

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392344** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.10.24

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.02.28

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АВАПРИТИНИБА И ЕГО ПРОМЕЖУТОЧНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ**

(31) P2100077

(32) 2021.02.26

(33) HU

(86) PCT/HU2022/050019

(87) WO 2022/180416 2022.09.01

(71) Заявитель:

ЭГИС ДЬОДСЕРДЬЯР ЗРТ (HU)

(72) Изобретатель:

Порч-Маккаи Марта, Берга Ференц,
Мольнар Эникё, Немет Габор, Хорват
Шимон, Себеледи Ильдикко, Бали
Беатрих, Теллер Моника, Катаине
Фадьяш Каталин (HU)

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения авапритиниба формулы (I) и его промежуточных соединений. Авапритиниб используется для лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST) и опухолей желудка и кишечника.

A1

202392344

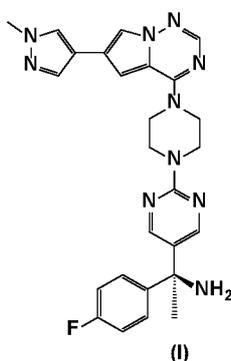
202392344

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АВАПРИТИНИБА И ЕГО ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Область применения описания

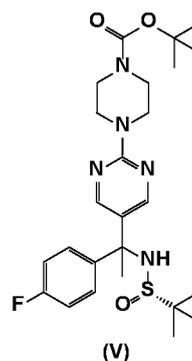
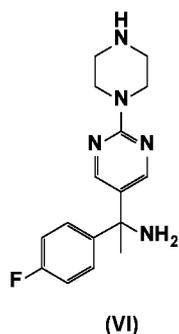
Настоящее изобретение относится к способу получения авапритиниба (I) и его промежуточных соединений. Авапритиниб (I), (1*S*)-1-(4-фторфенил)-1-[2-[4-[6-(1-метилпиразол-4-ил)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил]пиперазин-1-ил]-пиримидин-5-ил]этанамин, используется для лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST) и опухолей желудка и кишечника.



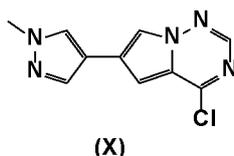
Предпосылки создания изобретения

Заявка на международный патент WO 2015057873 раскрывает способ получения смеси авапритиниба и его энантиомера. *S*-энантиомер (формула I) отделяют от рацемата путем хиральной хроматографии, и этот процесс неприменим в промышленном масштабе.

WO2015058129 и WO2020210293 раскрывают синтез соединений формулы (VI) и (V), содержащих структурные элементы авапритиниба.

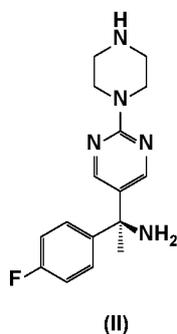


Альтернативный синтез авапритиниба (I) раскрыт в заявке на патент № CN110938077. Способ согласно заявке не требует разделения на хиральной колонке, в отличие от способа, раскрытого в основном патенте (WO 2015057873). В способе согласно CN110938077 соединение формулы (VI) растворяют L-дibenзоилвинной кислотой (L-DBTA), а затем полученную таким образом соль [(II)*L-DBTA] приводят во взаимодействие с соединением формулы (X), также раскрытым в основном патенте (WO 2015057873). На этой стадии образуется L-дibenзоилвинная соль авапритиниба [(I)*L-DBTA], из которой высвобождается авапритиниб (I). Однако в наших экспериментах процедура согласно CN110938077 не могла быть воспроизведена, реакция рацемического 1-(4-фторфенил)-1-[2-(пиперазин-1-ил пиримидин-5-ил)этан-1-амин]а (VI) с L-DBTA не привела к получению кристаллической формы [(II)*L-DBTA] при любых условиях реакции, описанных в заявке. Например, воспроизводя предпочтительный вариант осуществления CN110938077, соединение формулы (VI) добавляли к смешанному раствору этанол/вода/уксусная кислота (способ получения: смешивание этанола, воды, уксусной кислоты в соответствии с объемным соотношением 7 : 3 : 1), нагревали до 70 °C, а затем выдерживали при температуре 70 °C и добавляли по каплям 1,2 экв. L-DBTA и смешанный раствор этанол/вода/уксусная кислота (объемное соотношение 7 : 3 : 1), полученную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Однако после охлаждения до комнатной температуры твердые частицы собрать не удалось. Кристаллизации не наблюдалось даже после перемешивания при более низкой температуре 0–5 °C или хранения в морозильной камере. Мы получили тот же результат при других условиях реакции, описанных в CN110938077.



Заявка на патент № CN110950872 раскрывает другой возможный синтез авапритиниба (I). Исходным материалом для способа является S-1-(4-фторфенил)-1-

[2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]этан-1-амин (соединение формулы (II), которое является S-энантиомером соединения формулы (VI)). На первой стадии синтеза первичная аминогруппа исходного материала защищена трет-бутилоксикарбонильной группой (далее — Boc). Полученный таким образом продукт приводят во взаимодействие с соединением формулы (X), и, наконец, после удаления защитной группы Boc получают авапритиниб (I) в качестве конечного продукта. Однако, согласно нашему опыту, который описан ниже, при реакции соединения формулы (II) с ди-т-бутилдикарбонатом в действительности группа Boc реагирует со вторичной аминогруппой пиперазиновой группы.

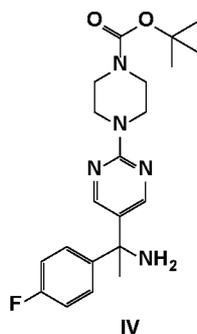


В WO2020210669 раскрыт способ получения авапритиниба, который не требует процесса колоночной хроматографии. В способе уже известную диастереомерную смесь соединения формулы (V) готовят в реакционной среде, из которой осаждают главным образом S, S-диастереомер соединения формулы (V), и диастереоизомерную чистоту последнего повышают путем перекристаллизации из гептанметанола. Полученное таким образом промежуточное соединение приводят во взаимодействие с хлористоводородной кислотой для одновременного удаления двух защитных групп с получением промежуточной соли (II*3,5HCl). Это вещество приводят во взаимодействие с соединением формулы (X) с получением конечного продукта авапритиниб (I).

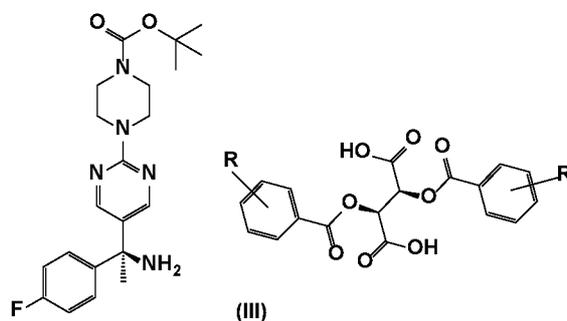
Изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает новый способ получения авапритиниба (I) с использованием нового ключевого промежуточного соединения — соединения формулы (IV). Другой аспект изобретения представляет собой соединение

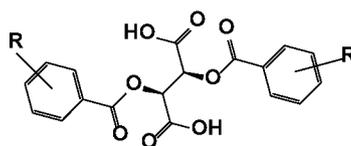
формулы (IV). Ключевое промежуточное соединение, соединение формулы (IV), получают путем селективного введения защитной группы Вос из соединения формулы (VI), известного в литературе, или путем удаления *t*-бутилсульфинильной группы из соединения формулы (V), также известного в литературе (схема 1).



Другим объектом настоящего изобретения является обеспечение способа получения авапритиниба (I) с использованием нового промежуточного соединения — соединения формулы (III).



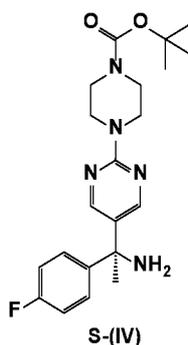
Дополнительным объектом настоящего изобретения является соединение формулы (III), которое представляет собой диастереомерную соль *S*-энантиомера соединения формулы (IV) с соединением формулы (IX), причем значение R в формуле (IX) представляет собой H или *o*-, *m*- или *p*-метильную группу, и способ получения соединения формулы (III), причем соединение формулы (IV) растворяют производным D-диароилвинной кислоты [соединение формулы (IX), в котором значение R представляет собой H или метил в *o*-, *m*- или *p*-положении].



(IX)

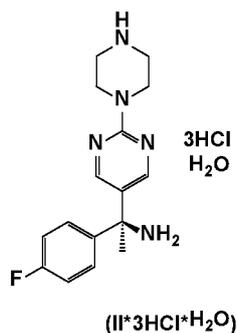
Другим объектом настоящего изобретения является способ получения авапритиниба (I) путем преобразования соединения формулы (III) в авапритиниб (I) в одnoreакторном процессе после удаления растворяющей кислоты (формула (IX)) и защитной группы Вос путем реакции с соединением формулы (X).

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения авапритиниба (I) путем выделения соединения формулы S-(IV) из соединения формулы (III) и последующего преобразования его в авапритиниб (I) путем взаимодействия с соединением формулы (X) после удаления защитной группы Вос в одnoreакторном процессе.



S-(IV)

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения авапритиниба (I) путем удаления растворяющей кислоты (формула (IX)) и защитной группы Вос из соединения формулы (III) в одnoreакторном процессе и последующего взаимодействия образующегося моногидрата тригидрохлорида соединения формулы (II) (II*3HCl*H₂O) с соединением формулы (X). Концентрированную хлористоводородную кислоту используют для удаления формулы (IX) и Вос, в результате чего получают новую, неизвестную форму соединения формулы (II), моногидрат тригидрохлорида формулы II (II*3HCl*H₂O).



Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает новый способ получения авапритиниба (I) с использованием нового ключевого промежуточного соединения соединения формулы (IV).

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает соединение формулы (IV) и способ получения соединения формулы (IV), как показано на схеме 1. Соединение формулы (IV) может быть получено двумя способами из исходного материала соединения (V) или (VI).

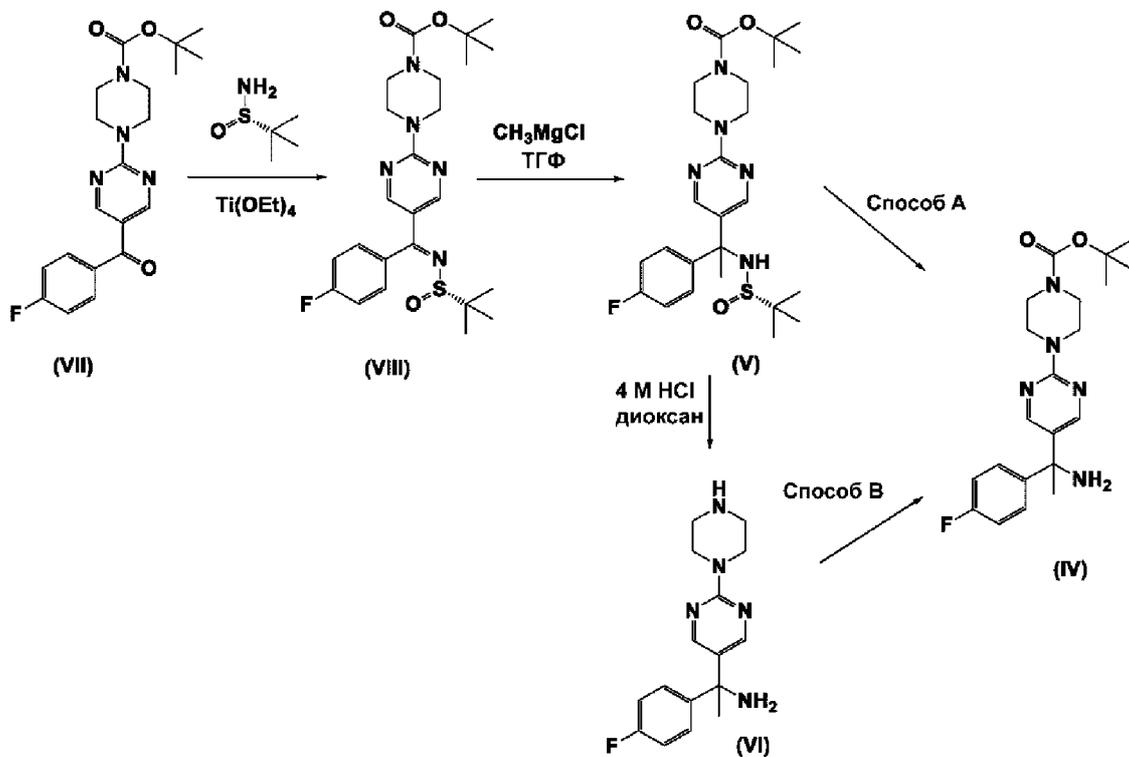
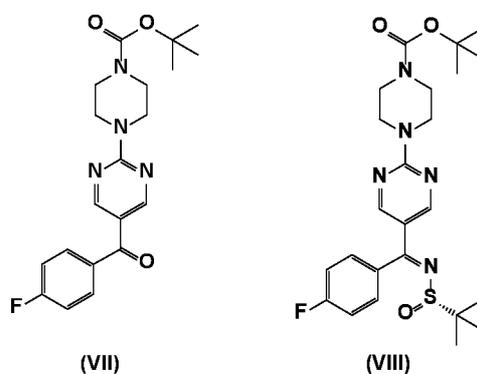


Схема 1.

Исходные материалы соединения формулы (V) и (VI) и их получение известны из предшествующего уровня техники (WO 2015058129 и WO 2020210669). Реакция соединения формулы (VII) с (S)-*t*-бутилсульфинамидом приводит к соединению формулы (VIII), а реакция Гриньяра продукта с иодидом метилмагния дает диастереомерную смесь соединения формулы (V). Затем, после удаления *t*-бутилсульфинильной группы, полученные соединения формулы (IV) и (VI) представляют собой энантиомерные смеси (схема 1).



В процессе осуществления способа А по настоящему изобретению (схема 1) соединение формулы (IV) получают взаимодействием раствора соединения формулы (V) в органическом растворителе с 1–6 эквивалентами, предпочтительно 1,5–2 эквивалентами сильной кислоты, и в этом взаимодействии *t*-бутилсульфинильная группа может быть избирательно удалена. Для проведения взаимодействия соединение формулы (V) растворяют в органическом растворителе, предпочтительно ТГФ, а затем по каплям добавляют избыток сильной кислоты, предпочтительно 1,5–2 эквивалента концентрированной хлористоводородной кислоты. После перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь корректируют до щелочного pH, осажденные кристаллы промывают водой и необязательно перекристаллизовывают из C1–C4 алифатического спирта, предпочтительно этанола, для получения соединения формулы (IV).

Согласно способу **В** настоящего изобретения (схема 1), раствор органического растворителя соединения формулы (VI) приводят во взаимодействие с ди-трет-бутилдикарбонатом (Coc_2O) для получения соединения формулы (IV) с хорошим выходом.

В отличие от описания CN110950872 неожиданно было обнаружено, что трет-бутилоксикарбонилирование соединения формулы (VI) на вторичной аминогруппе происходит с хорошей селективностью.

В ходе реакции соединение формулы (VI) растворяют в органическом растворителе, предпочтительно ТГФ, а затем добавляют основание, например NaHCO_3 . Реакционную смесь охлаждают до $0-5\text{ }^\circ\text{C}$, а затем по каплям добавляют раствор ди-трет-бутилдикарбоната в органическом растворителе, предпочтительно ТГФ. Его перемешивают в течение одного часа при комнатной температуре, затем после добавления воды перемешивают еще полчаса при температуре $0-5\text{ }^\circ\text{C}$. После того как осажденные кристаллы отфильтровывают и промывают водой, получают соединение формулы (IV).

Объектом настоящего изобретения является обеспечение способа получения авапритиниба (I) с использованием нового промежуточного соединения — соединения формулы (III).

Объектом настоящего изобретения является соединение формулы (III), которое представляет собой диастереомерную соль соединения формулы S-(IV) с соединением (IX), причем R означает H или метил в о-, m- или p-положении. Другим объектом настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (III), причем соединение формулы (IV) растворяют с производным D-диароилвинной кислоты [соединение формулы (IX), причем R в формуле (IX) означает H или метильную группу в о-, m- или p-положении] (схема 2).

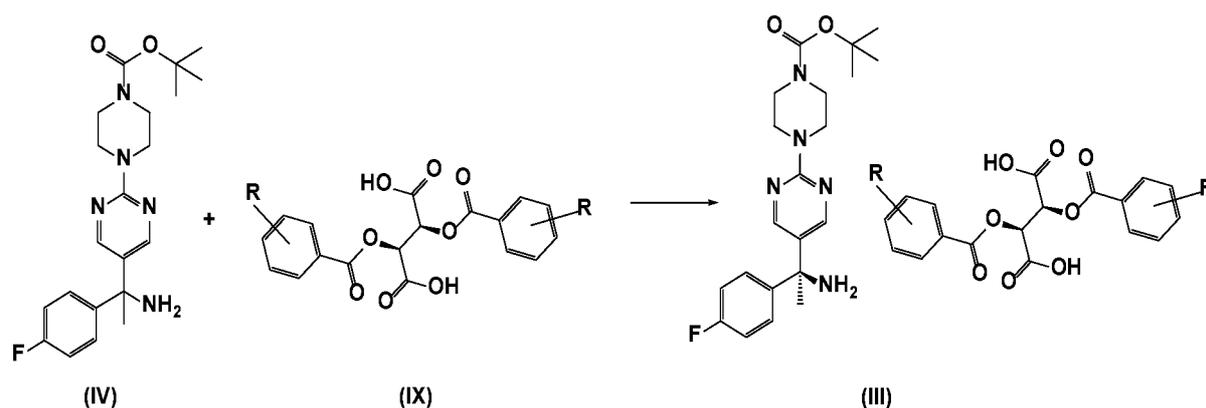
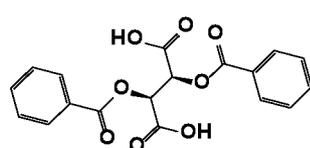


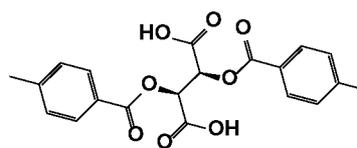
Схема 2.

Было обнаружено, что при взаимодействии соединения формулы (IV) с соединением формулы (IX) S-энантиомер соединения форм [S-(IV)] формулы (IV) образует соль с соединением формулы (IX) для осаждения из раствора соединения формулы (III) в виде кристалла, который можно фильтровать. Соль энантиомера R соединения формулы (IV) с формулой (IX) остается в растворе.

В соединении формулы (IX) R означает H или метильную группу в о-, m- или p-положении. Соединением формулы (IX) предпочтительно является D-дибензоилвинная кислота [(2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)бутандиовая кислота (IXa)] или, что более предпочтительно, D-дитолуилвинная кислота [(2S,3S)-2,3-бис(4-метилбензоилокси)бутандикарбоновая кислота (IXb)].

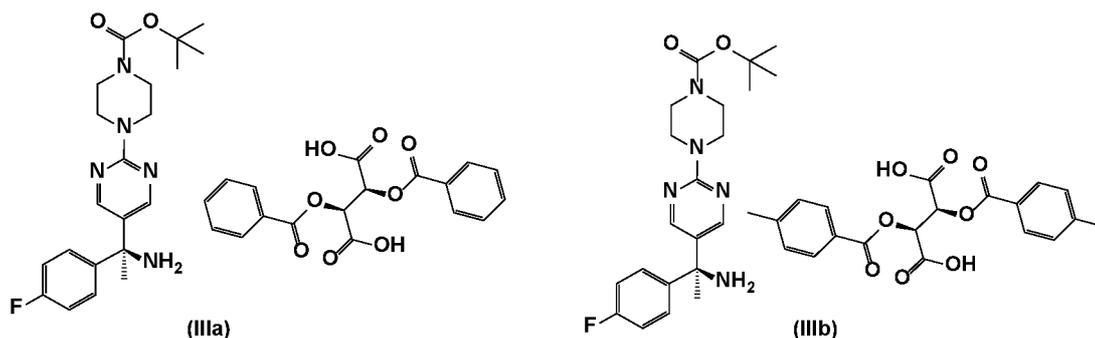


(IXa)



(IXb)

Полученным соединением формулы (III) предпочтительно является (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)бутандиовой кислоты трет-бутил 4-{5-[(1S)-1-амино-1-(4-фторфенил)этил]пиримидин-2-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты соль (1 : 1) (IIIa) или более предпочтительно (2S,3S)-2,3-бис(4-метилбензоилокси)бутандиовой кислоты, трет-бутил-4-{5-[(1S)-1-амино-1-(4-фторфенил)этил]пиримидин-2-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты соль (1 : 1) (IIIb).



Во время реакции соединение формулы (IV) суспендируют в C1–C4 алифатическом спирте, предпочтительно этаноле, и нагревают до появления конденсата, и добавляют раствор соединения формулы (IX) в C1–C4 алифатическом спирте, предпочтительно этаноле, и перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Осажденные кристаллы соединения формулы (III) фильтруют, промывают C1–C4 алифатическим спиртом, предпочтительно этанолом, а затем повторно кристаллизуют из этанола/C1–C4 алифатического спирта. Получение соединения формулы (III) имеет ключевое значение, поскольку с помощью реакции, показанной на схеме 2, S-энантиомер соединения формулы (IV) (S-(IV)) может быть отделен селективно и в промышленном масштабе с помощью соединения формулы (III), так что авапритиниб (I) может быть получен без использования стадии хроматографической очистки. В результате реакции, показанной на схеме 2, соотношение S : R полученного соединения формулы (III) составляет по меньшей мере 98 : 2.

Авапритиниб (I) может быть получен из соединения формулы (III) тремя альтернативными способами в соответствии с настоящим изобретением.

1. Согласно первому способу соединение формулы (III) приводят во взаимодействие с соединением формулы (X) после удаления растворяющей кислоты формулы (IX) и защитной группы Boc в однореакторном процессе. В этом процессе соединение формулы (III) растворяют в органическом растворителе, предпочтительно ТГФ, при комнатной температуре, а затем по каплям добавляют сильную кислоту, предпочтительно концентрированную хлористоводородную кислоту. После перемешивания

реакционной смеси в течение 1–24 часов добавляют воду, а затем раствор делают щелочным. Фазы разделяют, к органической фазе по каплям добавляют основание, предпочтительно N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA), а затем добавляют соединение формулы (X). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и добавляют раскислитель, предпочтительно насыщенный раствор NaHCO_3 . Фазы разделяют, водную фазу экстрагируют несмешивающимся с водой органическим растворителем, предпочтительно этилацетатом, и объединенные органические фазы высушивают и концентрируют. Остаток перемешивают с этилацетатом в течение 1 часа и отфильтровывают осажденный авапритиниб (I). Неочищенный конечный продукт может быть очищен путем повторной кристаллизации.

2. Альтернативно авапритиниб (I) может быть получен путем отделения формулы S-(IV) от соединения формулы (III) и последующего преобразования его в авапритиниб (I) путем взаимодействия с соединением формулы (X) после удаления защитной группы Boc в одnoreакторном процессе. В этом процессе соединение формулы (III) перемешивают в смеси несмешивающегося с водой органического растворителя и воды, предпочтительно дихлорметана и воды, до растворения при комнатной температуре, и впоследствии смесь становится щелочной. Водную фазу экстрагируют несмешивающимся с водой органическим растворителем, предпочтительно дихлорметаном, и объединенные органические фазы промывают, высушивают и впоследствии концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в органическом растворителе, предпочтительно ТГФ или этилацетате, более предпочтительно ТГФ, при комнатной температуре, а затем по каплям добавляют сильную кислоту, предпочтительно концентрированную хлористоводородную кислоту. Реакционную смесь перемешивают в течение 1–24 часов, затем добавляют воду, и смесь становится щелочной. Фазы разделяют, к органической фазе по каплям

добавляют основание, предпочтительно DIPEA, затем добавляют соединение формулы (X). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и добавляют раскислитель, предпочтительно насыщенный раствор NaHCO_3 . Фазы разделяют, водную фазу экстрагируют несмешивающимся с водой органическим растворителем, предпочтительно этилацетатом, и объединенные органические фазы высушивают и концентрируют. Остаток перемешивают с этилацетатом в течение 1 часа и отфильтровывают осажденный авапритиниб (I). Неочищенный конечный продукт может быть очищен путем повторной кристаллизации.

3. Третий способ получения авапритиниба (I) из соединения формулы (III) заключается в удалении растворяющей кислоты формулы (IX) и защитной группы Вос в однореакторном процессе; выделении образующегося соединения — моногидрата тригидрохлорида соединения формулы (II) ($\text{II} \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$), который является новой солью соединения формулы (II), и дальнейшем преобразовании указанного соединения в авапритиниб (I) путем реакции с соединением формулы (X). В этом процессе, как показано на схеме 3, соединение формулы (III) приводят во взаимодействие со смесью концентрированной хлористоводородной кислоты и органического растворителя с получением соединения формулы ($\text{II} \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$). Во время реакции соединение формулы (III) растворяют в органическом растворителе, предпочтительно ТГФ, при комнатной температуре, а затем по каплям добавляют сильную кислоту, предпочтительно концентрированную хлористоводородную кислоту. После перемешивания реакционной смеси в течение 1–24 часов осажденные кристаллы фильтруют и после промывки водой можно собирать соединение формулы ($\text{II} \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$). Затем, путем взаимодействия соединения формулы ($\text{II} \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) и соединения формулы (X), получают авапритиниб (I) в качестве конечного продукта в реакции, показанной на схеме 4. Во время реакции предварительно собранную соль соединения формулы (II) суспендируют в C1–C4 алифатическом спирте,

предпочтительно этаноле, а затем по каплям добавляют основание, предпочтительно третичный амин, более предпочтительно DIPEA. Соединение формулы (X) добавляют при перемешивании, а после перемешивания в течение 2,5 часа добавляют воду. После перемешивания в течение еще 1 часа осажденный кристаллический авапритиниб (I) фильтруют и промывают водой. Неочищенный конечный продукт может быть очищен путем повторной кристаллизации.

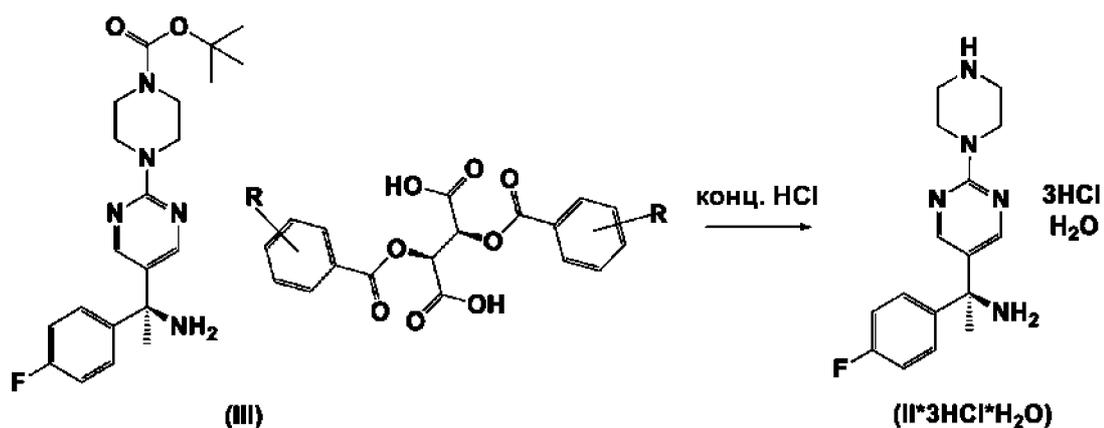


Схема 3.

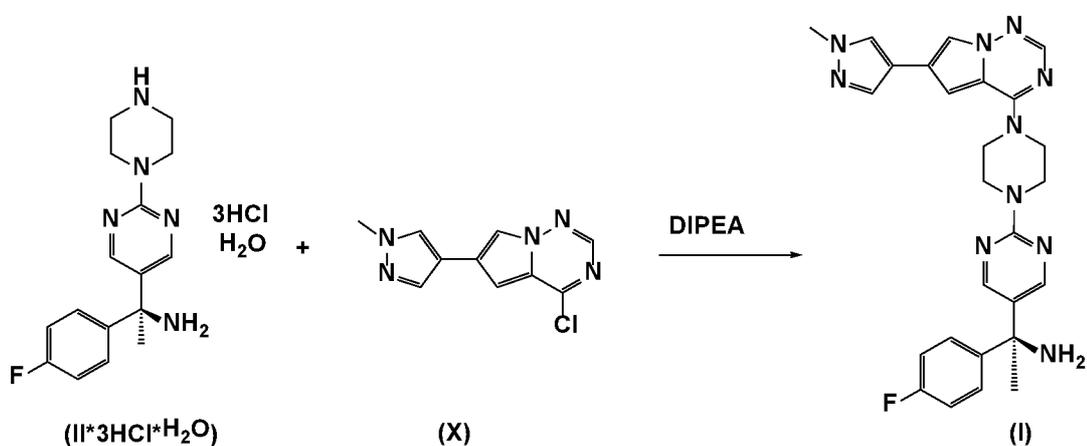


Схема 4.

Примеры

Пример 1. Получение трет-бутил-4-{5-[1-амино-1-(4-фторфенил)этил]пиримидин-2-ил}пиперазин-1-карбоксилата (IV) способом А:

3,8 г (7,52 ммоль) трет-бутила 4-{5-[1-(4- фторфенил)-1-{(S) -2-метилпропан-2-сульфинил] амино}этил] пиримидин-2-ил} пиперазин-1-карбоксилата (V) растворяют в 38 мл ТГФ и по каплям добавляют 37%-й водный раствор хлористоводородной кислоты (0,93 мл, 11,27 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре реакционную смесь корректируют до pH 8–9 насыщенным раствором NaHCO₃ (около 75 мл). Осажденные кристаллы фильтруют, промывают водой, а затем диизопропиловым эфиром, и полученный неочищенный продукт (2,77 г) перемешивают с водой (27,7 мл) в течение 30 минут, фильтруют и промывают водой до получения 2,17 г (72,2%) кристаллов.

Необязательно неочищенный продукт повторно кристаллизуют из этанола.

Т. пл.: 169,6–170,9 °С.

¹H-ЯМР (DMCO-*d*₆, 400 МГц) δ 8,36 (2H, с); 7,45 (2H, дд, *J* = 9,0; 5,5 Гц); 7,09 (2H, т, *J* = 9,0 Гц); 3,67 (4H, м); 3,36 (4H, м); 2,41 (2H, с); 2,41 (3H, с); 1,41 (9H, с).

Пример 2. Получение трет-бутил 4-{5-[1-амино-1-(4-фторфенил)этил]пиримидин-2-ил}пиперазин-1-карбоксилата (IV) методом В:

5,0 г (16,59 ммоль) 1-(4-фторфенил)-1-[2-(пиперазин-1-ил) пиримидин-5-ил] этан-1-амина (VI) растворяют в 32,5 мл ТГФ при перемешивании, затем добавляют 1,53 г (18,25 ммоль) NaHCO₃, растворенных в 16 мл воды. Реакционную смесь охлаждают до 0–5 °С и по каплям добавляют раствор ди-трет-бутилдикарбоната (3,62 г, 16,59 ммоль) в ТГФ (12 мл). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре добавляют 50 мл воды и перемешивают смесь еще 30 минут при температуре 0–5 °С. Осажденные кристаллы фильтруют и промывают водой до получения 5,76 г (86,5%) белых кристаллов.

Пример 3. Получение (2S,3S)-2,3-бис(бензоилокси)бутандиовой кислоты трет-бутил 4-{5-[(1S)-1-амино-1-(4-фторфенил)этил]пиримидин-2-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты соли (1 : 1) (IIIa):

0,5 г (1,25 ммоль) соединения формулы (IV) суспендируют в этаноле (5,6 мл), нагревают до появления конденсата, а затем добавляют 0,45 г (1,25 ммоль) D-дибензоилвинной кислоты (IXa), растворенной в 4,6 мл этанола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов, а осажденные кристаллы фильтруют и промывают этанолом до получения 0,08 г (8,5%) соли с соотношением S/R 98,22 : 1,78.

Т. пл.: 154,2–163,8 °C (в неочищенном виде)

¹H-ЯМР (DMCO-*d*₆, 400 МГц) δ 8,31 (2H, с); 7,95 (4H, д, *J* = 7,5 Гц); 7,65 (2H, т, *J* = 7,4 Гц); 7,51 (4H, т, *J* = 7,6 Гц); 7,41 (2H, дд, *J* = 8,5; 5,3 Гц); 7,18 (2H, т, *J* = 8,5 Гц); 5,68 (2H, с); 3,70 (4H, м); 3,38 (4H, м); 1,90 (3H, с); 1,42 (9H, с).

Пример 4. Получение (2S,3S)-2,3-бис(4-метилбензоилокси)бутандиовой кислоты трет-бутил4-{5-[(1S)-1-амино-1-(4-фторфенил)этил]пиримидин-2-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты соли (1 : 1) (IIIb):

3,21 г (8,0 ммоль) соединения формулы (IV) суспендируют в 32,2 мл этанола, нагревают до появления конденсата, а затем добавляют D-ди-толуилвинную кислоту (IXb) (3,09 г, 8,0 ммоль), растворенную в этаноле (30 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов, а осажденные кристаллы фильтруют и промывают этанолом до получения 1,95 г (31%) соли с соотношением S/R 96,96 : 2,57. Неочищенную соль повторно кристаллизуют из этанола для получения соотношения S/R, равного 99,74 : 0,26.

Т. пл.: 157,4–162,0 °C

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 8,32 (2H, с); 7,80 (4H, д, $J = 8,1$ Гц); 7,41 (2H, дд, $J = 8,9$; 5,3 Гц); 7,31 (4H, д, $J = 8,0$ Гц); 7,20 (2H, т, $J = 8,9$ Гц); 5,63 (2H, с); 3,70 (4H, м); 3,36 (4H, м); 2,36 (6H, с); 1,90 (3H, с); 1,41 (9H, с)

Пример 5. Получение трет-бутил 4-{5-[(1S)-1-амино-1-(4-фторфенил)этил]пиримидин-2-ил}пиперазин-1-карбоксилата (S- (IV)):

2,00 г (2,54 ммоль) (2S,3S)-2,3-бис(4-метилбензоилокси)бутандиовой кислоты трет-бутил 4-{5- [(1S)-1-амино-1-(4-фторфенил)этил]пиримидин-2-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты соль (III/b) перемешивают в смеси дихлорметана (15 мл) и воды (15 мл) до растворения при комнатной температуре, а затем смесь делают щелочной 40%-м водным раствором NaOH. Фазы разделяют, водную фазу экстрагируют дихлорметаном (10 мл), а объединенные органические слои промывают насыщенным раствором NaCl, высушивают над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток кристаллизуют из гексана (15 мл), фильтруют и промывают гексаном (2 мл). Получают 0,97 г (95,2%) S-(IV).

Т. пл.: 171,3–172,9 °C

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 8,36 (2H, с); 7,44 (2H, дд, $J = 8,9$; 5,3 Гц); 7,09 (2H, т, $J = 8,9$ Гц); 3,66 (4H, м); 3,36 (4H, м); 1,71 (3H, с); 1,41 (9H, с).

Пример 6. Получение (1S)-1-(4-фторфенил)-1-[2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]этан-1-амин тригидрохлорида моногидрата (II*3HCl*H₂O)

788 мг (1 ммоль) (2S,3S)-2,3-бис(метилбензоилокси)бутандиовой кислоты трет-бутил 4-{5-[(1S)-1-амино-1-(4-фторфенил)этил]пиримидин-2-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты соли (IIIa) растворяют в ТГФ (5 мл) при перемешивании при комнатной температуре, а затем по каплям добавляют 0,5 мл концентрированной хлористоводородной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 20 часов, а осажденные кристаллы фильтруют и промывают водой до получения 410 мг (95,6%) (II*3HCl*H₂O).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 9,53 (3H, ус); 9,45 (2H, ус); 8,46 (2H, с); 7,52 (4H, дд, $J = 9,0; 5,1$ Гц); 7,28 (2H, т, $J = 8,9$ Гц); 3,97 (4H, м); 3,14 (4H, м); 2,02 (3H, с).

Пример 7. Получение авапритиниба (I) способом 1:

788 мг (1 ммоль) (2S,3S)-2,3-бис(4-метилбензоилокси)бутандиовой кислоты трет-бутил 4-{5-[(1S)-1-амино-1-(4-фторфенил)этил]пиримидин-2-ил}пиперазин-1-карбоксилат (III/b) растворяют в ТГФ (5 мл) при перемешивании при комнатной температуре, затем по каплям добавляют 0,5 мл концентрированной хлористоводородной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 20 часов, затем добавляют воду (5 мл), а затем смесь делают щелочной 40%-м водным раствором NaOH при перемешивании. Слои разделяют и к органической фазе по каплям добавляют DIPEA (0,20 мл, 156 мг, 1,2 ммоль), затем добавляют 234 мг (1,0 ммоль) 4-{4-хлорпирроло[2,1-f] [1,2,4]триазин-6-ил} -1-метил-1H-пиразола (X) и перемешивают смесь в течение ночи при комнатной температуре, затем добавляют 4,5 мл насыщенного раствора NaHCO_3 , разделяют фазы и экстрагируют водную фазу 3 мл этилацетата, объединенные органические фазы высушивают над MgSO_4 и концентрируют путем выпаривания в вакууме. Остаток перемешивают с этилацетатом (4 мл) в течение 1 часа и кристаллы фильтруют для получения неочищенного продукта (303 мг, 60,8%), который повторно кристаллизуют из ацетонитрила.

Пример 8. Получение авапритиниба (I) способом 2:

970 мг (2,5 ммоль) трет-бутил 4-{5 -[(1S)-1-амино-1-(4-фторфенил)этил] пиримидин-2-ил}пиперазин-1-карбоксилата(S- (IV)), полученного в примере 5, растворяют в в ТГФ (12,5 мл), а затем по каплям добавляют 1,25 мл (15 ммоль) концентрированной хлористоводородной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 20 часов, затем добавляют воду (15 мл), а затем смесь делают щелочной 40%-м водным раствором NaOH при перемешивании. Фазы разделяют и к органической фазе по каплям добавляют DIPEA (0,51 мл, 387 мг,

3,0 ммоль), затем добавляют 585 мг (2,5 ммоль) 4-{4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил}-1-метил-1H-пиразола (X) и перемешивают смесь в течение ночи при комнатной температуре. После этого добавляют насыщенный раствор NaHCO_3 (10 мл), разделяют фазы, водную фазу экстрагируют этилацетатом (9 мл), а объединенные органические фазы высушивают над MgSO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток перемешивают с этилацетатом (10 мл) в течение 1 часа и кристаллы фильтруют для получения 1,0 г (80,4%) неочищенного продукта, который повторно кристаллизуют из ацетонитрила.

Пример 9. Получение авапритиниба (I) способом 3:

1,05 г (2,45 ммоль) (1S)-1-(4-фторфенил)-1-[2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]этан-1-амин тригидрохлорида гидрата ($\text{H}^+3\text{HCl}^-\cdot\text{H}_2\text{O}$) суспендируют в 9,1 мл этанола при интенсивном перемешивании при комнатной температуре, затем по каплям добавляют 1,7 мл (1,29 г; 10,0 ммоль) DIPEA, перемешивают до полного растворения и добавляют 0,57 г (2,45 ммоль) 4-{4-хлорпирроло [2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил}-1-метил-1H-пиразол (X) при перемешивании. Соединение (X) постепенно растворяется, и тем временем продукт начинает осаждаться. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 часов, затем добавляют воду (13 мл) и перемешивают смесь еще в течение 1 часа. Кристаллы фильтруют и промывают водой с получением 1,13 г (92,6%) неочищенного продукта, который повторно кристаллизуют из ацетонитрила.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 8,40 (2H, c); 8,03 (1H, c); 7,98 (1H, д, $J = 1,6$ Гц); 7,87 (1H, c); 7,81 (1H, c); 7,46 (4H, дд, $J = 9,0; 5,5$ Гц); 7,23 (1H, д, $J = 1,6$ Гц); 7,12 (2H, т, $J = 8,9$ Гц); 4,09 (4H, м); 3,90 (4H, м); 3,85 (3H, c); 1,75 (3H, c)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения авапритиниба (I), отличающийся тем, что соединение формулы (IV) приводят во взаимодействие с соединением формулы (IX), причем R означает водородную или метильную группу в о-, m- или p-положении, а затем

a)

- полученное соединение формулы (III) выделяют и затем приводят во взаимодействие с сильной кислотой, предпочтительно концентрированной хлористоводородной кислотой, или

b)

- полученное соединение формулы (III) выделяют и подвергают взаимодействию с щелочью,

- полученное таким образом соединение формулы S-(IV) выделяют и приводят во взаимодействие с сильной кислотой, или

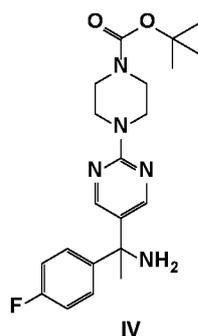
c)

- полученное соединение формулы (III) выделяют и приводят во взаимодействие с концентрированной хлористоводородной кислотой,

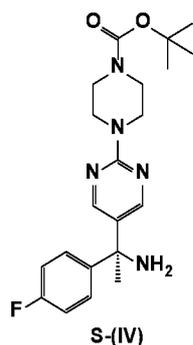
- полученное таким образом соединение (II*3HCl* H₂O) выделяют,

затем продукт стадии a) b) или c) приводят во взаимодействие с соединением формулы (X).

2. Соединение формулы (IV):



3. Соединение по п. 2, в котором соединение формулы (IV) представляет собой S-энантиомер формулы (IV) (S-(IV)):



4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение (IV) получают удалением трет-бутилсульфинильной группы из соединения формулы (V) или взаимодействием соединения (VI) с ди-трет-бутилдикарбонатом.

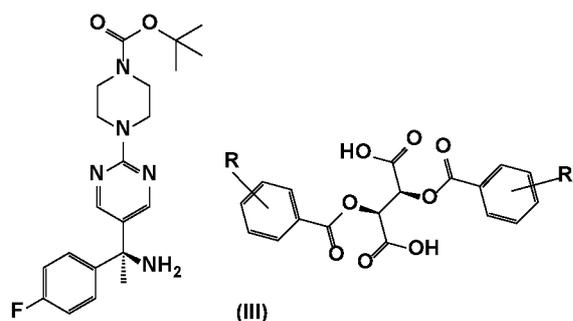
5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что соединение формулы (IV) получают взаимодействием раствора соединения формулы (V) в органическом растворителе с 1–6 эквивалентами, предпочтительно 1,5–2 эквивалентами сильной кислоты.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что соединение формулы (IV) получают взаимодействием раствора соединения формулы (V) в тетрагидрофуране с 1,5–2 эквивалентами концентрированной хлористоводородной кислоты.

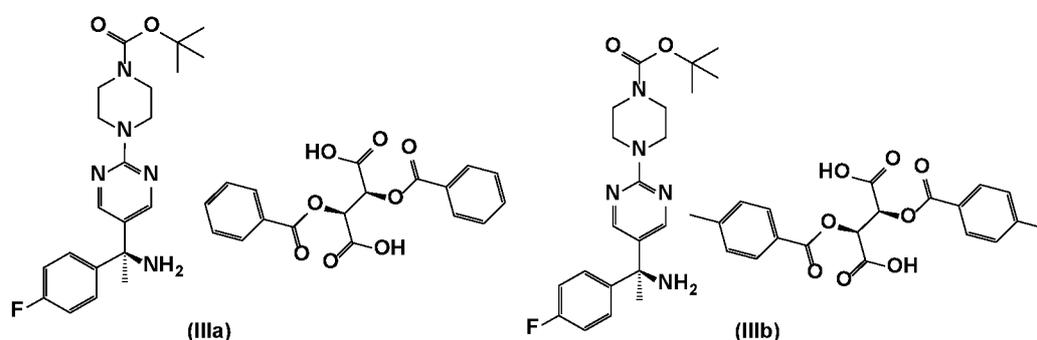
7. Способ по п. 4, отличающийся тем, что соединение формулы (IV) получают взаимодействием раствора соединения формулы (VI) в органическом растворителе с органическим раствором ди-трет-бутилдикарбоната.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что соединение формулы (IV) получают взаимодействием раствора соединения формулы (VI) в тетрагидрофуране с раствором ди-трет-бутилдикарбоната в тетрагидрофуране в присутствии раскислителя.

9. Соединение формулы (III), где R означает водородную или метильную группу в о-, m- или p-положении:



10. Соединение по п. 9, в котором R представляет собой водород (IIIa) или метильную группу в p-положении (IIIb).



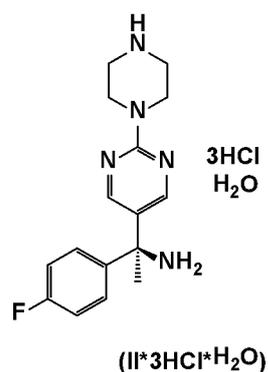
11. Способ получения соединения (III), отличающийся тем, что соединение (IV) приводят во взаимодействие с соединением (IX), причем R представляет собой H или метил в o-, m- или p-положении, а затем выделяют полученное соединение (III).

12. Способ по п. 1 или 11, отличающийся тем, что раствор соединения формулы (IV) в C1–C4 алифатическом спирте, предпочтительно в этаноле, приводят во взаимодействие с раствором, содержащим эквимольное или небольшое избыточное количество соединения формулы (IX), растворенного в C1–C4 алифатическом спирте, предпочтительно в этаноле.

13. Способ по любому из пп. 1, 11 или 12, отличающийся тем, что соединение формулы (IV) приводят во взаимодействие с соединением формулы (IX/a).

14. Способ по любому из пп. 1, 11 или 12, отличающийся тем, что соединение формулы (IV) приводят во взаимодействие с соединением формулы (IX/b).

15. Соединение формулы (II*3HCl*H₂O):



16. Способ получения соединения формулы (II*3HCl*H₂O), отличающийся тем, что

- соединение формулы (IV) приводят во взаимодействие с соединением формулы (IX), в котором R означает H или метильную группу в о-, m- или p-положении;

- полученное соединение формулы (III) выделяют, затем растворяют в органическом растворителе, предпочтительно тетрагидрофуране, и приводят во взаимодействие с концентрированной хлористоводородной кислотой,

- выделяют полученное соединение формулы (II*3HCl*H₂O).