут быть использованы для первоначального получения затравочных кристаллов, содержащих соединение, подлежащее очистке путем кристаллизации, или состоящих из соединения, подлежащего очистке путем кристаллизации.

В частности, предложены следующие пункты:

15 1. Способ получения аморфного дапаглифлозина, включающий стадии, на которых:

i) растворяют дапаглифлозин в растворителе, выбранном из группы, состоящей из неводных и апротонных растворителей либо полярных апротонных или полярных протонных растворителей, и фильтруют полученный раствор,

20 ii) объединяют раствор с антирастворителем, выбранным из группы, состоящей из неводных и непротонных растворителей, при температуре в диапазоне от 0 до 25°C при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>,

25 iii) перемешивают суспензию при температуре кристаллизации от 0°C до 25°C при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>,

iv) охлаждают до достижения температуры от -15°C до 15°C при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup> и

v) выделяют продукт с последующей промывкой и сушкой.

30 2. Способ получения аморфного дапаглифлозина по п. 1, где растворитель, используемый на стадии i), выбирают из ароматических углеводов, сложных эфиров, простых эфиров, спиртов, предпочтительно, из толуола, этилацетата, изопропилацетата, трет-бутилметилового эфира, этанола, более предпочтительно, из

толуола, этилацетата, трет-бутилметилового эфира и, еще более предпочтительно, из толуола.

3. Способ получения аморфного дапаглифлозина по п. 1, где антирастворитель, используемый на стадии ii), выбирают из алканов и циклогексана, предпочтительно, из гептана и гексана и, более предпочтительно, из гептана.

4. Способ получения аморфного дапаглифлозина по п. 1, где температура, используемая на стадии ii), составляет от 0 до 25°C, предпочтительно, от 5 до 20°C и, более предпочтительно, от 10 до 15°C.

5. Способ получения аморфного дапаглифлозина по п. 1, где температура кристаллизации, используемая на стадии iii), составляет от 0 до 25°C, предпочтительно, от 5 до 20°C и, более предпочтительно, от 10 до 15°C.

6. Способ получения аморфного дапаглифлозина по п. 1, где температура охлаждения, используемая на стадии iv), составляет от -15 до 15°C, предпочтительно, от -10 до 10°C и, более предпочтительно, от -5 до 5°C.

7. Способ получения аморфного дапаглифлозина по п. 1, где на стадии ii), стадии iii) и стадии iv) используют скорость перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 до 250 Вт/м<sup>3</sup>, предпочтительно, от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 120 Вт/м<sup>3</sup> и, более предпочтительно, от 2 до 60 Вт/м<sup>3</sup>.

8. Способ получения аморфного дапаглифлозина, включающий стадии, на которых:

i) очищают дапаглифлозин посредством кислотнo-щелочной экстракции путем добавления щелочного водного раствора и дополнительной промывки водой,

ii) растворяют дапаглифлозин в растворителе, выбранном из группы, состоящей из неводных и апротонных растворителей или полярных апротонных растворителей и полярных протонных растворителей, и фильтруют полученный раствор,

iii) объединяют раствор с антирастворителем, выбранным из группы, состоящей из неводных и непротонных растворителей, при температуре в диапазоне от 0 до 25°C при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>,

iv) перемешивают суспензию при температуре кристаллизации от 0°C до 25°C при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>,

v) охлаждают до достижения температуры от  $-15^{\circ}\text{C}$  до  $15^{\circ}\text{C}$  при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от  $2 \text{ Вт/м}^3$  до  $250 \text{ Вт/м}^3$  и

vi) выделяют продукт с последующей промывкой и сушкой.

5 9. Способ получения аморфного дапаглифлозина по п. 8, где кислотно-щелочную экстракцию на стадии i) проводят путем добавления щелочного водного раствора, выбранного из NaOH, KOH или любых других основных соединений, с величиной pH от 8 до 14, предпочтительно, от 10 до 14 и, более предпочтительно, от 12,5 до 13,5.

10 10. Способ получения аморфного дапаглифлозина по п. 8, где растворитель, используемый на стадии ii), выбирают из ароматических углеводородов, сложных эфиров, простых эфиров, спиртов, предпочтительно, из толуола, этилацетата, изопропилацетата, трет-бутилметилового эфира, этанола, более предпочтительно, из толуола, этилацетата, трет-бутилметилового эфира и, еще более предпочтительно, из толуола.

15 11. Способ получения аморфного дапаглифлозина по п. 8, где антирастворитель, используемый на стадии iii), выбирают из алканов и циклогексана, предпочтительно, из гептана и гексана и, более предпочтительно, из гептана.

20 12. Способ получения аморфного дапаглифлозина по п. 8, где температура, используемая на стадии iii), составляет от  $0$  до  $25^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно, от  $5$  до  $20^{\circ}\text{C}$  и, более предпочтительно, от  $10$  до  $15^{\circ}\text{C}$ .

13. Способ получения аморфного дапаглифлозина по п. 8, где на стадии iv) используют температуру кристаллизации в диапазоне от  $0$  до  $25^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно, от  $5$  до  $20^{\circ}\text{C}$  и, более предпочтительно, от  $10$  до  $15^{\circ}\text{C}$ .

25 14. Способ получения аморфного дапаглифлозина по п. 8, где на стадии v) используют температуру охлаждения в диапазоне от  $-15$  до  $15^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно, от  $-10$  до  $10^{\circ}\text{C}$  и, более предпочтительно, от  $-5$  до  $5^{\circ}\text{C}$ .

30 15. Способ получения аморфного дапаглифлозина по п. 8, где на стадии iii), стадии iv) и стадии v) используют скорость перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от  $2 \text{ Вт/м}^3$  до  $250 \text{ Вт/м}^3$ , предпочтительно, от  $2 \text{ Вт/м}^3$  до  $120 \text{ Вт/м}^3$  и, более предпочтительно, от  $2 \text{ Вт/м}^3$  до  $60 \text{ Вт/м}^3$ .

16. Способ получения аморфного дапаглифлозина, включающий стадии, на которых:

- проводят реакцию 5-бром-2-хлорбензойной кислоты формулы 3 с оксалилхлоридом в дихлорметане с получением 5-бром-2-хлорбензоилхлорида,

- проводят реакцию полученного 5-бром-2-хлорбензоилхлорида с этоксибензолом в присутствии  $AlCl_3$  в дихлорметане, очищают полученное соединение кристаллизацией с затравкой и получают (5-бром-2-хлорфенил)(4-этоксифенил)метанон,

5 - проводят реакцию полученного (5-бром-2-хлорфенил)(4-этоксифенил)метанона с  $AlCl_3$  и  $NaBH_4$  в ТГФ, очищают полученное соединение, используя этанол с затравкой, и получают 4-бром-1-хлор-2-(4-этоксibenзил)бензол,

- проводят реакцию полученного 4-бром-1-хлор-2-(4-этоксibenзил)бензола с (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-трис((триметилсилил)окси)-6-(((триметилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-2-оном в присутствии н-бутиллития в ТГФ и толуоле с последующей обработкой метансульфоновой кислотой в метаноле, очищают полученное соединение экстракцией гептаном и получают (3R,4S,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол,

15 - проводят реакцию полученного (3R,4S,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола *in-situ* с триэтилсиланом и эфиром трехфтористого бора в дихлорметане и получают (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол,

20 - проводят реакцию полученного (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола *in-situ* с уксусным ангидридом в присутствии диметиламинопиридина в дихлорметане, очищают полученное соединение кристаллизацией с затравкой и получают триацетат (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола,

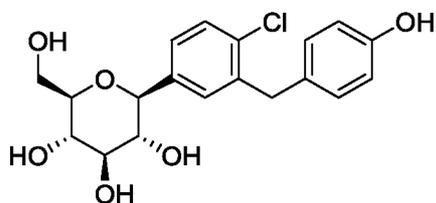
- обрабатывают полученный триацетат (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола гидроксидом натрия в водном метаноле и получают дапаглифлозин, используемый по любому из предшествующих пунктов с 1 до 15.

## 30 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 изображен способ получения дапаглифлозина.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Известно, что для композиции, содержащей фармацевтически активное вещество, характерна технологическая проблема реагломерации, приводящей к снижению профилей растворения активного вещества. Следовательно, аморфная форма будет более выигрышной с точки зрения повышения профиля растворения, что позволит устранить проблему снижения профилей растворения из-за нежелательной реагломерации. Общеизвестно, что получить аморфный материал в химически чистой форме, а именно, в форме вещества, соответствующего требованиям ICH (англ. International Conference on Harmonisation – Международная конференция по гармонизации), достаточно сложно. В ходе получения аморфного дапаглифлозина в соответствии с существующими литературными данными было идентифицировано вещество или примесь с химическим наименованием (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-гидроксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол (обозначенное ниже как примесь IMP A), имеющее следующую химическую структуру



формула 1 (примесь IMP A),

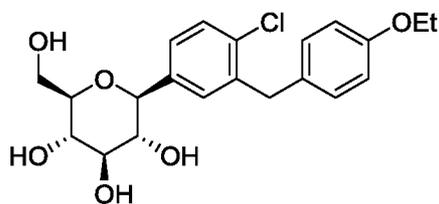
которое сложно удалить из конечного аморфного дапаглифлозина.

Содержание примеси IMP A и остаточных растворителей определяли методом ВЭЖХ (англ. HPLC, High Performance Liquid Chromatography – высокоэффективная жидкостная хроматография), как описано в Примере А.

Таким образом, одним из вариантов осуществления настоящего изобретения была разработка способа получения аморфного дапаглифлозина, не содержащего какого-либо обнаруживаемого уровня примеси IMP A. Другим вариантом осуществления настоящего изобретения была разработка способа получения аморфного дапаглифлозина, где примесь IMP A может быть очищена или удалена до уровня менее 0,02%. Неожиданно было обнаружено, что использование на конечной стадии синтеза аморфного дапаглифлозина процесса экстракции позволяет удалить примесь IMP A с высокими выходами. Процесс экстракции является более предпочтительным по сравнению с общеизвестными способами, такими как кристаллизация, образование сокристаллов и т.п., которые могут привести к значительным потерям материала при низком коэффициенте очистки от этой конкретной примеси. Способы по настоящему изобретению позволяют получить аморфный дапаглифлозин, не содержащий какого-либо обнаруживаемого уровня

примеси IMP A и удовлетворяющий требованиям ICH в отношении остаточных растворителей в конечном веществе.

Настоящее изобретение относится к новому и усовершенствованному способу получения аморфного дапаглифлозина, такого как изображен представленной ниже формулой



и промежуточных продуктов реакции, подходящих для его получения, где полученный аморфный дапаглифлозин не содержит какого-либо обнаруживаемого уровня примеси IMP A либо содержание примеси IMP A составляет менее 0,02%.

10 Таким образом, один из вариантов осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения аморфного дапаглифлозина, включающий стадии, на которых:

i) растворяют дапаглифлозин в растворителе и фильтруют полученный раствор,

15 ii) объединяют раствор с антирастворителем при определенных температуре и скорости перемешивания с получением суспензии,

iii) перемешивают суспензию при температуре кристаллизации,

iv) охлаждают и

v) выделяют продукт.

20 Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что для получения аморфного дапаглифлозина, удовлетворяющего требованиям руководства ICH, образование примеси IMP A в конечном аморфном дапаглифлозине может быть сведено к минимуму за счет тщательного контроля технологических параметров на каждой стадии процесса получения аморфного дапаглифлозина. Благодаря такому  
25 тщательному технологическому контролю можно гарантировать, что конечный аморфный дапаглифлозин по существу не содержит примеси IMP A, то есть содержание примеси IMP A в аморфном дапаглифлозине составляет менее 0,02%, и что полученный аморфный дапаглифлозин также соответствует требованиям ICH в отношении остаточных растворителей в конечном веществе.

Таким образом, один из вариантов осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения аморфного дапаглифлозина, где исходный дапаглифлозин имеет содержание примеси IMP A менее 0,02%, включающий стадии, на которых:

- 5 i) растворяют дапаглифлозин в растворителе, выбранном из группы, состоящей из неводных и апротонных растворителей либо полярных апротонных или полярных протонных растворителей (и их смесей), и фильтруют полученный раствор,
- ii) объединяют раствор с антирастворителем, выбранным из группы, состоящей из неводных и непротонных растворителей (и их смесей), при температуре  
10 в диапазоне от 0 до 25°C (при перемешивании), предпочтительно, при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  ("число мощности  $P/V$ " в контексте настоящего документа также называют "мощностью перемешивания (на единицу) объема  $P/V$ ") от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>,
- iii) перемешивают суспензию при температуре кристаллизации от 0°C до  
15 25°C, предпочтительно, при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>,
- iv) охлаждают до достижения температуры от -15°C до 15°C (при перемешивании), предпочтительно, при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>, и
- 20 v) выделяют продукт с последующей промывкой и сушкой.

Число мощности  $P/V$  является общепринятым параметром масштабирования, зависящим от скорости перемешивания и геометрических параметров химического реактора и мешалки. Оно определяется следующим уравнением

$$\frac{P}{V} = \frac{N_p \cdot \rho \cdot n^3 \cdot d^5}{V}$$

где  $\rho$  представляет собой плотность реакционной массы,  $n$  – скорость мешалки,  
25  $d$  – диаметр мешалки,  $V$  – объем реакционной массы.  $N_p$  представляет собой число мощности, которое может быть рассчитано методом вычислительной гидродинамики или определено эмпирически по литературным данным на основании формы мешалки и геометрических параметров химического реактора (Rushton, J. H.; Costich, E. W.; Everett, J. J. "Power characteristics of mixing impellers Part 2 (Характеристики мощности лопастных мешалок смесителя. Часть 2)." Chem. Eng. Prog. 46 (1950): 467-476.)  
30

Растворитель, используемый на стадии i), может быть выбран из ароматических углеводов, сложных эфиров, простых эфиров, спиртов и их смесей; предпочтительно, из толуола, этилацетата, изопропилацетата, трет-бутилметилового

эфира, этанола и их смесей; более предпочтительно, растворитель может быть выбран из толуола, этилацетата, трет-бутилметилового эфира; и, еще более предпочтительно, растворитель может представлять собой толуол.

5 Антирастворитель, используемый на стадии ii), может быть выбран из алканов и циклогексана, и их смесей; предпочтительно, выбран из гептана, гексана и их смесей; и, более предпочтительно, антирастворитель может представлять собой гептан.

10 Растворитель, используемый на стадии i), может быть выбран из ароматических углеводородов, сложных эфиров, простых эфиров, спиртов и их смесей; а антирастворитель, используемый на стадии ii), может быть выбран из алканов и циклогексана, и их смесей; предпочтительно, выбран из гептана, гексана и их смесей; и, более предпочтительно, антирастворитель может представлять собой гептан.

15 Растворитель, используемый на стадии i), может быть выбран из толуола, этилацетата, изопропилацетата, трет-бутилметилового эфира, этанола и их смесей; более предпочтительно, растворитель может быть выбран из толуола, этилацетата, трет-бутилметилового эфира; а антирастворитель, используемый на стадии ii), может быть выбран из алканов и циклогексана, и их смесей; предпочтительно, выбран из гептана, гексана и их смесей; и, более предпочтительно, антирастворитель может представлять собой гептан.

20 Растворитель, используемый на стадии i), может представлять собой толуол; а антирастворитель, используемый на стадии ii), может быть выбран из алканов и циклогексана, и их смесей; предпочтительно, выбран из гептана, гексана и их смесей; и, более предпочтительно, антирастворитель может представлять собой гептан.

Температура, используемая на стадии ii), может находиться в диапазоне от 0 до 25°C, предпочтительно, от 5 до 20°C и, более предпочтительно, от 10 до 15°C.

25 Температура кристаллизации, используемая на стадии iii), может находиться в диапазоне от 0 до 25°C, предпочтительно, от 5 до 20°C и, более предпочтительно, от 10 до 15°C.

Температура охлаждения на стадии iv) может находиться в диапазоне от -15 до 15°C, предпочтительно, от -10 до 10°C и, более предпочтительно, от -5 до 5°C.

30 Скорость перемешивания на стадии ii), стадии iii) и стадии iv) может находиться в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>, предпочтительно, от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 120 Вт/м<sup>3</sup> и, более предпочтительно, от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 60 Вт/м<sup>3</sup>.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что все указанные выше стадии способа следует выполнять в строго заданном диапазоне температур и,

предпочтительно, при строго определенных скоростях перемешивания. Благодаря такому тщательному технологическому контролю можно быть уверенным, что полученное вещество соответствует требованиям ICH в отношении остаточных растворителей в конечном веществе и способ может быть применим в промышленном масштабе без проблем с медленной фильтрацией конечного вещества, что часто имеет место в случае аморфных материалов.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что для достижения быстрой фильтрации продукта очень важна температура осаждения на стадии ii). Необходимо, чтобы агломерация во время осаждения происходила в определенном температурном диапазоне, позволяющем получать приемлемые агломерированные частицы, что обеспечивает хорошие фильтрационные свойства продукта. Если температура осаждения ниже указанных выше пределов, фильтрация будет протекать слишком медленно. Если температура выше, агломерация будет происходить слишком интенсивно из-за «стеклования» аморфного материала в предпочтительной комбинации растворителей, что приведет к превращению продукта в масло, которое невозможно выделить. Кроме того, более высокая температура осаждения оказывает сильное влияние на остаточные растворители в конечном аморфном дапаглифлозине. Если материал осаждают при более высоких температурах, чем определено выше, получаемый при этом материал будет захватывать такое количество остаточных растворителей, которое не может быть уменьшено сушкой, даже если материал показал хорошую скорость фильтрации.

Кроме того, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что скорость перемешивания и температура на стадиях iii) и iv) являются более важными для высокой скорости фильтрации, чем мог бы ожидать средний специалист в данной области. При слишком высокой входной мощности и слишком низкой температуре суспензии аморфные частицы разрушаются под воздействием входной мощности при перемешивании, что приводит к высокому сопротивлению фильтровального осадка, как показано в примерах, но не ограничивается ими. Скорость фильтрации в метрах в секунду определяют как объем маточного раствора, выраженный в кубических метрах, проходящий через определенную площадь фильтра, выраженную в квадратных метрах, за время измерения в секундах при перепаде давления на фильтровальном осадке 1 бар.

Продукт, полученный при посредстве указанных выше стадий с i) по v), может быть выделен на любом промышленном оборудовании, что означает отсутствие необходимости в специальных и дорогостоящих устройствах. Например, может быть использован фильтр, работающий под давлением, или фильтр-осушитель. Для

выполнения стадии полного выделения с последующими стадией промывки и стадией сушки стадию выделения предпочтительно проводить на фильтре-осушителе. Отфильтрованный материал следует тщательно промыть антирастворителем, таким как гептан, для вымывания остаточных растворителей из влажного осадка и эффективного удаления растворителей во время сушки. Материал необязательно может быть суспендирован в антирастворителе для лучшего удаления остаточного растворителя из осадка перед сушкой. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что остающиеся во влажном осадке растворители имеют большое значение для достижения эффективной сушки продукта. Если, например, во влажном осадке присутствует растворитель, такой как толуол (в значительных количествах), он будет инициировать низкое «стеклование» аморфного дапаглифлозина, что приведет к дополнительной агломерации и, как следствие, к невыполнению требований ICH в отношении остаточных растворителей в конечном продукте для растворителя и антирастворителя, используемых в способе.

Дапаглифлозин, используемый на стадии i) описанного выше способа получения аморфного дапаглифлозина, может быть в любой форме в виде твердого вещества, в любой полиморфной форме или в виде раствора в растворителе и может быть получен любым способом, позволяющим получить дапаглифлозин с содержанием примеси IMP A менее 0,02%.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, дапаглифлозин, используемый на стадии i) описанного выше способа получения аморфного дапаглифлозина, получают следующим способом (схема представлена на Фиг. 1):

- Стадия 1: Проводят реакцию 5-бром-2-хлорбензойной кислоты формулы 3 с оксалилхлоридом в дихлорметане с получением 5-бром-2-хлорбензоилхлорида формулы 4.

- Стадия 2: Проводят реакцию соединения формулы 4 с этоксибензолом в присутствии  $AlCl_3$  в дихлорметане, очищают полученное соединение кристаллизацией с затравкой и получают (5-бром-2-хлорфенил)(4-этоксифенил)метанон формулы 5. Температура реакции во время добавления соединения формулы 4 находится в диапазоне от  $-20^{\circ}C$  до  $0^{\circ}C$ . Растворитель для кристаллизации представляет собой смесь метанола и этилацетата в соотношении метанол/этилацетат от 10:1 до 4:1. Температура затравки составляет от  $35^{\circ}C$  до  $45^{\circ}C$ .

- Стадия 3: Проводят реакцию соединения формулы 5 с  $AlCl_3$  и  $NaBH_4$  в ТГФ, очищают полученное соединение, используя этанол с затравкой, и получают 4-

бром-1-хлор-2-(4-этоксibenзил)бензол формулы 6. Температура реакции во время добавления  $AlCl_3$  составляет от  $-10^\circ C$  до  $5^\circ C$ . Температура реакции после добавления  $AlCl_3$  составляет от  $60^\circ C$  до  $65^\circ C$ . Температура затравки составляет от  $25^\circ C$  до  $30^\circ C$ .

5 - Стадия 4: Проводят реакцию (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-трис((триметилсилил)окси)-6-(((триметилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-2-она (соединение 7) с соединением формулы 6 в присутствии н-бутиллития в тетрагидрофуране и толуоле с последующей обработкой метансульфоновой кислотой в метаноле, очищают полученное соединение экстракцией гептаном и получают  
10 (3R,4S,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол формулы 8. Температура реакции во время добавления n-BuLi находится в диапазоне от  $-90^\circ C$  до  $-65^\circ C$ . Температура реакции во время добавления соединения 7 находится в диапазоне от  $-90^\circ C$  до  $-70^\circ C$ .

15 - Стадия 5: Проводят реакцию соединения формулы 8 *in-situ* с триэтилсиланом и эфиром трехфтористого бора в дихлорметане и получают (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол формулы 2. Температура реакции во время добавления эфира трехфтористого бора находится в диапазоне от  $-50^\circ C$  до  $-20^\circ C$ .

20 - Стадия 6: Проводят реакцию соединения формулы 2 *in-situ* с уксусным ангидридом в присутствии диметиламинопиридина в дихлорметане, очищают полученное соединение кристаллизацией из этанола с затравкой и получают триацетат  
(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола формулы 9. Температура затравки составляет от  $60^\circ C$  до  $65^\circ C$ .

25 - Стадия 7: Обрабатывают соединение формулы 9 гидроксидом натрия в водном метаноле и получают соединение 2.

- Стадия 8: Получают твердо-аморфный дапаглифлозин в соответствии со стадиями с i) по v), как описано выше.

30 Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ получения аморфного дапаглифлозина, где исходный дапаглифлозин может иметь содержание примеси IMP A выше 0,02%, что означает отсутствие необходимости контролировать содержание примеси IMP A во время синтеза дапаглифлозина. Таким образом, другим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ получения аморфного дапаглифлозина, включающий стадии, на которых:

35 i) очищают дапаглифлозин, предпочтительно, очищают дапаглифлозин посредством кислотно-щелочной экстракции, более предпочтительно, очищают

дапаглифлозин посредством кислотно-щелочной экстракции путем добавления щелочного водного раствора и дополнительной промывки водой,

5 ii) растворяют дапаглифлозин в растворителе, выбранном из группы, состоящей из неводных и апротонных растворителей или полярных апротонных растворителей и полярных протонных растворителей (и их смесей), и фильтруют полученный раствор,

10 iii) объединяют раствор с антирастворителем, выбранным из группы, состоящей из неводных и непротонных растворителей (и их смесей), при температуре в диапазоне от 0 до 25°C (при перемешивании), предпочтительно, при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  ("число мощности  $P/V$ " в контексте настоящего документа также называют "мощностью перемешивания (на единицу) объема  $P/V$ ") от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>,

15 iv) перемешивают суспензию при температуре кристаллизации от 0°C до 25°C, предпочтительно, при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>,

v) охлаждают до достижения температуры от -15°C до 15°C (при перемешивании), предпочтительно, при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup> и

vi) выделяют продукт с последующей промывкой и сушкой.

20 Число мощности  $P/V$  является общепринятым параметром масштабирования, зависящим от скорости перемешивания и геометрических параметров химического реактора и мешалки. Оно определяется следующим уравнением

$$\frac{P}{V} = \frac{N_p \cdot \rho \cdot n^3 \cdot d^5}{V}$$

25 где  $\rho$  представляет собой плотность реакционной массы,  $n$  – скорость мешалки,  $d$  – диаметр мешалки,  $V$  – объем реакционной массы.  $N_p$  представляет собой число мощности ("число мощности  $N_p$ "), которое может быть рассчитано методом вычислительной гидродинамики или определено эмпирически по литературным данным на основании формы мешалки и геометрических параметров химического реактора ((Rushton, J. H.; Costich, E. W.; Everett, J. J. "Power characteristics of mixing impellers Part 2." Chem. Eng. Prog. 46 (1950): 467-476.)

30 При перемешивании со скоростью перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  ("число мощности  $P/V$ " в контексте настоящего документа также называют "мощностью перемешивания (на единицу) объема  $P/V$ ") мощность (мощность перемешивания) передается перемешиваемой жидкости (например, суспензии или

раствору) на (единицу) объема. Например, перемешивание при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от  $2 \text{ Вт/м}^3$  до  $250 \text{ Вт/м}^3$  передает смеси (например суспензии или комбинации раствора, содержащего дапаглифлозин, с антирастворителем), подвергаемой перемешиванию, мощность (мощность перемешивания) в диапазоне от  $2 \text{ Вт/м}^3$  до  $250 \text{ Вт/м}^3$  (от 2 до 250 Вт на  $\text{м}^3$  объема перемешиваемой смеси).

В частности, перемешивание при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от  $2 \text{ Вт/м}^3$  до  $x \text{ Вт/м}^3$  ( $x \text{ Вт/м}^3$  может составлять, например,  $250 \text{ Вт/м}^3$  или  $120 \text{ Вт/м}^3$  или  $60 \text{ Вт/м}^3$ ) может передавать суспензии, подвергаемой перемешиванию (например, суспензии на стадии iii) или iv) "способа (A)" или суспензии на стадии iv) или v) "способа (B)", мощность (мощность перемешивания) в диапазоне от 2 до  $x \text{ Вт}$  на  $\text{м}^3$  суспензии, подвергаемой перемешиванию. В частности, перемешивание при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от  $2 \text{ Вт/м}^3$  до  $x \text{ Вт/м}^3$  ( $x \text{ Вт/м}^3$  может составлять, например,  $250 \text{ Вт/м}^3$  или  $120 \text{ Вт/м}^3$  или  $60 \text{ Вт/м}^3$ ) может передавать комбинации раствора, содержащего дапаглифлозин, с антирастворителем (например, комбинации на стадии ii) "способа (A)" или комбинации на стадии iii) "способа (B)", подвергаемой перемешиванию, мощность (мощность перемешивания) в диапазоне от 2 до  $x \text{ Вт}$  на  $\text{м}^3$  комбинации, подвергаемой перемешиванию.

Мощность (мощность перемешивания) может передаваться при посредстве перемешивающего устройства (например, резервуара с перемешиванием, реактора с перемешиванием или любого другого устройства для перемешивания) перемешиваемым суспензии или раствору. Наиболее распространенные способы определения передачи мощности перемешиваемой жидкости (например суспензии или раствору) на (единицу) объема основаны на потребляемой электрической мощности, калориметрии или вращающем моменте на мешалке. "Мощность перемешивания" может быть, в частности, "мощностью мешалки".

В случае перемешивающего устройства (например резервуара с перемешиванием или реактора с перемешиванием), снабженного мешалкой, "число мощности  $N_p$ ", в частности, может быть рассчитано после определения эффективного вращающего момента ( $T_{\text{eff}}$ ) (например, с помощью измерителя момента вращения) на мешалке, как описано, например, в работе S. C. Kaiser, S. Werner, V. Jossen, K. Blaschczok, D. Eibl, "Power Input Measurements in Stirred Bioreactors at Laboratory Scale (Измерения потребляемой мощности в биореакторах с перемешиванием в лабораторных масштабах)", J. Vis. Exp. (135) e56078, doi:10.3791/56078 ((May) 2018), в особенности, в разделе Введение. Для учета потерь, возникающих при перемешивании, эффективный вращающий момент ( $T_{\text{eff}}$ ), в частности, может быть

определен как разница между значением вращающего момента, измеренным в устройстве, заполненном жидкостью (например, гептаном) ( $T_L$ ), и значением вращающего момента, измеренным в пустом устройстве ( $T_D$ ) ( $T_{eff} = T_L - T_D$ ).

5 Кислотно-щелочную экстракцию на стадии i) можно проводить путем добавления щелочного водного раствора, который может быть выбран из NaOH, KOH или любых других основных соединений, с величиной pH от 8 до 14, предпочтительно, от 10 до 14 и, более предпочтительно, от 12,5 до 13,5.

10 Кислотно-щелочную экстракцию на стадии i) можно проводить путем добавления щелочного водного раствора (который может включать основные соединения, выбранные из NaOH, KOH, любых других основных соединений и их смесей) с величиной pH от 8 до 14, предпочтительно, от 10 до 14 и, более предпочтительно, от 12,5 до 13,5.

15 Термины "щелочной водный раствор" и "водный щелочной раствор" в контексте настоящего изобретения могут использоваться взаимозаменяемо. Предпочтительно, щелочной водный раствор включает основные соединения, выбранные из NaOH, KOH и их смесей.

Кислотно-щелочная экстракция на стадии i) может включать:

приготовление смеси, содержащей дапаглифлозин, воду и необязательно первый органический растворитель, такой как метанол,

20 экстрагирование указанной смеси вторым органическим растворителем, таким как простой трет-бутилметиловый эфир, с получением раствора, содержащего дапаглифлозин и указанный второй органический растворитель,

25 необязательно промывание раствора, содержащего дапаглифлозин и второй органический растворитель, водой, извлечение дапаглифлозина из (необязательно промытого) раствора, содержащего дапаглифлозин и второй органический растворитель. Указанный второй органический растворитель может представлять собой растворитель, позволяющий получить раствор, содержащий дапаглифлозин, и, кроме того, указанный второй органический растворитель может не смешиваться или не полностью смешиваться с водой.

30 Растворитель, используемый на стадии ii), может быть выбран из ароматических углеводородов, сложных эфиров, простых эфиров, спиртов и их смесей; предпочтительно, растворитель (растворители) может быть выбран из толуола, этилацетата, изопропилацетата, трет-бутилметилового эфира, этанола, более предпочтительно, из толуола, этилацетата, трет-бутилметилового эфира и их

смесей; и, еще более предпочтительно, растворитель, используемый на стадии ii), может представлять собой толуол.

5 Антирастворитель, используемый на стадии iii), может быть выбран из алканов и циклогексана, и их смесей; предпочтительно, из гептана, гексана и их смесей; и, более предпочтительно, антирастворитель, используемый на стадии iii), может представлять собой гептан.

10 Растворитель, используемый на стадии ii), может быть выбран из ароматических углеводородов, сложных эфиров, простых эфиров, спиртов и их смесей; а антирастворитель, используемый на стадии iii), может быть выбран из алканов и циклогексана, и их смесей; предпочтительно, выбран из гептана, гексана и их смесей; и, более предпочтительно, антирастворитель может представлять собой гептан.

15 Растворитель, используемый на стадии ii), может быть выбран из толуола, этилацетата, изопропилацетата, трет-бутилметилового эфира, этанола и их смесей; более предпочтительно, растворитель может быть выбран из толуола, этилацетата, трет-бутилметилового эфира; а антирастворитель, используемый на стадии iii), может быть выбран из алканов и циклогексана, и их смесей; предпочтительно, выбран из гептана, гексана и их смесей; и, более предпочтительно, антирастворитель может представлять собой гептан.

20 Растворитель, используемый на стадии ii), может представлять собой толуол; а антирастворитель, используемый на стадии iii), может быть выбран из алканов и циклогексана, и их смесей; предпочтительно, выбран из гептана, гексана и их смесей; и, более предпочтительно, антирастворитель может представлять собой гептан.

25 Температура, используемая на стадии iii), может находиться в диапазоне от 0 до 25°C, предпочтительно, от 5 до 20°C и, более предпочтительно, от 10 до 15°C.

Температура кристаллизации, используемая на стадии iv), может находиться в диапазоне от 0 до 25°C, предпочтительно, от 5 до 20°C и, более предпочтительно, от 10 до 15°C.

30 Температура охлаждения на стадии v) может находиться в диапазоне от -15 до 15°C, предпочтительно, от -10 до 10°C и, более предпочтительно, от -5 до 5°C.

Скорость перемешивания на стадии iii), стадии iv) и стадии v) может находиться в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>, предпочтительно, от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 120 Вт/м<sup>3</sup> и, более предпочтительно, от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 60 Вт/м<sup>3</sup>.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что примесь IMP A может быть достаточно легко удалена при помощи экстракции, как описано выше на стадиях с i) по vi). Дапаглифлозин плохо растворим в воде (менее 1 мг/мл), поэтому экстракция является очень хорошим способом очистки благодаря высокому выходу.

5 Наряду с высоким выходом экстракция также обладает хорошим потенциалом требуемой очистки. Примесь IMP A не удаляется при выделении аморфного дапаглифлозина. К тому же, предшественники примеси IMP A, присутствующие на предыдущих стадиях, имеют низкий потенциал очистки. Очистка экстракцией на  
10 последней стадии представляет собой достаточно эффективную процедуру с точки зрения очистки от примесей, простую в исполнении и эффективную по времени, с хорошим выходом, значительно превышающим выход, который может быть получен, например, при использовании стандартных процедур кристаллизации.

Дапаглифлозин, используемый на стадии i) описанного выше способа получения аморфного дапаглифлозина, может быть в любой форме в виде твердого  
15 вещества, в любой полиморфной форме или в виде раствора в растворителе и может быть получен любым известным из уровня техники способом, позволяющим получить дапаглифлозин с содержанием примеси IMP A выше 0,02%.

Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения, дапаглифлозин, используемый на стадии i) описанного выше способа получения  
20 аморфного дапаглифлозина, получают следующим способом (схематически представлен на Фиг. 1):

- Стадия 1: Проводят реакцию 5-бром-2-хлорбензойной кислоты формулы 3 с оксалилхлоридом в дихлорметане с получением 5-бром-2-хлорбензоилхлорида формулы 4.

25 - Стадия 2: Проводят реакцию соединения формулы 4 с этоксибензолом в присутствии  $AlCl_3$  в дихлорметане, очищают полученное соединение кристаллизацией с затравкой и получают (5-бром-2-хлорфенил)(4-этоксифенил)метанон формулы 5. Температура реакции во время добавления соединения формулы 4 находится в диапазоне от  $-20^{\circ}C$  до  $10^{\circ}C$ . Растворитель для очистки может быть выбран из группы, состоящей из метанола, этанола, этилацетата или их смеси. Температура затравки  
30 составляет от  $20^{\circ}C$  до  $50^{\circ}C$ .

- Стадия 3: Проводят реакцию соединения формулы 5 с  $AlCl_3$  и  $NaBH_4$  в ТГФ, очищают полученное соединение, используя этанол, смесь этанол/вода, метанол, смесь метанол/вода с затравкой и получают 4-бром-1-хлор-2-(4-этоксифенил)бензол  
35 формулы 6. Температура реакции во время добавления  $AlCl_3$  находится в диапазоне от

-20°C до 30°C. Температура реакции после добавления  $AlCl_3$  находится в диапазоне от 40°C до 65°C. Температура затравки составляет от 20°C до 35°C.

5 - Стадия 4: Проводят реакцию соединения формулы 7 с соединением формулы 6 в присутствии *n*-бутиллития в ТГФ и толуоле с последующей обработкой метансульфоновой кислотой в метаноле, очищают полученное соединение экстракцией гептаном и получают (3R,4S,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол формулы 8. Температура реакции во время добавления *n*-BuLi (*n*-бутиллития) находится в диапазоне от -100°C до -60°C. Температура реакции во время добавления соединения 7 находится в  
10 диапазоне от -100°C до -60°C.

15 - Стадия 5: Проводят реакцию соединения формулы 8 *in-situ* с триэтилсиланом и эфиром трехфтористого бора в дихлорметане и получают (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол формулы 2. Температура реакции во время добавления эфира трехфтористого бора находится в диапазоне от -60°C до 0°C.

20 - Стадия 6: Проводят реакцию соединения формулы 2 *in-situ* с уксусным ангидридом в присутствии диметиламинопиридина в дихлорметане, очищают полученное соединения кристаллизацией с затравкой и получают триацетат (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола формулы 9. Растворитель для очистки может быть выбран из группы, состоящей из метанола, этанола, изопропанола, толуола или их смеси. Температура затравки составляет от 50°C до 70°C.

25 - Стадия 7: Обрабатывают соединение формулы 9 гидроксидом натрия в водном метаноле и получают соединение 2.

- Стадия 8: Получают твердо-аморфный дапаглифлозин в соответствии со стадиями с i) по vi), как описано выше.

30 Авторы настоящего изобретения обнаружили, что все описанные выше реакционные стадии с 1 по 8 следует проводить при предпочтительно точно заданных реакционных параметрах, таких как температура реакции, величина pH, температура затравки, а также следует внимательно выбирать материалы для проведения процесса, такие как растворители для кристаллизации промежуточных продуктов. Благодаря тщательному контролю процесса можно быть уверенным, что полученные активные вещества соответствуют требованиям, при этом содержание примеси IMP A составляет менее 0,02%.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что для достижения надлежащего качества решающее значение также имеет растворитель, используемый для кристаллизации соединения 5. Важно правильно определить соотношение между двумя растворителями. При использовании только одного растворителя качество выделенного соединения формулы 5 будет ниже, чем в случае использования двух растворителей. Наряду с этим для достижения надлежащего качества также важна температура затравки. Если температура затравки ниже указанных выше границ, зародышеобразование происходит быстро и помимо продукта кристаллизуются также примеси.

Авторы обнаружили, что на стадии 3 для получения надлежащих качества и выхода важна температура реакции во время добавления  $AlCl_3$ . При более высокой температуре реакции образуются дополнительные примеси, влияющие на конечные качество и выход. Если температура реакции ниже указанных выше границ, реакционная смесь становится липкой и менее пригодной для масштабирования. Наряду с этим для достижения надлежащего качества также важна температура затравки. Если температура затравки ниже указанных выше границ, зародышеобразование происходит быстро и помимо продукта кристаллизуются также примеси.

На стадии 4 температура реакции имеет решающее значение для конечного качества и выхода. Если температура выше указанных границ, образуются дополнительные примеси.

Авторы обнаружили, что на стадии 5 для получения надлежащих качества и выхода важна температура реакции во время добавления эфирата трехфтористого бора. Если температура реакции выше, образуются дополнительные примеси. Если температура реакции ниже, реакционная смесь становится очень вязкой и менее пригодной для масштабирования.

На стадии 6 температура затравки важна для получения надлежащего качества. Если температура затравки ниже указанных выше границ, зародышеобразование происходит самопроизвольно и быстро. Суспензия становится густой и ее трудно перемешивать. Использование затравки позволяет достичь постепенного зародышеобразования, что хорошо сказывается на профиле примесей.

При использовании описанного выше способа синтеза дапаглифлозина можно быть уверенным в получении дапаглифлозина с низким содержанием примеси IMP A, то есть можно быть уверенным в том, что конечный аморфный дапаглифлозин не содержит какого-либо обнаруживаемого уровня примеси IMP A. И, наконец,

дапаглифлозин, преобразованный в аморфную форму способом по настоящему изобретению, также будет чистым в отношении содержания остаточных растворителей.

Затравочные кристаллы могут быть получены из смеси растворителей для кристаллизации, содержащей кристаллизуемое соединение, где смесь растворителей для кристаллизации подвергают медленному выпариванию при перемешивании магнитной мешалкой, или же в качестве затравочного материала можно использовать частицы диоксида кремния. Частицы диоксида кремния, в частности, могут быть использованы для первоначального получения затравочных кристаллов, содержащих соединение, подлежащее очистке путем кристаллизации, или состоящих из него.

В частности, затравочные кристаллы формулы 5, формулы 6 и формулы 9 получали из смеси растворителей для кристаллизации (содержащей кристаллизуемое соединение) путем медленного выпаривания при перемешивании магнитной мешалкой, в частности, с последующим циклическим охлаждением и нагреванием. Для инициации кристаллизации раствор может быть необязательно инокулирован частицами диоксида кремния. Перед получением первых затравочных кристаллов маслянистый остаток после реакции может быть необязательно очищен методом флэш-хроматографии. Полученные таким образом кристаллы используют для инокуляции при кристаллизации соединений формулы 5, 6 и 9 для получения чистого затравочного материала. Для затравки может быть использован чистый материал, полученный при помощи обычной кристаллизации или обычным способом.

Согласно еще одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим дапаглифлозин в аморфной форме, полученный способом по настоящему изобретению, необязательно в комбинации с одним или более другими активными веществами. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению раскрыты в одновременно находящейся на рассмотрении заявке на патент Словении P-202000042.

Предпочтительные конкретные варианты осуществления настоящего изобретения раскрыты в следующих примерах. Однако следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается данными примерами.

## ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### Пример А

### Метод ВЭЖХ

Чистота дапаглифлозина обычно может быть определена методом ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 150x4,6 мм, 3,5; скорость потока: 0,9 мл/мин; температура колонки: 50°C, длина волны: УФ 225 нм; подвижная фаза: элюент А: 0,1% раствор H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, элюент В: метанол; градиент:

Время (мин)	% об./об. А	% об./об. В
0	55	45
20	10	90
26	10	90
27	55	45

- 5 Подготовка образца: точно взвешивают приблизительно 40 мг образца и растворяют в 50 мл растворителя. Расчет: используют метод площади пиков в процентах. Пики растворителя не интегрируют.

### Пример 1

#### Получение 5-бром-2-хлорбензоилхлорида

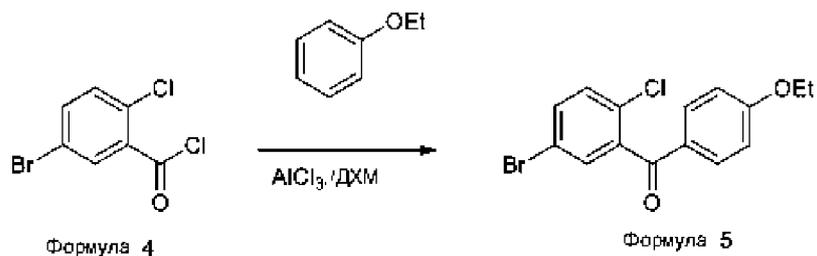


10

- 5-Бром-2-хлорбензойную кислоту (450 г) суспендировали в дихлорметане (2,25 л) и диметилформамиде (0,74 мл). Медленно добавляли оксалилхлорид (180,3 мл) при температуре 15–30°C. Во время добавления происходило выделение газообразных HCl и CO<sub>2</sub>. Реакцию проводили при температуре 20–30°C. Реакцию считали
- 15 завершенной, если содержание 2-хлор-5-бромбензойной кислоты составляло менее 1% (чистота по площади пиков, в процентах). Смесь концентрировали при повышенной температуре до получения маслянистого остатка.

### Пример 2

#### Получение (5-бром-2-хлорфенил)(4-этоксифенил)метанона



В реактор загружали дихлорметан (900 мл) и затем добавляли хлорид алюминия (267,6 г). Реакционную смесь охлаждали до температуры ниже 5°C и медленно добавляли этоксибензол (256,1 мл). По окончании добавления смесь постепенно охлаждали до температуры ниже -5°C. В отдельном реакторе растворяли 5-бром-2-хлорбензоилхлорид (485 г) в дихлорметане (900 мл). Полученный раствор медленно добавляли в смесь хлорида алюминия и этоксибензола с такой скоростью, чтобы температура сохранялась ниже -5°C. По окончании добавления смесь перемешивали при температуре ниже -5°C до завершения реакции. Реакцию считали

5

завершенной, если содержание сложного метилового эфира составляло менее 1% (отбирали пробу реакционной смеси в метаноле). После завершения реакции реакционную смесь медленно добавляли в охлажденный 1М раствор HCl и промывали дихлорметаном (450 мл). Отделяли органическую фазу, водную фазу снова промывали дихлорметаном. Органические фазы объединяли и промывали водой и

10

раствором NaHCO<sub>3</sub>. Полученную таким образом органическую фазу концентрировали до маслянистого остатка и растворяли в смеси метанол : этилацетат, 10:1, нагревая при температуре кипения с обратным холодильником. Прозрачный раствор постепенно охлаждали до температуры 35–45°C и вносили затравку чистого 5-бром-2-хлорфенил(4-этоксифенил)метанона. Реакционную массу постепенно охлаждали до

15

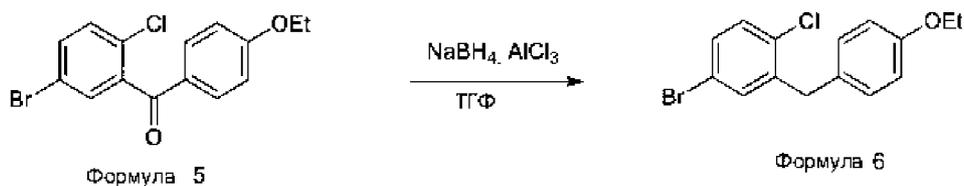
температуры 0–10°C и перемешивали при этой температуре в течение до 4 часов. Осадок отделяли и промывали предварительно охлажденным метанолом. Продукт сушили до тех пор, пока конечное значение LOD (англ. Loss on drying – потери при

20

сушке) не станет менее 1,0%, выход составил 564 г (выход по массе 87%).

### Пример 3

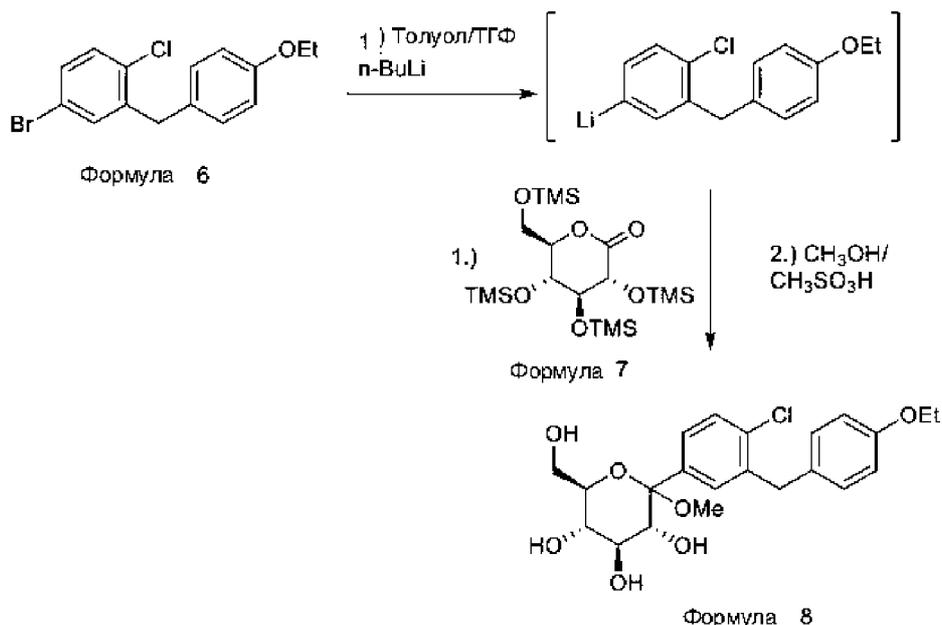
#### Получение 4-бром-1-хлор-2-(4-этоксибензил)бензола



5-Бром-2-хлорфенил(4-этоксифенил)метанон (400 г) растворяли в 1,62 л тетрагидрофурана. В раствор добавляли  $\text{NaBH}_4$  (53,5 г). После добавления смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30–60 мин, затем реакционную смесь охлаждали до температуры ниже  $-5^\circ\text{C}$ . Добавляли порциями хлорид алюминия (314 г), поддерживая температуру реакционной смеси ниже  $5^\circ\text{C}$ . После добавления реакционную смесь постепенно нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивали до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и медленно добавляли в нее смесь ТГФ/вода (англ. THF, tetrahydrofuran – тетрагидрофуран), затем добавляли воду и перемешивали при температуре окружающей среды. Органическую фазу собирали и промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ . Органическую фазу концентрировали до получения маслянистого остатка и растворяли в этаноле (800 мл) при повышенной температуре. Раствор охлаждали до температуры  $25\text{--}30^\circ\text{C}$  и вносили затравку чистого 4-бром-1-хлор-2-(4-этоксифенил)бензола. Реакционную массу постепенно охлаждали до температуры от  $-2$  до  $10^\circ\text{C}$  и перемешивали при этой температуре. Продукт выделяли, промывали предварительно охлажденным этанолом и сушили до тех пор, пока конечное значение LOD (потери при сушке) не станет менее 1,0%. Выход составил 322 г (89%).

#### Пример 4

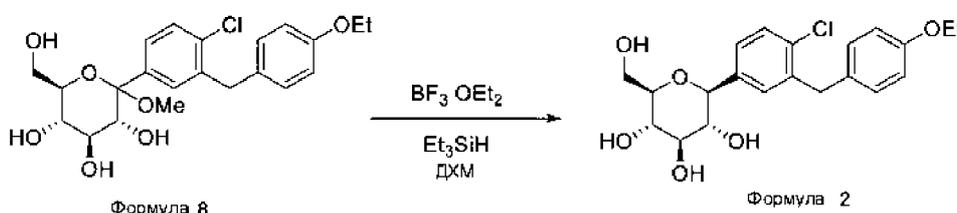
#### 20 Получение 3R,4S,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксифенил)фенил)-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола



В реактор помещали 4-бром-1-хлор-2-(4-этоксипенил)бензол (97,5 г) и толуол (1,46 л). Раствор нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и отгоняли приблизительно половину растворителя. В раствор добавляли тетрагидрофуран (195 мл) и смесь охлаждали до температуры ниже  $-70^{\circ}\text{C}$ . Медленно добавляли раствор 15% *n*-BuLi в гексане (227,5 мл), поддерживая температуру ниже  $-70^{\circ}\text{C}$ . По окончании добавления раствор перемешивали при температуре ниже  $-70^{\circ}\text{C}$  до завершения реакции. В реакционную смесь добавляли раствор 2,3,4,6-тетра-О-триметилсилил-D-глюконолактона (182 г) в толуоле (243 мл) при температуре ниже  $-70^{\circ}\text{C}$ . По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при температуре ниже  $-70^{\circ}\text{C}$ , нагревали приблизительно до  $-65^{\circ}\text{C}$  и добавляли смесь 57,6 г метансульфоново́й кислоты в 488 мл метанола. После добавления смесь постепенно нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали до завершения реакции. После окончания реакции реакционную смесь медленно выливали в насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (630 мл) и перемешивали. В гашеную смесь добавляли 975 мл гептана и 585 мл метанола. Смесь перемешивали в течение еще 15 мин. Органическую фазу несколько раз промывали смесью вода/метанол. Водные фазы объединяли и перегоняли для удаления органических растворителей. В оставшуюся водную фазу добавляли толуол для экстракции. Органические фазы объединяли и промывали водой. Органическую фазу перегоняли при повышенной температуре до получения маслянистого остатка.

### Пример 5

#### Получение (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксипенил)фенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола – дапаглифлозина



25

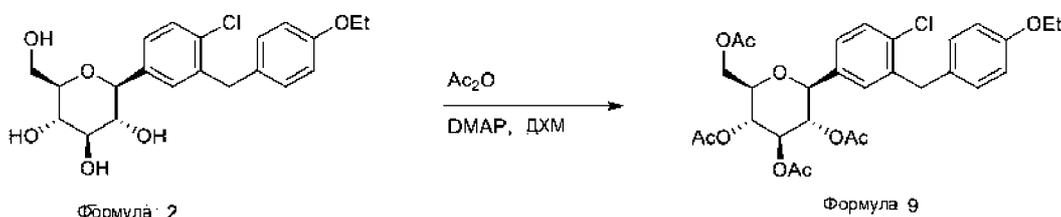
В маслянистый остаток со стадии 4 добавляли дихлорметан (656 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды до получения прозрачного раствора. В полученный таким образом раствор добавляли триэтилсилан (122 мл). Реакционную смесь охлаждали до температуры ниже  $-30^{\circ}\text{C}$  и медленно добавляли 94,2 мл эфирата трехфтористого бора при температуре ниже  $-30^{\circ}\text{C}$ . По окончании добавления смесь перемешивали при температуре ниже  $-30^{\circ}\text{C}$  в течение часа и

30

постепенно нагревали до температуры от -5 до 0°C до завершения реакции. После окончания реакции медленно добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (468 мл). Реакционную смесь перегоняли для удаления органических растворителей, после чего в остаток добавляли этилацетат. Собирали органическую фазу и снова промывали ее насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и водой. Полученную таким образом органическую фазу перегоняли при повышенной температуре до получения маслянистого остатка.

### Пример 6

#### Получение триацетата (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила



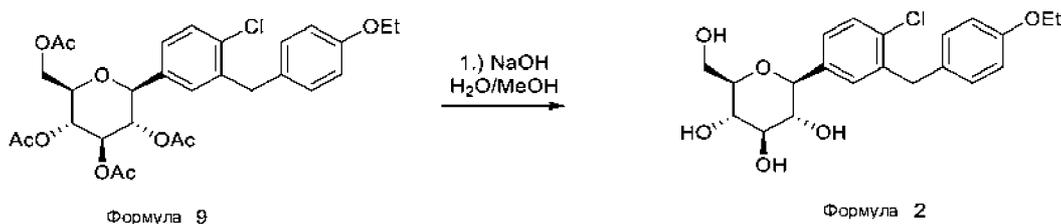
Маслянистый остаток из примера 5 растворяли в дихлорметане (602 мл) при температуре окружающей среды и затем добавляли DMAP (6,22 г) (англ. dimethylaminopyridine – диметиламинопиридин). Реакционную смесь охлаждали до температуры 0–10°C и при температуре ниже 10°C добавляли 144,3 мл уксусного ангидрида. Реакционную смесь постепенно нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали до завершения реакции. Реакционную массу промывали водой с насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Собирали органическую фазу и концентрировали ее до получения маслянистого остатка, к которому добавляли этанол (1,68 л) и сгоняли приблизительно 300 мл этанола. Прозрачный раствор постепенно охлаждали до температуры 60–65°C и вносили затравку. Реакционную массу постепенно охлаждали до температуры 20–25°C и выделяли продукт. Продукт сушили при температуре 50°C в вакууме до тех пор, пока LOD (потери при сушке) не станут менее 1,0%. Получали 123 г продукта с выходом 71%. Чистота по ВЭЖХ: 99,97%.

15

20

### Пример 7

#### Получение дапаглифлозина



Триацетат (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила (740 г), полученный способом, описанным в примерах с 1 по 6, помещали в раствор метанола (2,27 л), воды (0,74 л) и NaOH (231 г) при температуре 35–45°C и перемешивали при температуре 35–45°C до завершения реакции. После окончания реакции медленно добавляли 1М раствор HCl (1,63 л). Реакционную массу перегоняли для удаления органических растворителей и продукт экстрагировали простым трет-бутилметилловым эфиром. Объединенные органические фазы промывали водой и концентрировали при повышенной температуре до получения маслянистого остатка. Содержание примеси IMP А составляло менее 0,02%.

### Пример 7а

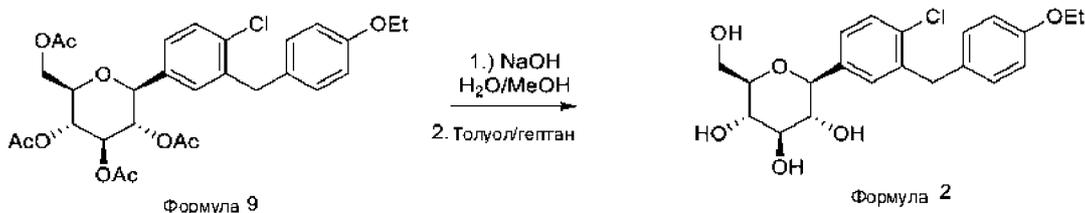
#### Получение аморфного дапаглифлозина

Маслянистый остаток, полученный в соответствии с примером 7, содержащий приблизительно 262 г дапаглифлозина, растворяли в толуоле (2,5 л) при температуре 60–70°C. Раствор дапаглифлозина в толуоле медленно добавляли в гептан (5,3 л) при температуре в диапазоне от 10 до 15°C и скорости перемешивания с P/V 4 Вт/м<sup>3</sup>. По окончании добавления суспензию охлаждали до температуры 0°C и перемешивали с неизменной скоростью. Суспензию выделяли и промывали предварительно охлажденным гептаном. Скорость фильтрации составляла 14·10<sup>-4</sup> м/с. Выделенный продукт сушили в вакуумном сушильном шкафу при температуре в диапазоне от 25°C до 50°C. Содержание примеси IMP А составляло менее 0,02%, а содержание остаточных гептана и толуола составляло 1673 м.д. и менее 89 м.д.

### Пример 8

#### Получение аморфного дапаглифлозина кислотнo-щелочной экстракцией

25



Триацетат (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила (30 г) 4 различных сортов, полученный способом, известным из уровня техники, помещали в раствор метанола

(90 мл), воды (30 мл) и NaOH (9,36 г), перемешивали при температуре 35–45°C до завершения реакции и отбирали образец для анализа методом ВЭЖХ (Образец 1).

После окончания реакции медленно добавляли 1М раствор HCl (66 мл). Реакционную массу перегоняли для удаления органических растворителей и продукт экстрагировали простым трет-бутилметилловым эфиром. В объединенные органические фазы добавляли 68 мл 1М раствора NaOH и устанавливали величину pH 12,5–13,5. Фазы разделяли, органическую фазу снова промывали 68 мл воды без коррекции pH. Из полученной таким образом органической фазы отбирали пробу для анализа методом ВЭЖХ (Образец 2), органическую фазу концентрировали при повышенной температуре до получения маслянистого остатка.

Маслянистый остаток, содержащий приблизительно 21 г дапаглифлозина, растворяли в толуоле (210 мл) при температуре 60–70°C. Раствор дапаглифлозина в толуоле медленно добавляли в гептан (420 мл) при температуре в диапазоне от 10 до 15°C и скорости перемешивания с P/V, как указано в Таблице 1. По окончании добавления суспензию охлаждали до температуры 0°C и перемешивали с неизменной скоростью. Суспензию выделяли и промывали предварительно охлажденным гептаном. Скорость фильтрации соответствовала указанной в Таблице 1. Выделенный продукт сушили в вакуумном сушильном шкафу при температуре от 25°C до 50°C. Для каждого варианта получали аморфный дапаглифлозин с содержанием примеси IMP A, как указано в Таблице 1, и содержанием остаточных гептана и толуола, как указано в Таблице 1.

Таблица 1

Технологические параметры, используемые при получении четырех различных исходных материалов (вариантов)

	Образец 1 - IMPA [площадь, %]	Экстракция	P/V, Вт/м <sup>3</sup>	Фильтрация, м/с	Содержание IMP A в аморфном дапаглифлозине	Общий выход, %	Гептан, м.д.	Толуол, м.д.
Вариант 1	0,08%	да	16	13·10 <sup>-4</sup>	< 0,02%	90,3%	617	<89
Вариант 2	0,06%	Да	49	20·10 <sup>-4</sup>	< 0,02%	92,3%	1607	<89
Вариант 3	0,10%	Да	221	8·10 <sup>-4</sup>	< 0,02%	91,9%	1230	<89
Вариант 4	0,09%	Нет	16	11·10 <sup>-4</sup>	0,09%	92,2%	1615	<89

Как видно из Таблицы 2, конечный аморфный дапаглифлозин, полученный способом экстракции по настоящему изобретению, содержит менее 0,02% примеси IMP A, независимо от уровня примеси IMP A в исходном материале.

Таблица 2

5 Содержание примеси IMP A в конечном аморфном дапаглифлозине, полученном с использованием и без использования экстракции

	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4
	IMP A (с экстракцией)	IMP A (с экстракцией)	IMP A (с экстракцией)	IMP A (без экстракции)
Образец 1	0,08%	0,06%	0,10%	0,09%
Образец 2	< 0,02%	< 0,02%	< 0,02%	н/а
Аморфный дапаглифлозин	< 0,02%	< 0,02%	< 0,02%	0,09%

Пример 9

Маслянистый остаток, полученный по методике, описанной в Примере 8, вариант 1, содержащий приблизительно 2 г дапаглифлозина, растворяли в 1,5 мл  
10 изопропилацетата и 6 мл трет-бутилметилового эфира при температуре 50–55°C. Полученный таким образом раствор добавляли в 25 мл гептана при температуре 0°C. По окончании добавления суспензию перемешивали при температуре от -10 до 0°C. Суспензию выделяли и промывали предварительно охлажденным гептаном при  
15 температуре от 25°C до 50°C. Получали 1,5 г дапаглифлозина с содержанием примеси IMP A менее 0,02%.

Пример 10

Маслянистый остаток, полученный по методике, описанной в Примере 8, вариант 1, содержащий приблизительно 2 г дапаглифлозина, растворяли в 1,5 мл  
20 изопропилацетата и 6 мл трет-бутилметилового эфира при температуре 50–55°C. Полученный таким образом раствор добавляли в 40 мл гептана при температуре 0°C. По окончании добавления суспензию перемешивали при температуре от -10 до 0°C. Суспензию выделяли и промывали предварительно охлажденным гептаном при  
температуре от 25°C до 50°C. Получали 1,5 г дапаглифлозина с содержанием примеси IMP A менее 0,02%.

25

Пример 11

Дапаглифлозин (30 г) растворяли в толуоле (285 мл) при температуре 60–70°C. Раствор дапаглифлозина в толуоле медленно добавляли в гептан (600 мл) при

температуре 5°C и скорости перемешивания с P/V 16 Вт/м<sup>3</sup>. По окончании добавления суспензию охлаждали до температуры -10°C и перемешивали с неизменной скоростью. Суспензию выделяли и промывали предварительно охлажденным гептаном. Выделенный продукт сушили в вакуумном сушильном шкафу при температуре в диапазоне от 25°C до 50°C. Содержание остаточных гептана и толуола составляло 1480 м.д. и 732 м.д.

### **Пример 12**

Дапаглифлозин (30 г) растворяли в толуоле (285 мл) при температуре 60–70°C. Раствор дапаглифлозина в толуоле медленно добавляли в гептан (600 мл) при температуре 20°C и скорости перемешивания с P/V 16 Вт/м<sup>3</sup>. По окончании добавления суспензию охлаждали до температуры 5°C и перемешивали с неизменной скоростью. Суспензию выделяли и промывали предварительно охлажденным гептаном. Выделенный продукт сушили в вакуумном сушильном шкафу при температуре в диапазоне от 25°C до 50°C. Содержание остаточных гептана и толуола составляло 2873 м.д. и 639 м.д.

### **Сравнительный пример 1**

Дапаглифлозин (30 г) растворяли в толуоле (285 мл) при температуре 60–70°C. Раствор дапаглифлозина в толуоле медленно добавляли в гептан (600 мл) при температуре -5°C и скорости перемешивания с P/V 16 Вт/м<sup>3</sup>. По окончании добавления суспензию охлаждали до температуры -15°C и перемешивали с неизменной скоростью. Суспензию выделяли и промывали предварительно охлажденным гептаном. Выделенный продукт сушили в вакуумном сушильном шкафу при температуре в диапазоне от 25°C до 50°C. Содержание остаточных гептана и толуола составляло 1940 м.д. и 1557 м.д.

### **Сравнительный пример 2**

Дапаглифлозин (30 г) растворяли в толуоле (285 мл) при температуре 60–70°C. Раствор дапаглифлозина в толуоле медленно добавляли в гептан (600 мл) при температуре 25°C и скорости перемешивания с P/V 16 Вт/м<sup>3</sup>. По окончании добавления суспензию охлаждали до температуры 20°C и перемешивали с неизменной скоростью. Суспензию выделяли и промывали предварительно охлажденным гептаном. Выделенный продукт сушили в вакуумном сушильном шкафу при температуре в диапазоне от 25°C до 50°C. Содержание остаточных гептана и толуола составляло 3663 м.д. и 2047 м.д.

### Сравнительный пример 3

5 Дапаглифлозин (30 г) растворяли в толуоле (285 мл) при температуре 60–70°C. Раствор дапаглифлозина в толуоле медленно добавляли в гептан (600 мл) при температуре 30°C и скорости перемешивания с P/V 16 Вт/м<sup>3</sup>. По окончании добавления суспензию охлаждали до температуры 15°C и перемешивали с неизменной скоростью. Суспензию выделяли и промывали предварительно охлажденным гептаном. Выделенный продукт сушили в вакуумном сушильном шкафу при температуре в диапазоне от 25°C до 50°C. Содержание остаточных гептана и толуола составляло 2425 м.д. и 1812 м.д.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения аморфного дапаглифлозина, включающий стадии, на которых:

i) растворяют дапаглифлозин в растворителе, выбранном из группы, состоящей из неводных и апротонных растворителей или полярных апротонных, или полярных протонных растворителей и их смесей, и фильтруют полученный раствор,

ii) объединяют указанный раствор с антирастворителем, выбранным из группы, состоящей из неводных и непротонных растворителей и их смесей, при температуре от 0 до 25°C при перемешивании, предпочтительно при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>,

iii) перемешивают указанную суспензию при температуре кристаллизации от 0°C до 25°C, предпочтительно, при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>,

iv) охлаждают до достижения температуры от -15°C до 15°C при перемешивании, предпочтительно, при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>, и

v) выделяют продукт с последующей промывкой и сушкой.

2. Способ получения аморфного дапаглифлозина по п. 1, где растворитель, используемый на стадии i), выбирают из ароматических углеводородов, сложных эфиров, простых эфиров, спиртов и их смесей; предпочтительно, из толуола, этилацетата, изопропилацетата, трет-бутилметилового эфира, этанола и их смесей; более предпочтительно, из толуола, этилацетата, трет-бутилметилового эфира; и еще более предпочтительно, растворитель, используемый на стадии i), представляет собой толуол.

3. Способ получения аморфного дапаглифлозина по п. 1 или 2, где антирастворитель, используемый на стадии ii), выбирают из алканов и циклогексана, и их смесей; предпочтительно, из гептана, гексана и их смесей; и, более предпочтительно, антирастворитель, используемый на стадии ii), представляет собой гептан.

4. Способ получения аморфного дапаглифлозина по любому из предшествующих пунктов, где температура, используемая на стадии ii), составляет от 0 до 25°C, предпочтительно, от 5 до 20°C и более предпочтительно, от 10 до 15°C.

5. Способ получения аморфного дапаглифлозина по любому из предшествующих пунктов, где температура кристаллизации, используемая на стадии iii),

составляет от 0 до 25°C, предпочтительно, от 5 до 20°C и, более предпочтительно, от 10 до 15°C.

6. Способ получения аморфного дапаглифлозина по любому из предшествующих пунктов, где температура охлаждения на стадии iv) составляет от -15 до 15°C, предпочтительно, от -10 до 10°C и, более предпочтительно, от -5 до 5°C.

7. Способ получения аморфного дапаглифлозина по любому из предшествующих пунктов, где скорость перемешивания на стадии ii), стадии iii) и стадии iv) находится в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>, предпочтительно, от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 120 Вт/м<sup>3</sup> и, более предпочтительно, от 2 до 60 Вт/м<sup>3</sup>.

8. Способ получения аморфного дапаглифлозина, включающий стадии, на которых:

i) очищают дапаглифлозин, предпочтительно, очищают дапаглифлозин посредством кислотно-щелочной экстракции, более предпочтительно, очищают дапаглифлозин посредством кислотно-щелочной экстракции путем добавления щелочного водного раствора и дополнительной промывки водой,

ii) растворяют дапаглифлозин в растворителе, выбранном из группы, состоящей из неводных и апротонных растворителей или полярных апротонных растворителей и полярных протонных растворителей и их смесей, и фильтруют полученный раствор,

iii) объединяют раствор с антирастворителем, выбранным из группы, состоящей из неводных и непротонных растворителей и их смесей, при температуре от 0 до 25°C при перемешивании, предпочтительно, при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>,

iv) перемешивают суспензию при температуре кристаллизации от 0°C до 25°C, предпочтительно, при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>,

v) охлаждают до достижения температуры от -15°C до 15°C при перемешивании, предпочтительно, при скорости перемешивания в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>, и

vi) выделяют продукт с последующей промывкой и сушкой.

9. Способ получения аморфного дапаглифлозина по п. 8, где кислотно-щелочную экстракцию на стадии i) проводят путем добавления щелочного водного раствора, предпочтительно, щелочного водного раствора, содержащего основное соединение, выбранное из NaOH, KOH или любых других основных соединений, с pH от 8 до 14, предпочтительно, от 10 до 14 и, более предпочтительно, от 12,5 до 13,5.

10. Способ получения аморфного дапаглифлозина по п. 8 или 9, где растворитель, используемый на стадии ii), выбирают из ароматических углеводородов, сложных эфиров, простых эфиров, спиртов и их смесей; предпочтительно, из толуола, этилацетата, изопропилацетата, трет-бутилметилового эфира, этанола и их смесей; более предпочтительно, из толуола, этилацетата, трет-бутилметилового эфира; и еще более предпочтительно, растворитель, используемый на стадии ii), представляет собой толуол.

11. Способ получения аморфного дапаглифлозина по любому из предшествующих пунктов с 8 по 10, где антирастворитель, используемый на стадии iii), выбирают из алканов и циклогексана, и их смесей; предпочтительно, из гептана, гексана и их смесей; и более предпочтительно, из гептана.

12. Способ получения аморфного дапаглифлозина по любому из предшествующих пунктов с 8 по 11, где температура, используемая на стадии iii), составляет от 0 до 25°C, предпочтительно, от 5 до 20°C и, более предпочтительно, от 10 до 15°C.

13. Способ получения аморфного дапаглифлозина по любому из предшествующих пунктов с 8 по 12, где температура кристаллизации, используемая на стадии iv), составляет от 0 до 25°C, предпочтительно, от 5 до 20°C и, более предпочтительно, от 10 до 15°C.

14. Способ получения аморфного дапаглифлозина по любому из предшествующих пунктов с 8 по 13, где температура охлаждения на стадии v) составляет от -15 до 15°C, предпочтительно, от -10 до 10°C и, более предпочтительно, от -5 до 5°C.

15. Способ получения аморфного дапаглифлозина по любому из предшествующих пунктов с 8 по 14, где скорость перемешивания на стадии iii), стадии iv) и стадии v) находится в диапазоне числа мощности  $P/V$  от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 250 Вт/м<sup>3</sup>, предпочтительно, от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 120 Вт/м<sup>3</sup> и, более предпочтительно, от 2 Вт/м<sup>3</sup> до 60 Вт/м<sup>3</sup>.

16. Способ получения дапаглифлозина, необязательно получения аморфного дапаглифлозина, включающий стадии, на которых:

- проводят реакцию соединения 5-бром-2-хлорбензойной кислоты формулы 3 с оксалилхлоридом в дихлорметане с получением 5-бром-2-хлорбензоилхлорида,
- проводят реакцию полученного соединения с этоксибензолом в присутствии  $AlCl_3$  в дихлорметане, необязательно очищают полученное соединение кристаллизацией с затравкой с получением (5-бром-2-хлорфенил)(4-этоксифенил)метанона,

- проводят реакцию полученного соединения с  $\text{AlCl}_3$  и  $\text{NaBH}_4$  в ТГФ, необязательно очищают полученное соединение, используя этанол с затравкой, с получением 4-бром-1-хлор-2-(4-этоксibenзил)бензола,

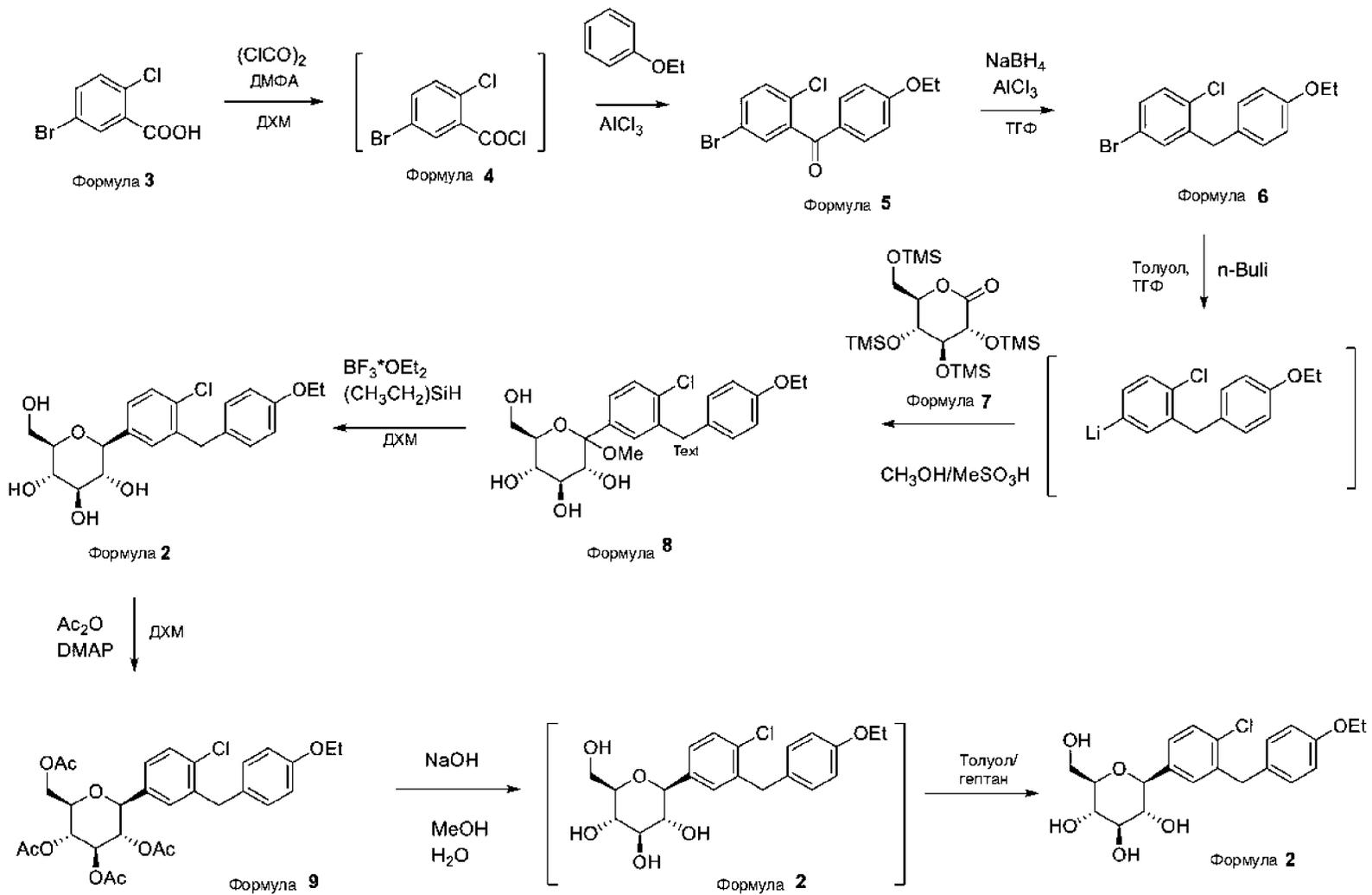
- проводят реакцию полученного соединения с соединением (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-трис((триметилсилил)окси)-6-(((триметилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-2-она в присутствии н-бутиллития в ТГФ и толуоле с последующей обработкой метансульфоновой кислотой в метаноле, необязательно очищают полученное соединение с использованием экстракции гептаном с получением (3R,4S,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола,

- проводят реакцию полученного соединения *in-situ* с триэтилсиланом и эфиром трехфтористого бора в дихлорметане с получением (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола,

- проводят реакцию полученного соединения *in-situ* с уксусным ангидридом в присутствии диметиламинопиридина в дихлорметане, необязательно очищают полученное соединение кристаллизацией с затравкой с получением триацетата (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола,

- обрабатывают полученное соединение гидроксидом натрия в водном метаноле с получением дапаглифлозина,

- необязательно подвергают дапаглифлозин способу получения аморфного дапаглифлозина по любому из предшествующих пунктов с 1 по 15.



Фиг. 1