

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202393421** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2024.03.06**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.06.08**

(51) Int. Cl. *C07D 403/12* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01)  
*A61P 3/00* (2006.01)  
*A61P 13/12* (2006.01)

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО ДИГИДРОПИРИДАЗИН-3,5-ДИОНА**

---

(31) **2021-096200**

(32) **2021.06.08**

(33) **JP**

(86) **PCT/JP2022/023068**

(87) **WO 2022/260062 2022.12.15**

(71) Заявитель:  
**ЧУГАИ СЕЙЯКУ КАБУСИКИ  
КАЙСЯ (JP)**

(72) Изобретатель:

**Мураката Масатоси, Комия Сию, Хоу  
Цзэнъэ, Энмото Таро, Танида Сатоси,  
Фукуда Хироси (JP)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)**

---

(57) Задачей настоящего изобретения является разработка промышленно предпочтительного способа получения п-толуолсульфоната 7-(2,3-дифтор-4-(2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этокси)бензил)-10-гидрокси-6-метил-N-(4-метил-2-(6-метилпиримидин-4-ил)фенил)-8-оксо-6,7-диазаспиро[4,5]дец-9-ен-9-карбоксамиды, который позволяет получить искомый продукт легче и дешевле, чем по обычным методикам. В изобретении описан способ, который позволяет эффективно получить искомый продукт с помощью стадии получения влажного порошка п-толуолсульфоната 7-(2,3-дифтор-4-(2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этокси)бензил)-10-гидрокси-6-метил-N-(4-метил-2-(6-метилпиримидин-4-ил)фенил)-8-оксо-6,7-диазаспиро[4,5]дец-9-ен-9-карбоксамиды и стадии сушки влажного порошка.

**A1**

**202393421**

**202393421**

**A1**

## СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО ДИГИДРОПИРИДАЗИН-3,5-ДИОНА

## 5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к способу получения производного дигидропиридазин-3,5-диона.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Известно, что у пациентов с дисфункцией почек, такой как хроническое  
10 заболевание почек (ХЗП) и терминальная стадия болезни почек (ТСБП),  
развивается гиперфосфатемия, поскольку фосфор накапливается в организме.  
Кальцификация кровеносного сосуда вследствие гиперфосфатемии может быть  
причиной дисфункции сердечно-сосудистой системы. Кроме того,  
кальцификация кровеносного сосуда приводит к избыточной выработке  
15 паратиреоидного гормона и вызывает поражение кости. Таким образом,  
гиперфосфатемия может быть фактором ухудшения прогноза и качества жизни  
пациентов на конечной стадии почечной недостаточности и пациентов,  
проходящих диализ (Непатентная литература 1).

ХЗП разделяют на стадии 1 - 5 в зависимости от степени прогрессирования  
20 (Непатентная литература 2 и Непатентная литература 3). Содержание фосфора в  
крови у пациентов со стадиями 3 и 4 ХЗП связано с распространенностью и  
смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, и регулирование уровня  
фосфора в крови у этих пациентов может привести к ослаблению или  
предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, раннее  
25 регулирование уровня фосфатов у пациентов может привести к ослаблению  
и/или предупреждению прогрессирования патологического состояния у  
пациентов на ранней стадии CDK (Непатентная литература 4).

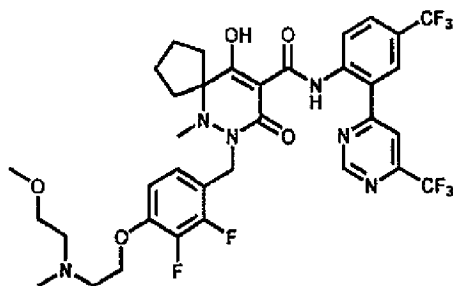
В современном лечении гиперфосфатемии используют абсорбенты фосфора  
для подавления абсорбции фосфорной кислоты в желудочно-кишечном тракте. В  
30 качестве абсорбентов фосфора используют не содержащие металл полимерные  
абсорбенты, типичным примером которых является гидрохлорид севеламера,  
препараты соли кальция, типичным примером которых является осажденный  
карбонат кальция, и содержащие металл абсорбенты типичным примером

которых является карбонат лантана, и сообщали о плохом соблюдении режима  
лечения вследствие необходимости приема нескольких граммов в сутки и  
побочных эффектов, вызванных накоплением кальция в организме. Поэтому  
настоятельно необходимо разработать новое терапевтическое средство для  
5 борьбы с гиперфосфатемией, которое уменьшит указанные выше затруднения  
при использовании абсорбентов фосфора (Непатентная литература 4).

В качестве натрийзависимых переносчиков фосфатов известны три группы:  
NaPi-I, NaPi-II и NaPi-III. Эти группы дополнительно разделяют на изоотипы и  
для группы NaPi-II известны NaPi-IIa, NaPi-IIb и NaPi-IIc. В частности, известно,  
10 что такие переносчики фосфатов, как NaPi-IIb, PiT-1 и PiT-2, осуществляют  
абсорбцию фосфатов в желудочно-кишечном тракте и можно полагать, что  
селективное ингибирование только этих переносчиков фосфатов, участвующих в  
абсорбции фосфатов, приведет к значительному подавлению абсорбции  
фосфатов в желудочно-кишечном тракте, приводящему к уменьшению уровня  
15 фосфора в крови (Непатентная литература 5, Непатентная литература 6,  
Непатентная литература 7 и Непатентная литература 8).

Поэтому ранее NTX 1942 (Патентная литература 1) и конденсированные  
производные тиофена (Патентная литература 2, Патентная литература 3,  
Патентная литература 4 и Патентная литература 5) описаны, как ингибиторы  
20 NaPi-IIb. Сообщали, что производные дигидропиридазин-3,5-диона, типичным  
примером которых является 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-  
метоксиэтил(метил)амино]этокси]фенил]метил]-10-гидрокси-6-метил-8-оксо-N-  
[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]фенил]-6,7-  
диазаспиро[4,5]дец-9-ен-9-карбоксамид формулы 1 (ниже в настоящем  
25 изобретении также называющийся, как соединение I), оказывают ингибирующее  
воздействие на NaPi-IIb, PiT-1 и PiT-2 (Патентная литература 6 и Патентная  
литература 7).

[Формула 1]



(Формула 1)

В Патентной литературе 6 и Патентной литературе 7 соединение,  
полученное сочетанием по Судзуки по реакции между производным эфира  
5 фенилбороновой кислоты и производным хлорпиримидина, используют в  
качестве промежуточного продукта для получения соединения формулы 1. При  
получении соединения, которое включает реакцию сочетания по Судзуки в  
качестве стадии реакции, затруднением является высокая стоимость. Например,  
имеется случай, когда в качестве катализатора используют палладий, что  
10 увеличивает производственные затраты, и известно, что бис(пинаколято)дибор,  
использующийся в качестве сырья для получения эфира бороновой кислоты,  
увеличивает стоимость сырья (Непатентная литература 9 и Патентная  
литература 8).

В Непатентной литературе 10 раскрыт способ получения соли соединения  
15 формулы 1 и его кристаллов. Кроме того, желательно, чтобы из числа  
кристаллических полиморфов в качестве лекарственного соединения в виде  
твердого низкомолекулярного соединения можно было выбрать  
кристаллическую форму, термодинамически более стабильную при температуре  
около комнатной, известно, что наиболее стабильная форма выбирается в виде  
20 кристалла разрабатываемого продукта и разработка наиболее надежного способа  
его получения является важным фактором, непосредственно связанным со  
стоимостью разработки (Непатентная литература 11).

## СПИСОК ЦИТИРОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### ПАТЕНТНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- 25 [Патентная литература 1] International Publication No. WO 2012/006475  
[Патентная литература 2] International Publication No. WO 2011/136269  
[Патентная литература 3] International Publication No. WO 2013/062065

[Патентная литература 4] International Publication No. WO 2014/003153

[Патентная литература 5] International Publication No. WO 2018/034883

[Патентная литература 6] International Publication No. WO 2014/142273

[Патентная литература 7] International Publication No. WO 2016/039458

5 [Патентная литература 8] International Publication No. WO 2019/142854

#### НЕПАТЕНТНАЯ ЛИТЕРАТУРА

[Непатентная литература 1] Hruska, KA et al., *Kidney Int.*, 2008, 74(2), 148-157.

[Непатентная литература 2] "Chapter 1: Definition and classification of ХЗП"

*Kidney Int. Suppl.*, 2013, 3(1), 19-62.

10 [Непатентная литература 3] Levey, AS et al., *Kidney Int.*, 2005, 67(6), 2089-2100.

[Непатентная литература 4] Ritter, CS et al., *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2016, 11(6), 1088-1100.

[Непатентная литература 5] Miyamoto, K et al., *J. Pharm. Sci.*, 2011, 100(9), 3719-3730.

15 [Непатентная литература 6] Sabbagh, Y et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, 20(11), 2348-2358.

[Непатентная литература 7] Forster IC et al., *Mol Aspects Med.*, 2013, 34(2-3), 386-395.

[Непатентная литература 8] Lederer E et al., *Eur. J. Physiol.*, 2019, 471(1), 137-148.

20 [Непатентная литература 9] Vijayalakshmi C et al., *Lett. Org. Chem.*, 2020, 17(1), 68-72.

[Непатентная литература 10] Japan Institute for Promoting Invention and Innovation, *Journal of technical disclosure*, Technique No. 2017-501666

25 [Непатентная литература 11] Chemburkar SR et al., *Org. Proc. Res. Dev.* 2000, 4(5), 413-417.

#### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

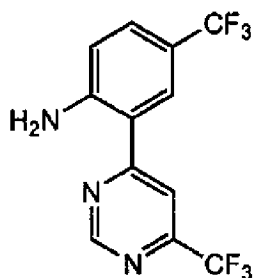
#### ТЕХНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА

Полагают, что, когда производное дигидропиридазин-3,5-диона используют в качестве терапевтического лекарственного средства при хронических  
30 заболеваниях, таких как гиперфосфатемия, лечение путем введения лекарственного средства является длительным. Для обеспечения стабильной поставки лекарственного средства и снижения производственных затрат авторы настоящей заявки провели тщательное исследование способа получения

лекарственного вещества с точки зрения стоимости сырья и условий проведения и реакции.

В частности, авторы настоящего изобретения провели исследование способа получения п-толуолсульфоната 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксиэтил(метил)амино]этокси]фенил]метил]-10-гидрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]фенил]-6,7-диазаспиро[4,5]дец-9-ен-9-карбоксамид формулы 1. 2-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметил)анилин используют в качестве сырья для получения 4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)анилина (соединение II):

[Формула 2]



Соединение II

который является ключевым промежуточным продуктом для получения соединения формулы 1, является дорогостоящим, значительно влияет на исходную стоимость получения и является причиной увеличенной стоимости получения лекарственного вещества. Кроме того, установлено, что на стадии получения конкретной кристаллической формы п-толуолсульфоната соединения формулы 1, которая может быть активным ингредиентом, возникают такие затруднения, как медленная кристаллизация и образование масла в растворе, приводящее к снижению выхода искомого вещества и загрязнению другими кристаллическими формами.

#### РЕШЕНИЕ ЗАДАЧИ

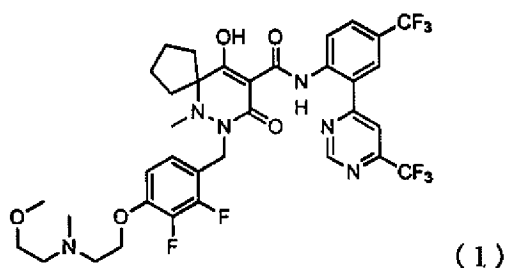
Авторы настоящего изобретения провели тщательные исследования для решения этих задач. Авторы настоящего изобретения нашли способ получения п-толуолсульфоната соединения формулы 1 с использованием сырья, альтернативного производному эфира фенилбороновой кислоты, который является дорогостоящим сырьем, где способ не включает увеличение количества примесей в лекарственном веществе по сравнению с обычными способами.

Кроме того, было установлено, что при удалении растворителя после получения конкретного сольвата п-толуолсульфоната соединения формулы 1 в отличие от обычного способа, в котором соединение формулы 1 смешивают с п-толуолсульфоновой кислотой с получением п-толуолсульфоната соединения формулы 1, искомые кристаллы можно получить с хорошим выходом и искомые кристаллы получают без включения другой кристаллической формы. Таким образом было завершено настоящее изобретение.

Ниже описано раскрытие настоящего изобретения.

[1-1] Способ получения кристаллического порошка п-толуолсульфоната соединения формулы 1:

[Формула 3]



способ включает:

превращение соединения формулы 1 в п-толуолсульфонат в растворителе и сбор осадившегося твердого вещества с получением влажного порошка п-толуолсульфоната; и  
сушку влажного порошка с получением сухого порошка формы I кристаллов п-толуолсульфоната.

[1-2] Способ по параграфу [1-1], включающий:

- A1) получение этанольного раствора соединения формулы 1 и п-толуолсульфоновой кислоты;
- A2) добавление плохого растворителя к раствору для осаждения твердого вещества;
- A3) сбор твердого вещества с получением влажного порошка п-толуолсульфоната; и
- A4) сушку влажного порошка с получением сухого порошка формы I кристаллов п-толуолсульфоната.

[1-3] Способ по параграфу [1-2], где количество плохого растворителя, используемого в А2, равно 0,8 мас.част. или более и 3,5 мас.част. или менее в пересчете на 1 мас.част. этанола, используемого в А1.

[1-4] Способ по параграфу [1-1], включающий:

- 5 В1) растворение соединения формулы 1 в смешанном растворителе, содержащем этанол и плохой растворитель, с получением раствора;
- В2) добавление этанольного раствора п-толуолсульфоновой кислоты к раствору для осаждения твердого вещества;
- В3) сбор твердого вещества с получением влажного порошка п-  
10 толуолсульфоната; и
- В4) сушку влажного порошка с получением сухого порошка формы I кристаллов п-толуолсульфоната.

[1-5] Способ по параграфу [1-4], где количество плохого растворителя, используемого в В1, равно 0,8 мас.част. плохого растворителя в пересчете на  
15 1 мас.част. этанола, используемого в В1.

[1-6] Способ по параграфу [1-4], где количество плохого растворителя, используемого в В1, равно 0,8 мас.част. или более и 3,5 мас.част. или менее в пересчете на 1 мас.част. этанола, используемого в В1.

[1-7] Способ по любому из параграфов [1-1] - [1-6], включающий  
20 дополнительное добавление плохого растворителя к смеси, содержащей твердое вещество, до сбора.

[1-8] Способ по любому из параграфов [1-2] - [1-7], где плохим растворителем является растворитель, содержащий гексан или гептан; растворитель, выбранный из группы, состоящей из гексана и гептана; или  
25 смешанный растворитель, содержащий гексан и гептан.

[1-9] Способ по любому из параграфов [1-1] - [1-8], где сухой порошок формы I кристаллов п-толуолсульфоната обладает порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ (\pm 0,5^\circ)$  в качестве угла дифракции  
30  $2\theta$  на порошковой рентгенограмме.

[1-10] Способ по любому из параграфов [1-1] - [1-9], где сухой порошок формы I кристаллов п-толуолсульфоната обладает порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере один пик, выбранный из пиков



при  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ (\pm 0,5^\circ)$  в качестве угла дифракции  $2\theta$  на порошковой рентгенограмме.

[1-11] Способ по любому из параграфов [1-1] - [1-10], где сухой порошок формы I кристаллов п-толуолсульфоната обладает порошковой  
5 рентгенограммой, включающей пик при  $15,8^\circ (\pm 0,5^\circ)$  в качестве угла дифракции  $2\theta$  на порошковой рентгенограмме.

[1-12] Способ по любому из параграфов [1-1] - [1-11], где сухой порошок формы I кристаллов п-толуолсульфоната обладает порошковой  
10 рентгенограммой, включающей по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$  в качестве угла дифракции  $2\theta$  на порошковой рентгенограмме.

[1-13] Способ по любому из параграфов [1-1] - [1-12], где влажный порошок представляет собой влажные кристаллы.

[1-14] Способ по параграфу [1-13], где влажные кристаллы содержат  
15 этанол.

[1-15] Способ по любому из параграфов [1-2] - [1-14], где плохой растворитель содержит гептан, гексан или пентан.

[1-16] Способ по любому из параграфов [1-1] - [1-15], где сухой порошок формы I кристаллов п-толуолсульфоната обладает порошковой  
20 рентгенограммой, включающей пики при  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ (\pm 0,5^\circ)$  в качестве угла дифракции  $2\theta$  на порошковой рентгенограмме.

[1-17] Способ по любому из параграфов [1-1] - [1-16], где сухой порошок формы I кристаллов п-толуолсульфоната обладает порошковой  
25 рентгенограммой, включающей пики при  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ (\pm 0,5^\circ)$  в качестве угла дифракции  $2\theta$  на порошковой рентгенограмме.

[1-18] Способ по любому из параграфов [1-1] - [1-17], где сухой порошок формы I кристаллов п-толуолсульфоната обладает порошковой  
рентгенограммой, включающей пик при  $15,8^\circ (\pm 0,5^\circ)$  в качестве угла дифракции  $2\theta$  на порошковой рентгенограмме.

[1-19] Способ по любому из параграфов [1-1] - [1-18], где сухой порошок формы I кристаллов п-толуолсульфоната обладает порошковой  
30 рентгенограммой, включающей пики при  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$  в качестве угла дифракции  $2\theta$  на порошковой рентгенограмме.

[1-20] Способ по любому из параграфов [1-1] - [1-19], где сухой порошок формы I кристаллов п-толуолсульфоната обладает порошковой рентгенограммой, включающей пики при  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$  в качестве угла дифракции  $2\theta$  на порошковой рентгенограмме.

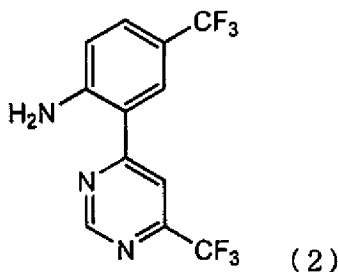
5 [1-21] Способ по любому из параграфов [1-1] - [1-20], где количество растворителя, используемого для превращения соединения формулы 1 в п-толуолсульфонат, равно от 2 до 15 мас. част. в пересчете на 1 мас. част. соединения формулы 1.

10 [1-22] Способ по любому из параграфов [1-1] - [1-21], где при осаждении твердого вещества температура раствора находится в диапазоне от  $-5^\circ\text{C}$  или более высокой до  $70^\circ\text{C}$  или более низкой.

15 [1-23] Способ по любому из параграфов [1-1] - [1-22], где количество п-толуолсульфоновой кислоты, используемой для превращения соединения формулы 1 в п-толуолсульфонат находится в диапазоне от 1 экв. или более и до 1,2 экв. или менее в пересчете на 1 экв. соединения формулы 1.

[2-1] Способ получения соединения формулы 2:

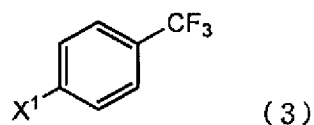
[Формула 4]



способ включает:

20 обработку соединения формулы 3:

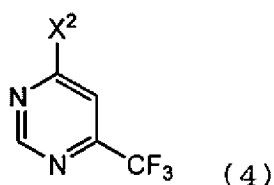
[Формула 5]



где  $X^1$  обозначает отщепляющуюся группу,

25  $C_1$ - $C_6$ -алкилмагнийгалогенидом,  $C_1$ - $C_6$ -алкилтием и галогенидом цинка, и взаимодействие обработанного соединения с соединением формулы 4:

[Формула 6]

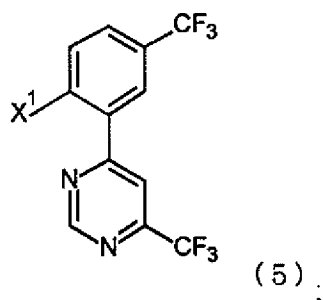


где X<sup>2</sup> обозначает отщепляющуюся группу,

в присутствии палладиевого катализатора с получением соединения формулы 5:

5

[Формула 7]



и

взаимодействие соединения формулы 5 с солью щелочного металла имида дикарбоновой кислоты с последующей реакцией разложения полученного имида и получением соединения формулы 2.

10

[2-2] Способ по параграфу [2-1], где X<sup>1</sup> обозначает атом галогена.

[2-3] Способ по параграфу [2-1] или [2-2], где X<sup>1</sup> обозначает атом фтора.

[2-4] Способ по любому из параграфов [2-1] - [2-3], где X<sup>2</sup> обозначает атом хлора.

15

[2-5] Способ по любому из параграфов [2-1] - [2-4], где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилмагнийгалогенид представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилмагнийхлорид.

[2-6] Способ по любому из параграфов [2-1] - [2-5], где галогенид цинка выбран из группы, состоящей из следующих: ZnCl<sub>2</sub>, ZnBr<sub>2</sub> и ZnI<sub>2</sub>.

20

[2-7] Способ по любому из параграфов [2-1] - [2-6], где палладиевый катализатор выбран из группы, состоящей из следующих: комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида, комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида с дихлорметаном, бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлорид,

25

дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладий(II), [1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладий(II)дихлорид,

(1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазолиден)(3-хлорпиридил)палладий(II)дихлорид и [1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден] (3-хлорпиридилпалладий(II)дихлорид.

5 [2-8] Способ по любому из параграфов [2-1] - [2-7], где солью щелочного металла имида дикарбоновой кислоты является фталимид калия.

[2-9] Способ по любому из параграфов [2-1] - [2-8], где реакцию разложения имида проводят путем взаимодействия имида с нуклеофильным реагентом, выбранным из группы, состоящей из следующих: гидразингидрат и метиламин.

10 [2-10] Способ по любому из параграфов [2-1] - [2-9], где реакцию соединения формулы 5 с солью щелочного металла имида дикарбоновой кислоты проводят в растворителе, выбранном из группы, состоящей из следующих: N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, N,N'-  
15 диметилпропиленмочевина, ацетонитрил и диметилсульфоксид, или смесь двух или большего количества, выбранных из числа этих растворителей.

[2-11] Способ по любому из параграфов [2-1] - [2-10], где реакцию получения соединения формулы 5 проводят в растворителе, выбранном из группы, состоящей из следующих: тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран,  
20 диметоксиэтан, 1,4-диоксан и 1,3-диоксан, или в растворителе для реакции, содержащем два или большее количество, выбранных из числа этих растворителей.

[2-12] Способ по любому из параграфов [2-1] - [2-11], где реакцию получения соединения формулы 5 проводят в растворителе, выбранном из группы, состоящей из следующих: тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, и  
25 диметоксиэтан, или в растворителе для реакции, содержащем два или большее количество, выбранных из числа этих растворителей.

[2-13] Способ по любому из параграфов [2-1] - [2-12], где реакцию получения соединения формулы 5 проводят в растворителе, содержащем  
30 тетрагидрофуран или 2-метилтетрагидрофуран, или в растворителе для реакции, содержащем смесь растворителей.

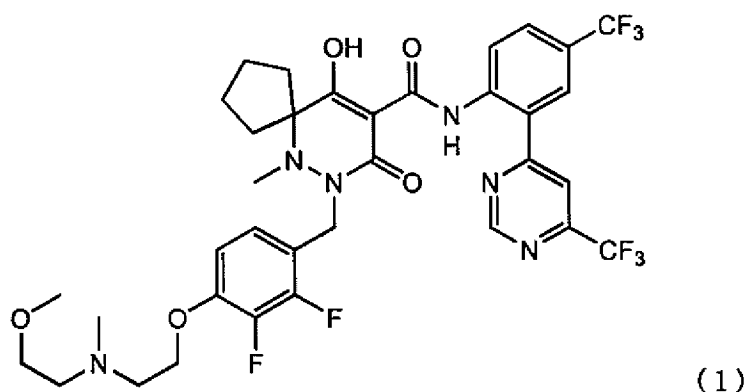
[2-14] Способ по любому из параграфов [2-1] - [2-13], где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилитий по каплям добавляют в реакционную систему, в которой содержатся соединение

формулы 3 и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилмагниггалогенид, затем к реакционной системе по каплям добавляют галогенид цинка.

[2-15] Способ по любому из параграфов [2-1] - [2-14], где раствор палладиевого катализатора и соединения формулы 4 по каплям добавляют в реакционную систему, содержащую C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилмагниггалогенид, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилитий и соединение формулы 3, обработанное галогенидом цинка.

[3-1] Способ получения соединения формулы 1:

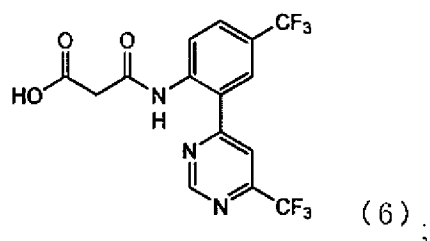
[Формула 8]



10 способ включает:

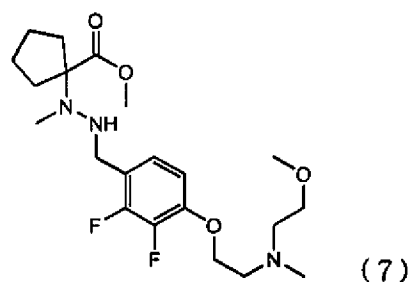
- 1) получение соединения формулы 2 способом по любому из параграфов [2-1] - [2-15];
- 2) взаимодействие соединения формулы 2 с производным малоновой кислоты с получением соединения формулы 6:

15 [Формула 9]



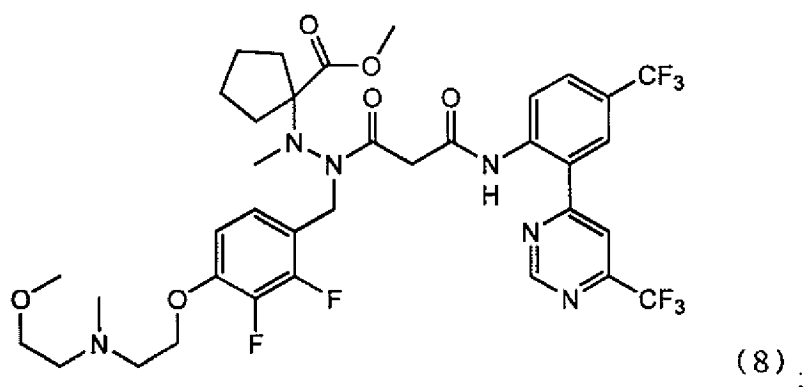
- 3) взаимодействие соединения формулы 6 с соединением формулы 7:

[Формула 10]



в присутствии конденсирующего реагента с получением соединения формулы 8:

[Формула 11]



5

и

4) введение соединения формулы 8 в реакцию циклизации с получением соединения формулы 1.

[3-2] Способ по параграфу [3-1], где производное малоновой кислоты  
10 выбрано из группы, состоящей из следующих: кислота Мельдрума, диалкилмалоновая кислота и малоновая кислота.

[3-3] Способ по параграфу [3-1] или [3-2], где реакцию соединения  
15 формулы 2 с производным малоновой кислоты проводят в растворителе, выбранном из группы, состоящей из следующих: толуол, гептан, ацетонитрил, метанол и этанол, или смесь двух или большего количества, выбранных из числа этих растворителей.

[3-4] Способ по любому из параграфов [3-1] - [3-3], где конденсирующий  
20 реагент выбран из группы, состоящей из следующих: пропилфосфоновый ангидрид (циклический тример), диэтилхлорфосфат и N,N'-диизопропилкарбодиимид.

[3-5] Способ по любому из параграфов [3-1] - [3-4], где реакцию соединения формулы 6 с соединением формулы 7 проводят в присутствии

основания, выбранного из группы, состоящей из следующих: пиридин, N,N-диизопропилэтиламин и триэтиламин в растворителе, выбранном из группы, состоящей из следующих: N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, N,N'-

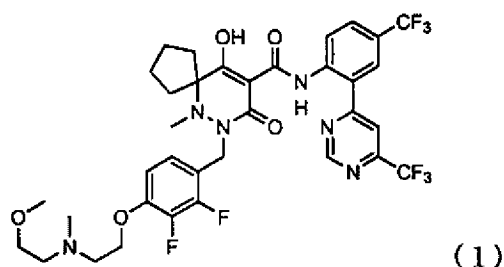
5 диметилпропиленмочевина, ацетонитрил и диметилсульфоксид, или смесь двух или большего количества, выбранных из числа этих растворителей.

[3-6] Способ по любому из параграфов [3-1] - [3-5], где реакцию циклизации соединения формулы 8 проводят в присутствии основания, выбранного из группы, состоящей из следующих: карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия и фосфат калия в растворителе, выбранном из группы, состоящей из следующих: метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол и ацетонитрил.

[4-1] Способ получения кристаллического п-толуолсульфоната соединения формулы 1:

15

[Формула 12]



способ включает:

превращение соединения формулы 1 в п-толуолсульфонат в растворителе и сбор осадившегося твердого вещества с получением влажного п-толуолсульфоната; и  
20 сушку влажного п-толуолсульфоната с получением сухой формы I кристаллического п-толуолсульфоната.

[4-2] Способ по параграфу [4-1], где влажный п-толуолсульфонат представляет собой порошок.

[4-3] Способ по параграфу [4-1] или [4-2], где сухая форма I  
25 кристаллического п-толуолсульфоната представляет собой порошок.

#### ПОЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к эффективному способу получения п-толуолсульфоната 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксиэтил(метил)амино]этокси]фенил]метил]-10-гидрокси-6-метил-8-оксо-N-

[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]фенил]-6,7-  
диазаспиро[4,5]дец-9-ен-9-карбоксамид (соединение I), который оказывает  
сильное ингибирующее воздействие на NaP<sub>i</sub>-IIb, PiT-1 и PiT-2.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

5 На фиг. 1 приведен пример схемы синтеза соединения I.

На фиг. 2 приведены результаты исследования с помощью порошковой  
рентгенографии кристаллического порошка, полученного в примере 7, и  
порошковые рентгенограммы кристаллов, полученных другими способами. По  
ординате отложена интенсивность дифракции и по абсциссе отложен угол  
10 дифракции  $2\theta$  (°).

На фиг. 3 приведены результаты термогравиметрического анализа сухого  
порошка примера 7. По абсциссе отложена температура (°C) и по ординате  
отложен тепловой поток, наблюдающийся при термическом анализе.

На фиг. 4 приведены результаты исследования с помощью порошковой  
15 рентгенографии кристаллического порошка, полученного в примере 8, и  
порошковые рентгенограммы кристаллов, полученных другими способами. По  
ординате отложена интенсивность дифракции и по абсциссе отложен угол  
дифракции  $2\theta$  (°).

На фиг. 5 приведены результаты термогравиметрического анализа сухого  
20 порошка примера 8. По абсциссе отложена температура (°C) и по ординате  
отложен тепловой поток, наблюдающийся при термическом анализе.

#### ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Аббревиатуры, использующийся в настоящем изобретении, приведены  
ниже.

25 ДИК: N,N'-диизопропилкарбодиимид

ДИПЭА: N,N'-диизопропилэтиламин

ДМА: N,N'-диметилацетамид

ДМФ: N,N'-диметилформаид

ДМИ: 1,3-диметил-2-имидазолидинон

30 ДМСО: диметилсульфоксид

ДМПМ: N,N'-диметилпропиленмочевина

EtOH: этанол

ГХ: газовая хроматография



ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

MeCN: ацетонитрил

MeOH: метанол

MTБЭ: метил-трет-бутиловый эфир

5 NMP: N-метилпирролидон

ЯМР: спектр ядерного магнитного резонанса

ДФМ: детектор на фотодиодной матрице

ТЗР: пропилфосфоновый ангидрид

*t*-Bu: трет-бутил

10 ТЭА: триэтиламин

ТФК: трифторуксусная кислота

(Определение функциональной группы)

15 При использовании в настоящем изобретении термин "отщепляющаяся группа" означает группу, которую можно отделить путем разрыва химической связи, и она может образовать анионный атом, анионную молекулу и т. п., примерами являются галогенидные группы, содержащие атом галогена, такие как фторидная группа, хлоридная группа, бромидная группа и йодидная группа, и сульфонильные группы, такие как мезильная группа, тозилная группа, трифторметансульфонильная группа и нитрофенилсульфонильная группа.

20 Примерами "атома галогена" в настоящем изобретении являются атом фтора, атом хлора, атом брома и атом йода.

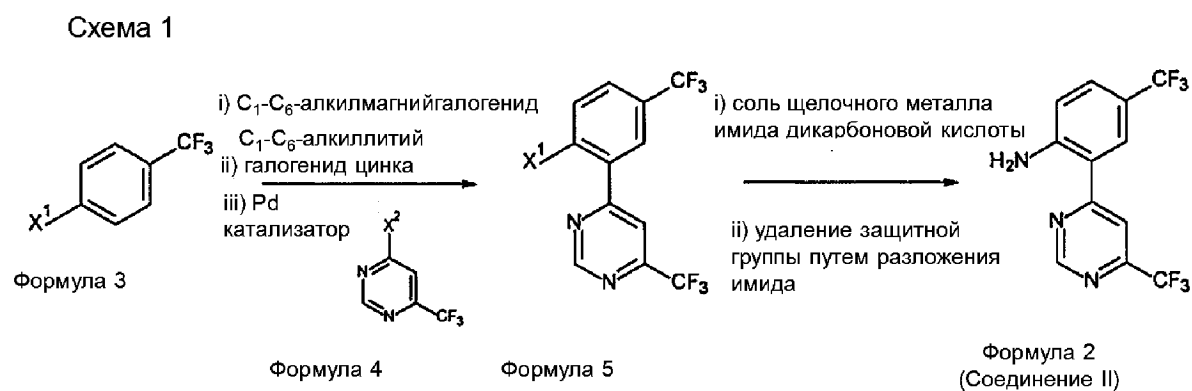
25 При использовании в настоящем изобретении термин "алкил" означает одновалентную группу, образованную из алифатического углеводорода путем удаления любого атома водорода и подмножество структур гидрокарбильных или углеводородных групп, которые в основной цепи не содержат гетероатом (которым является атом, не являющийся атомом углерода и водорода) или кратную углерод-углеродную связь и содержат водород и атомы углерода. Алкильная группа включает линейные, разветвленные или циклические алкильные группы. Алкильная группа является алкильной группой, содержащей 30 от 1 до 20 атомов углерода ( $C_1$ - $C_{20}$ , ниже в настоящем изобретении, " $C_p$ - $C_q$ " означает, что количество атомов углерода равно от  $p$  до  $q$ ), и  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы являются предпочтительными. Их конкретные примеры включают

метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, трет-бутил, втор-бутил, циклопентил и циклогексил.

При использовании в настоящем изобретении примером температуры, при которой используют соединение, является температура около внутренней температуры типичной рабочей среды, в которой действуют операторы (комнатная температура), например, температура в диапазоне от 10°C или более высокой до 30°C или более низкой, или в диапазоне от 15°C или более высокой до 25°C или более низкой. Примером температуры, при которой используют в сосуде для проведения реакции, является температура в диапазоне от -100°C, связанная с использованием охлаждающей среды, такой как жидкий азот, до температуры около температуры кипения растворителя. Температуру, пригодную для эффективного получения искомого продукта, можно выбрать в соответствии со стабильностью соединения и реакционной способностью исходного вещества.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения можно получить 4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)анилин (соединение II) по схеме реакции (схема 1), приведенной ниже.

[Формула 13]



В этой формуле  $X^1$  и  $X^2$  оба обозначают отщепляющуюся группу. В качестве соединения формулы 3, которое является исходным веществом, можно использовать соединение, которое можно приобрести. Примеры  $X^1$  в качестве отщепляющейся группы включают атомы галогенов, предпочтительно атом фтора или атом хлора, особенно предпочтительно атом фтора. Примеры  $X^2$  в качестве отщепляющейся группы включают атомы галогенов, предпочтительно атом хлора, атом брома или атом йода, особенно предпочтительно атом хлора.

В одном варианте осуществления  $C_1-C_6$ -алкилмагнийгалогенид и  $C_1-C_6$ -алкилитий добавляют к раствору соединения формулы 3, например, при температуре от  $-100$  до  $10^\circ C$ , предпочтительно от  $-60$  до  $0^\circ C$ , более предпочтительно от  $-30$  до  $-10^\circ C$ . Отношение количеств молей используемых

5 реагентов [ $C_1-C_6$ -алкилитий/ $C_1-C_6$ -алкилмагнийгалогенид] может равняться, например, от 1,5 до 3,0, предпочтительно от 1,8 до 2,8, более предпочтительно от 2,0 до 2,5, и можно добавить раствор  $C_1-C_6$ -алкилмагнийгалогенида и раствор  $C_1-C_6$ -алкилития в указанном порядке. В этом случае на количество

10 алкилмагнийгалогенида в пересчете на 1 экв. соединения формулы 4 не налагаются особые ограничения и оно может равняться, например, от 0,25 до 2,0 экв., предпочтительно от 0,28 до 1,0 экв., более предпочтительно от 0,30 до 0,50 экв. Соединение формулы 3 можно использовать в количестве, равном, например, от 0,8 до 3,0 экв., предпочтительно от 1,0 до 2,0 экв., более предпочтительно от 1,3 до 1,7 экв. в пересчете на 1 экв. соединения формулы 4.

15 Время добавления по каплям можно соответствующим образом установить с учетом масштаба реакции и изменения температуры раствора реакционной смеси. Реакционную смесь, полученную после проводимого по каплям добавления раствора  $C_1-C_6$ -алкилития, можно перемешивать, например, при температуре от  $-100$  до  $10^\circ C$ , предпочтительно от  $-60$  до  $0^\circ C$ , более

20 предпочтительно от  $-30$  до  $-10^\circ C$ . Время перемешивания может равняться, например, от 0,1 до 12 ч, предпочтительно от 1 до 10 ч, более предпочтительно от 2 до 7 ч.

Примеры растворителя, используемого для приготовления раствора соединения формулы 3, включают простые эфиры (например, тетрагидрофуран

25 (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран, диэтиловый эфир, трет-бутилметиловый эфир, диизопропиловый эфир, циклопентилметиловый эфир и 1,2-диметоксиэтан) и углеводороды (например, пентан, гексан, гептан, бензол и толуол). Примеры растворителя для приготовления раствора  $C_1-C_6$ -алкилмагнийгалогенида, включают простые эфиры (например, тетрагидрофуран (ТГФ), 2-

30 метилтетрагидрофуран, диэтиловый эфир, трет-бутилметиловый эфир, диизопропиловый эфир, циклопентилметиловый эфир и 1,2-диметоксиэтан) и углеводороды (например, пентан, гексан, гептан, бензол и толуол). Примеры растворителя для приготовления раствора  $C_1-C_6$ -алкилития, включают

углеводороды (например, пентан, гексан, гептан, бензол и толуол) и простые эфиры (например, тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран, диэтиловый эфир, трет-бутилметиловый эфир, диизопропиловый эфир, циклопентилметиловый эфир и 1,2-диметоксиэтан).

5           Затем к полученной реакционной смеси по каплям добавляют раствор галогенида цинка, например, при температуре от  $-60$  до  $10^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно от  $-50$  до  $0^{\circ}\text{C}$ , более предпочтительно от  $-30$  до  $-10^{\circ}\text{C}$ . В этом случае галогенид цинка можно использовать в количестве, равном, например, от 0,1 до 2,0 экв., предпочтительно от 0,6 до 1,5 экв., более предпочтительно от 0,8 до 1,3 экв. в  
10           пересчете на 1 экв. соединения формулы 4. Время добавления по каплям можно соответствующим образом установить с учетом масштаба реакции и изменения температуры раствора реакционной смеси. Примеры растворителя, использующегося для приготовления раствора галогенида цинка, включают  
15           простые эфиры (например, тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран, диэтиловый эфир, трет-бутилметиловый эфир, диизопропиловый эфир, циклопентилметиловый эфир и 1,2-диметоксиэтан) и углеводороды (например, пентан, гексан, гептан, бензол и толуол).

              Реакционную смесь, полученную после проводимого по каплям добавления раствора галогенида цинка, можно перемешивать, например, при температуре от  
20            $-60$  до  $10^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно от  $-40$  до  $10^{\circ}\text{C}$ , более предпочтительно от  $-20$  до  $5^{\circ}\text{C}$ . Время перемешивания может равняться, например, от 0,1 до 4 ч, предпочтительно от 0,15 до 2 ч, более предпочтительно от 0,2 до 1,5 ч. В этом случае соединение формулы 4 и палладиевый катализатор можно добавлять к реакционной смеси, например, при температуре от  $-20$  до  $20^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно  
25           от  $-20$  до  $10^{\circ}\text{C}$ , более предпочтительно от  $-10$  до  $5^{\circ}\text{C}$ . В этом случае палладиевый катализатор можно использовать в количестве, равном, например, от 0,001 до 0,1 экв. (от 0,1 до 10 мол.%), предпочтительно от 0,003 до 0,05 экв. (от 0,3 до 5 мол.%), более предпочтительно от 0,005 до 0,02 экв. (от 0,5 до 2 мол.%) в пересчете на 1 экв. соединения формулы 4.

30           Полученную при добавлении соединения формулы 4 и палладиевого катализатора реакционную смесь нагревают, например, при температуре от  $25$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно от  $40$  до  $80^{\circ}\text{C}$ , более предпочтительно от  $50$  до  $70^{\circ}\text{C}$ , и в

этом случае перемешивание можно провести в течение, например, от 0,1 до 12 ч, предпочтительно от 0,5 до 8 ч, более предпочтительно от 1 до 3 ч.

Последующую обработку реакционной смеси после добавления соединения формулы 4 и палладиевого катализатора можно провести после уменьшения количества или исчезновения соединения формулы 4 в реакционной системе, подтвержденного анализом с помощью ВЭЖХ, ГХ и т. п. Полученное соединение формулы 5 можно направить на следующую стадию после очистки с помощью колоночной хроматографии и т. п. или можно направить на следующую стадию без особой очистки.

В одном варианте стадии примеры  $C_1$ - $C_6$ -алкилмагнийгалогенида включают  $C_1$ - $C_6$ -алкилмагнийхлориды, в частности,  $C_3$ - $C_6$ -алкилмагнийхлориды, и изопропилмагнийхлорид, н-бутилмагнийхлорид, циклопентилмагнийхлорид и циклогексилмагнийхлорид являются предпочтительными. Эти  $C_1$ - $C_6$ -алкилмагнийгалогениды можно использовать в виде раствора в подходящем растворителе.

В одном варианте стадии на  $C_1$ - $C_6$ -алкилитий не налагаются особые ограничения и его примеры включают  $C_1$ - $C_6$ -алкиллитии, легко доступные в виде промышленного сырья, в частности, метиллитий, н-бутиллитий, сим-бутиллитий и трет-бутиллитий.  $C_1$ - $C_6$ -Алкиллитий можно использовать в виде раствора в подходящем растворителе.

В одном варианте стадии на галогенид цинка не налагаются особые ограничения и его примеры включают галогениды цинка, легко доступные в виде промышленного сырья, в частности, хлорид цинка, бромид цинка или йодид цинка. Эти галогениды цинка можно использовать в виде раствора в подходящем растворителе.

В одном варианте стадии на палладиевый катализатор не налагаются особые ограничения, если он может действовать в качестве катализатора реакции, а примеры палладиевого катализатора включают комплексы 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида, комплексы 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида с дихлорметаном, бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлорид, дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладий(II), [1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладий(II)дихлорид,

(1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазолиден)(3-хлорпиридил)палладий(II)дихлорид и [1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден] (3-хлорпиридилпалладий(II)дихлорид.

В одном варианте стадии  $X^1$  обозначает атом фтора,  $X^2$  обозначает атом хлора,  $C_1$ - $C_6$ -алкилмагнийгалогенид представляет собой  $C_3$ - $C_6$ -алкилмагнийхлорид и галогенид цинка представляет собой хлорид цинка. В другом варианте стадии  $X^1$  обозначает атом фтора,  $X^2$  обозначает атом хлора,  $C_1$ - $C_6$ -алкилмагнийгалогенид представляет собой  $C_3$ - $C_6$ -алкилмагнийхлорид, галогенид цинка представляет собой хлорид цинка, и палладиевым катализатором является комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида или комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида с дихлорметаном.

В одном варианте осуществления соединения формулы 5 можно ввести в реакцию с солью щелочного металла имида дикарбоновой кислоты в подходящем растворителе при подходящей температуре, например, равной от 50 до 150°C, предпочтительно от 80 до 130°C, более предпочтительно от 90 до 110°C. В этом случае соль щелочного металла имида дикарбоновой кислоты можно использовать в количестве, равном, например, от 0,9 до 2,0 экв., предпочтительно от 1,0 до 1,5 экв., более предпочтительно от 1,05 до 1,2 экв. в пересчете на 1 экв. соединения формулы 5. Время реакции можно соответствующим образом установить с учетом масштаба реакции и изменения температуры раствора реакционной смеси. В качестве растворителя можно использовать, например, ацетонитрил, диметилсульфоксид (ДМСО), N,N-диметилформаид (ДМФ), N,N-диметилацетамид (ДМА), N-метилпирролидон (NMP), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (ДМИ), N,N'-диметилпропиленмочевину (ДМПМ) или смесь двух или большего количества, выбранных из числа этих растворителей. Предпочтительно можно использовать диметилсульфоксид, N,N-диметилформаид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон и т. п. Примерами соли щелочного металла имида дикарбоновой кислоты являются фталиимид калия или фталиимид натрия и фталиимид калия является предпочтительным.

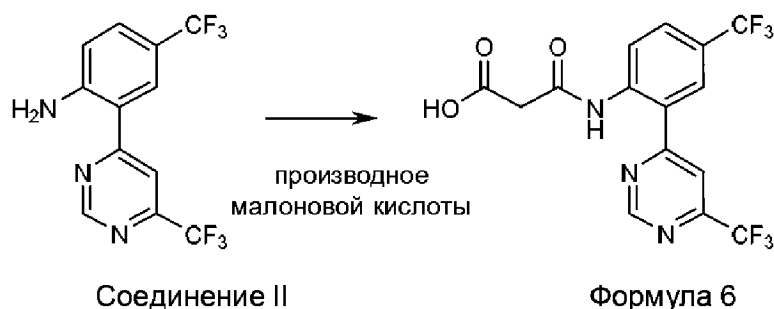
Реакционную смесь анализируют с помощью ВЭЖХ, ГХ и т. п. для подтверждения уменьшения количества или исчезновения соединения формулы

5 в растворе реакционной смеси и затем к реакционной смеси добавляют нуклеофильный реагент для превращения имидной части структуры в амин (реакция разложения имида). Анализ реакционной смеси реакции разложения имида можно не проводить. На температуру реакции не налагаются особые  
5 ограничения и она может равняться, например, от 0 до 150°C, предпочтительно от 25 до 100°C, более предпочтительно от 40 до 60°C. В этом случае в качестве нуклеофильного реагента можно использовать амины, такие как C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламины и гидразин, и нуклеофильным реагентом предпочтительно является C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламин, более предпочтительно водный раствор метиламина. На  
10 количество водного раствора метиламина не налагаются особые ограничения, если в значительной степени не протекает побочная реакция, и водный раствор метиламина можно использовать в таком количестве, что содержание метиламина составляет от 2 до 30 экв., предпочтительно от 3 до 20 экв., более предпочтительно от 5 до 15 экв. в пересчете на 1 экв. соединения формулы 5.  
15 Время реакции можно соответствующим образом установить с учетом масштаба реакции и изменения температуры раствора реакционной смеси. Неочищенное соединение формулы 2 (соединение II) можно очистить. Примеры методик очистки включают колоночную хроматографию и перекристаллизацию.

Соединение II, полученное описанным выше способом, можно  
20 использовать в качестве синтетического промежуточного продукта в способе получения соединения I, как описано в известной литературе (Патентная литература 6 и 7 и Непатентная литература 10).

Примером синтетического промежуточного продукта для соединения I более предпочтительно является соединение формулы 6, которое получают по  
25 реакции соединения II с производным малоновой кислоты в подходящем растворителе.

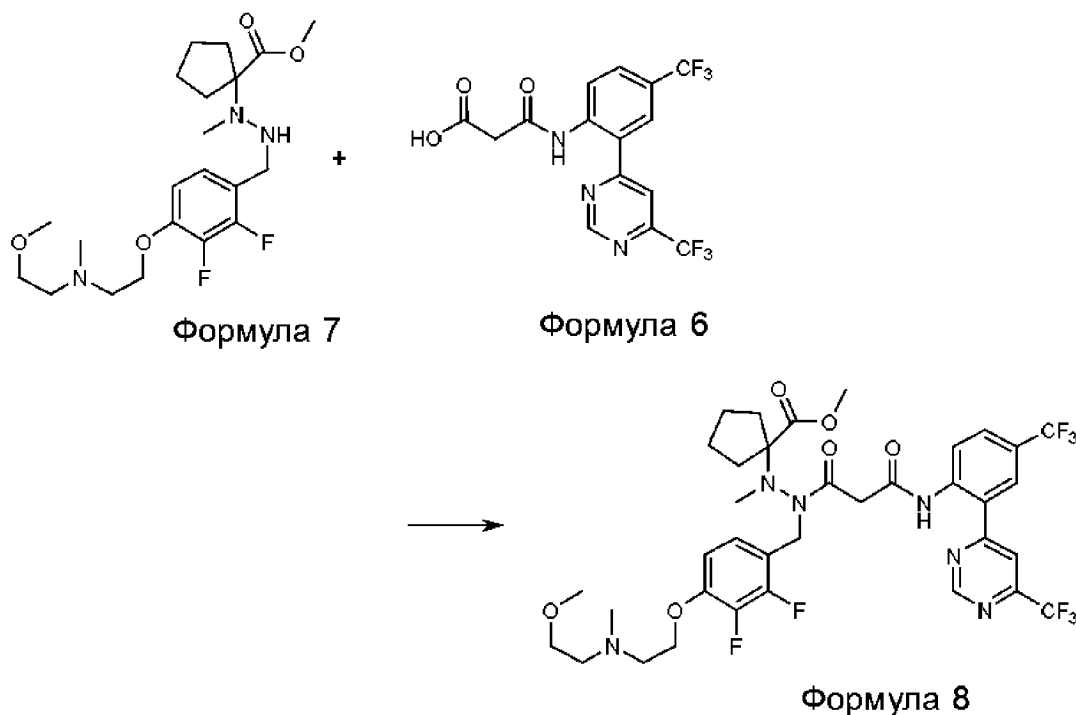
[Формула 14]



Примерами варианта производного малоновой кислоты, использующегося в способе, являются кислота Мельдрума, диалкилмалоновая кислота, такая как диметилмалоновая кислота или диэтилмалоновая кислота, или малоновая кислота. Кислота Мельдрума является предпочтительной. На растворитель, использующийся про приведении этой стадии, не налагаются особые ограничения и им может быть растворитель, использующийся в обычной химической реакции, если соответствующая реакция не затрудняется, и реакцию предпочтительно проводить в растворителе, выбранном из группы, состоящей из следующих: толуол, гептан, ацетонитрил, метанол и этанол, или смесь двух или большего количества, выбранных из числа этих растворителей.

Примером синтетического промежуточного продукта для соединения I более предпочтительно является соединение формулы 8, которое получают конденсацией соединения формулы 7, которое можно получить по известной методике (Патентная литература 6 и 7), и соединение формулы 6 в подходящем растворителе.

[Формула 15]



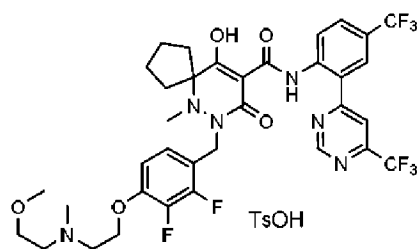
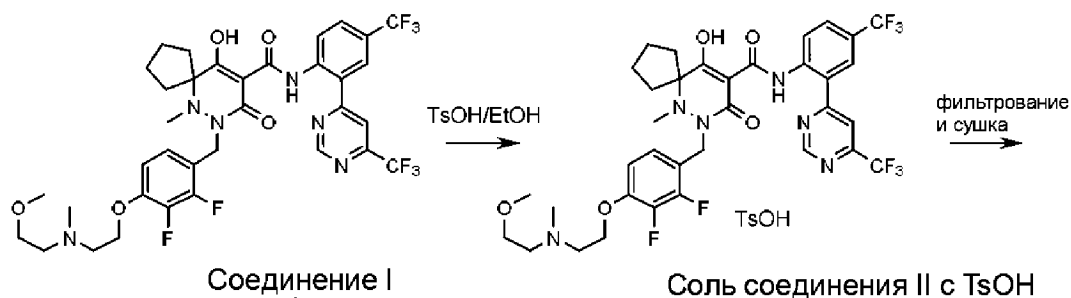
Реакцию конденсации соединения формулы 6 с соединением формулы 7 можно провести по методике, которую обычно использует для реакции конденсации карбоксигруппы с аминогруппой специалист в данной области



техники. В качестве варианта реакции конденсации можно отметить реакции конденсации с использованием конденсирующего реагента. Примерами конденсирующего реагента являются диэтилхлорфосфат, пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (ДЦК), N,N'-диизопропилкарбодиимид (ДИК), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (EDCI) и т. п. Диэтилхлорфосфат или пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР) является предпочтительным. На растворитель, использующийся про приведении этой стадии, не налагаются особые ограничения и им может быть растворитель, использующийся в обычной химической реакции, если соответствующая реакция не затрудняется, и реакцию предпочтительно проводить в растворителе, выбранном из группы, состоящей из следующих: N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, N,N'-диметилпропиленмочевина, ацетонитрил и диметилсульфоксид, или смесь двух или большего количества, выбранных из числа этих растворителей. Кроме того, реакцию конденсации при необходимости проводят в присутствии основания. Конкретные примеры основания включают основание, выбранное из группы, состоящей из следующих: пиридин, диметиламинопиридин, N,N-диизопропилэтиламин и триэтиламин.

Одним объектом настоящего изобретения является способ получения кристаллического порошка п-толуолсульфоната (соли с TsOH) соединения I. Описание способа получения представлено на приведенной ниже схеме.

[Формула 16]



Форма I кристаллов соли соединения II с TsOH

В одном варианте осуществления настоящего изобретения п-толуолсульфонат соединения I можно получить путем осаждения п-толуолсульфоната соединения I из раствора, полученного растворением соединения I и п-толуолсульфоновой кислоты в растворителе. Количество

5

используемой п-толуолсульфоновой кислоты может равняться, например, 1 экв. или более, предпочтительно 1 экв. в пересчете на 1 экв. соединения I. В качестве п-толуолсульфоновой кислоты можно использовать имеющийся в

10

продаже продукт и моногидрат п-толуолсульфоната является предпочтительным.

В качестве растворителя для раствора соединения I и п-толуолсульфоновой кислоты можно использовать этанол. Для осаждения искомого п-толуолсульфоната можно добавить затравочные кристаллы и/или можно

15

добавить другой растворитель в этанольном растворе. В качестве другого растворителя можно использовать растворитель, в котором искомым продуктом является менее растворим (плохой растворитель), для увеличения количества осадившегося искомого продукта или увеличения скорости осаждения искомого

20

продукта. Таким плохим растворителем является гексан, гептан, пентан и т. п. В качестве отношения смешивания этанола и другого растворителя при осаждении кристаллов из раствора отношение количества мас. част. другого растворителя в пересчете на 1,0 мас. част. этанола может составлять от 0,80 до 3,5,

предпочтительно от 1,0 до 3,0, более предпочтительно от 1,2 до 2,5, наиболее предпочтительно от 1,5 до 2,2. В качестве затравочных кристаллов можно использовать, например, кристаллы, описанные в Непатентной литературе 10.

5 "Кристаллическая форма I" в настоящем изобретении является вариантом кристаллической формы п-толуолсульфоната соединения I, и указано, что кристаллическая форма I обладает пиками на порошковой рентгенограмме при углах дифракции ( $2\theta$ ) около  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  (Непатентная литература 9). Кристаллическая форма I может обладать порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере один пик, 10 выбранный из группы, состоящей из пиков при  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) в качестве угла дифракции ( $2\theta$ ), или может обладать порошковой рентгенограммой, включающей все эти пики.

Кроме того, указано, что при термогравиметрическом анализе пики, связанные с плавлением, появляются при  $112,6^\circ\text{C}$  (экстраполированное значение) и  $126,6^\circ\text{C}$  (максимум пика). 15

После осаждения искомого п-толуолсульфоната можно добавить еще один другой растворитель для дополнительного увеличения осадившегося количества. Другим растворителем является гексан, гептан, пентан и т. п. В качестве отношения смешивания этанола и другого растворителя после повторного 20 добавления другого растворителя отношение количества растворителя в пересчете на 8,0 мас. част. этанола может составлять от 7,0 до 28 мас. част., предпочтительно от 8,0 до 24 мас. част., более предпочтительно от 10 до 20 мас. част., наиболее предпочтительно от 14 до 20 мас. част.

На описанной выше стадии для растворения соединения I и п- 25 толуолсульфоновой кислоты температуру этанольного раствора можно поддерживать равной, например, от  $22$  до  $28^\circ\text{C}$ , предпочтительно равной  $25^\circ\text{C}$ . Для дополнительного увеличения осадившегося количества температуру кристаллизации, при которой добавляют другой растворитель, можно установить более низкой, чем температура раствора, в котором растворяются соединение I и 30 п-толуолсульфоновая кислота. Температура может равняться, например, от  $-5$  до  $33^\circ\text{C}$ , предпочтительно  $25^\circ\text{C}$ . Температура кристаллизации, при которой добавляют другой растворитель, может равняться, например, от  $-5$  до  $33^\circ\text{C}$ , предпочтительно  $25^\circ\text{C}$ .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения п-толуолсульфонат соединения I можно получить путем растворения соединения I в смеси этанола и другого растворителя, добавления этанольного раствора п-толуолсульфоновой кислоты с последующим осаждением п-толуолсульфоната соединения I. Количество используемой п-толуолсульфоновой кислоты предпочтительно может находиться в диапазоне от 1 экв. или более до 1,2 экв. или менее, более предпочтительно в диапазоне от 1 экв. или более до 1,2 экв. или менее, наиболее предпочтительно составлять 1 экв. на 1 экв. соединения I. Для осаждения искомого п-толуолсульфоната можно добавить затравочные кристаллы. Другим растворителем является гексан, гептан, пентан и т. п., предпочтительно гептан, более предпочтительно н-гептан. В качестве отношения смешивания этанола и другого растворителя отношение количества растворителя в пересчете на 8,0 мас. част. этанола может составлять от 7,0 до 28 мас. част., предпочтительно от 8,0 до 24 мас. част., более предпочтительно от 10 до 20 мас. част., наиболее предпочтительно от 12 до 17 мас. част. В качестве затравочных кристаллов можно использовать, например, кристаллы, описанные в Непатентной литературе 10. Когда затравочные кристаллы добавляют к реакционной смеси, можно использовать сухие затравочные кристаллы или затравочную суспензию, в которой затравочные кристаллы диспергированы в подходящем растворителе. Если используют затравочную суспензию, растворителем для суспензии может быть растворитель, в котором затравочные кристаллы растворяются полностью, и для осаждения п-толуолсульфоната соединения I предпочтительно используют растворитель, содержащий плохой растворитель, более предпочтительно смесь растворителей, содержащую н-гептан, еще более предпочтительно н-гептан.

После осаждения искомого п-толуолсульфоната соединения I путем добавления этанольного раствора п-толуолсульфоновой кислоты можно добавить еще один другой растворитель для дополнительного увеличения осадившегося количества. Другим растворителем является растворитель, который может осадить п-толуолсульфонат соединения I, предпочтительно гексан, гептан, пентан и т. п., более предпочтительно растворитель, содержащий н-гептан, и еще более предпочтительно н-гептан. В качестве отношения смешивания этанола и другого растворителя после повторного добавления

другого растворителя отношение количества растворителя в пересчете на 8,0 мас. част. этанола может составлять от 7,0 до 28 мас. част., предпочтительно от 8,0 до 24 мас. част., более предпочтительно от 10 до 20 мас. част., наиболее предпочтительно от 12 до 17 мас. част.

5 На описанной выше стадии для растворения соединения I температуру этанольного раствора можно поддерживать равной, например, от 22 до 28°C, предпочтительно равной 25°C. Температура кристаллизации, при которой добавляют другой растворитель, может равняться, например, от -5 до 33°C, предпочтительно 25°C. Температура кристаллизации, при которой  
10 дополнительно добавляют другой растворитель, может равняться, например, от -5 до 33°C, предпочтительно 25°C.

Осадившиеся кристаллы можно выделить и очистить от растворяющего раствора или смешанного раствора с помощью известных средств разделения и очистки, таких как операция разделения твердой и жидкой фаз, например,  
15 отделения твердых компонентов от жидких компонентов фильтрованием или центрифугированием, промывка твердых компонентов промывочным растворителем и сушка при пониженном давлении для удаления промывочного растворителя и т. п., присоединившегося к твердым компонентам. Промывочным растворителем для твердых компонентов предпочтительно является  
20 растворитель, в котором искомые кристаллы п-толуолсульфоната соединения I не переносятся в другие кристаллы, растворитель, в котором растворимость п-толуолсульфоната соединения I является низкой, и/или растворитель, в котором п-толуолсульфонат соединения I не разлагается, например, гексан, гептан, изопропилацетат, н-бутилацетат и трет-бутилметиловый эфир, или смесь этих  
25 растворителей.

При использовании в настоящем изобретении термин "влажное" означает состояние, в котором твердое вещество содержит растворитель. Например, когда твердое вещество, собранное с помощью операции разделения твердой и жидкой фаз, содержит часть отделяемой жидкости, твердое вещество можно назвать  
30 влажным твердым веществом. В одном варианте осуществления настоящего изобретения п-толуолсульфонат соединения I осадившийся в растворителе собирают в виде увлажненного твердого вещества (т. е. влажного твердого

вещества) и влажное твердое вещество может быть влажным порошком и/или влажным твердым веществом.

При использовании в настоящем изобретении термин "порошок" означает твердое вещество, обладающее частицами размером от 0,5 до 20 мкм, например, от 1,0 до 10 мкм. Распределение частиц порошка по размерам можно определить по информации, например, методик лазерной дифракции/рассеяния.

При использовании в настоящем изобретении термин "влажный порошок" означает смесь порошка, собранного с помощью операции разделения твердой и жидкой фаз, и растворителя, использующегося для операции разделения твердой и жидкой фаз, и/или растворителя, использующегося для промывки порошка. Отношение смешивания порошка и растворителя может быть произвольным.

При использовании в настоящем изобретении термин "влажные кристаллы" означает смесь кристаллов, осадившихся с помощью операции кристаллизации, и растворителя, использующегося для операции кристаллизации, и/или растворителя, использующегося для промывки кристаллов. Отношение смешивания кристаллов и растворителя может быть произвольным.

При использовании в настоящем изобретении термин "сухой порошок" означает порошок, из которого, в отличие от влажного порошка, компоненты растворителя выпарены, так что количество компонентов растворителя в порошке уменьшено. Остаточное количество растворителя в порошке может быть произвольным и сухой порошок означает порошок, в котором количество растворителя уменьшено, так что адгезия между порошками уменьшена для улучшения сыпучести.

При использовании в настоящем изобретении на термин "условия сушки" не налагаются особые ограничения, и он означает, например, условия превращения влажного твердого вещества (например, влажного порошка) в сухое твердое вещество (например, в сухой порошок). При выдерживании при нормальной температуре и давлении влажный порошок содержит растворитель, который легко испаряется при нормальной температуре и его можно превратить в сухой порошок путем выпаривания растворителя. Влажный порошок можно нагреть для ускорения испарения растворителя. Если нагревание неприменимо вследствие природы веществ, образующих порошок, влажный порошок можно поместить в емкость при пониженном давлении для ускорения испарения

растворителя. Нагревание и снижение давления можно провести одновременно или по отдельности.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения путем сушки влажного порошка п-толуолсульфоната соединения I можно получить сухой порошок кристаллической формы I п-толуолсульфоната соединения I. В одном варианте осуществления с помощью фазового перехода кристаллического п-толуолсульфоната соединения I, содержащегося во влажном порошке посредством сушки получают сухой порошок кристаллической формы I п-толуолсульфоната соединения I.

При использовании в настоящем изобретении термин "порошковая рентгенография" означает получение числового значения, которое можно определить с использованием явления дифракции рентгеновского излучения, которое используют для идентификации и структурного анализа кристаллического вещества, и это значение специфично для некоторого порошка. Это значение обычно представляют одним или большим количеством углов дифракции (значение  $2\theta$ ). Порошковую рентгенографию можно провести с помощью излучения  $\text{CuK}\alpha 1$  и специалист в данной области техники может провести исследование с использованием имеющегося в продаже оборудования для исследования с помощью порошковой рентгенографии в соответствии с руководством для этого оборудования. Точнее, исследуемый образец облучают рентгеновским излучением  $\text{CuK}\alpha 1$  и дифракцию рентгеновского излучения исследуют в зависимости от падающего рентгеновского излучения. Таким образом можно определить значение  $2\theta$ . Например, исследование можно провести по обычной методике, такой как "порошковая дифрактометрия", описанная в Фармакопее Японии (Japanese Pharmacopoeia (17-е издание или 18-е издание)).

Угол дифракции (значение  $2\theta$ ) в спектре порошковой рентгенографии может обладать некоторой погрешностью измерения, зависящей от используемого для измерения оборудования или условий измерения, таких как условия регистрации угла дифракции. В настоящем изобретении угол дифракции может обладать погрешностью измерения, составляющей примерно от  $\pm 0,5^\circ$  до  $\pm 0,2^\circ$ .

Термин " $(\pm 0,2^\circ)$ ", указанный в конце приведенных углов дифракции  $2\theta$  в настоящем изобретении означает, что диапазон  $\pm 0,2^\circ$  для каждого описанного значения является приемлемым для всех приведенных углов дифракции  $2\theta$ .

5 Термин " $(\pm 0,5^\circ)$ ", указанный в конце приведенных углов дифракции  $2\theta$  в настоящем изобретении означает, что диапазон  $\pm 0,5^\circ$  для каждого описанного значения является приемлемым для всех приведенных углов дифракции  $2\theta$ .

10 При использовании в настоящем изобретении термин "порошковая рентгенограмма" рентгенограмму, полученную путем построения зависимости отложенного по абсциссе угла дифракции, полученного с помощью снятого спектра порошковой рентгенографии, от отложенной по ординате его интенсивности. Специалист в данной области техники может провести построение путем использования имеющегося в продаже оборудования для исследования с помощью порошковой рентгенографии в соответствии с руководством для этого оборудования.

15 При использовании в настоящем изобретении термин "термогравиметрический анализ" означает методику термического анализа измерения физических и химических характеристик образца, которая представляет собой средства анализа для измерения изменения массы, вызванного нагреванием образца. Специалист в данной области техники может  
20 провести измерение путем использования имеющегося в продаже оборудования для проведения термогравиметрического анализа в соответствии с руководством для этого оборудования.

25 При использовании в настоящем изобретении термин "дифференциальный термический анализ" означает методику анализа для регистрации и измерения выработки тепла или поглощения тепла, вызванного нагреванием образца. Специалист в данной области техники может провести измерение путем использования имеющегося в продаже оборудования для проведения дифференциального термического анализа в соответствии с руководством для этого оборудования. Применение "термогравиметрического анализа" и/или  
30 "дифференциального термического анализа" позволяет получить информацию о таком физическом явлении, как сублимация, плавление, затвердевание, конденсация, испарение, разложение, адсорбция или десорбция образца.



При термогравиметрическом анализе измеренная температура, соответствующая эндотермическому пику (значение в максимуме пика), может меняться в зависимости от скорости увеличения температуры за минуту, чистоты образца и т. п. В настоящем изобретении измеренные значения экстраполированного значения и максимум пика могут обладать допустимой погрешностью измерения, составляющей примерно  $\pm 5,0^{\circ}\text{C}$ .

Кристаллический порошок, полученный способом, предлагаемым в настоящем изобретении, размалывают или не размалывают, и его можно переработать в фармацевтические композиции разных форм, например, в пероральные препараты, такие как таблетки, капсулы, гранулы, мелкие гранулы, порошки и сухие сиропы, или препараты для инъекции, и для пероральных препаратов предпочтительно использовать кристаллический порошок. Эти фармацевтические композиции можно получить по обычной методике, известной специалисту в данной области техники с использованием фармацевтически приемлемого носителя. Когда получают твердый пероральный препарат, при необходимости к активному ингредиенту можно добавить инертный наполнитель и связующее, разрыхлитель, смазывающее вещество, окрашивающее вещество, агент, улучшающий вкус, агент, улучшающий запах, и т. п., затем по обычной методике получают таблетку, таблетку с покрытием, гранулы, порошок, порошок для приготовления сиропа, капсулу и т. п. Когда получают жидкий пероральный препарат, к активному ингредиенту можно добавить агент, улучшающий вкус, буферный реагент, стабилизатор, агент, улучшающий запах, и т. п. Когда получают препарат для инъекции, к активному ингредиенту можно добавить регулятор pH, буферный реагент, стабилизатор, агент, регулирующий тоничность, местный анестетик и т. п., затем по обычной методике получают препарат для подкожной, внутримышечной или внутривенной инъекции.

Количество п-толуолсульфоната соединения I, добавляемого в фармацевтическую композицию, меняется в зависимости от симптома у пациента, которому вводят п-толуолсульфонат соединения I, его дозированной формы и т. п. и обычно желательно, чтобы количество п-толуолсульфоната соединения I в разовой дозированной форме составляло примерно от 10 до 700 мг для перорального препарата и примерно от 10 до 700 мг для препарата для

инъекции. Кроме того, суточная доза кристаллической формы I в фармацевтической композиции зависит от симптома, пути введения, возраста пациента и т. п. и ее нельзя надежно определить. Суточная доза определяется на основании назначения врача и обычно она предпочтительно равна примерно от 5 10 до 500 мг.

В настоящем изобретении значение термина "и/или" включает любую комбинацию, в которой подходящим образом объединяются "и" и "или". В частности, например, термин "А, В и/или С" включает следующие семь вариантов; (i) А, (ii) В, (iii) С, (iv) А и В, (v) А и С, (vi) В и С, и (vii) А, В и С.

## 10 ПРИМЕРЫ

Ниже настоящее изобретение подробнее описано на основе примеров, однако настоящее изобретение не ограничивается этими примерами.

В качестве растворителя, используемого для осуществления настоящего изобретения, примерами которого являются ДМФ, ДМА, NMP, ДМИ, ДМПМ и 15 т. п., без очистки использовали продукты, полученные у частных поставщиков. Кроме того, в реакции, проводимой без добавления воды в качестве растворителя, без очистки использовали продукт, полученный у частных поставщиков, такой как дегидратированный растворитель, супердегидратированный растворитель или безводный растворитель.

20 В качестве реагентов, используемых для осуществления настоящего изобретения, без очистки использовали продукты, полученные у частных поставщиков, если не указано иное.

Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР снимали на приборе для ядерного магнитного резонанса JNM-ECR 500 (выпускает фирма JEOL Ltd.), химический сдвиг для Me<sub>4</sub>Si, 25 используемого в качестве вещества - внутреннего стандарта, принимали равным 0 част./млн, и использовали дейтериевый сигнал блокировки от растворителя образца. Химический сдвиг сигнала исследуемого соединения выражали в част./млн. Аббревиатуры расщепления сигнала были следующими: s = синглет, brs = широкий синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, dd = 30 двойной дублет и m = мультиплет. Ширину расщепления сигнала представляли, как значение J (Гц). Интегральные значения сигналов рассчитывали на основании отношений площадей интенсивности сигналов для каждого сигнала.

Исследования с помощью порошковой рентгенографии (XRPD) проводили при указанных ниже условиях и рассчитывали значение  $2\theta$  в диапазоне сканирования. Порошковую рентгенограмму получали путем построения зависимости угла дифракции (значение  $2\theta$ ), отложенного по абсциссе, от интенсивности излучения, отложенной по ординате.

Прибор для исследования: SmartLab System (выпускает фирма Rigaku Corporation)

Источник излучение:  $\text{CuK}\alpha 1$

Напряжение на трубке: 45 кВ

10 Ток на трубке: 200 мА

Диапазон сканирования: от 3 до 35°

Шаг сканирования: 0,02°

Термогравиметрический анализ (ТГА) проводили с помощью прибора EXSTAR TG/DTA 6200 R (выпускает фирма Seiko Instruments Inc. (современное название фирмы: Hitachi High-Tech Science Corporation)). В алюминиевую чашку помещали от 1 до 3 мг образца. Температура при анализе находилась в диапазоне от 30°C до 350°C. Образец анализировали при повышении температуры со скоростью 10°C/мин в токе азота.

20 При анализе с помощью ВЭЖХ измерения проводили при 225 нм с детектором ДФМ с использованием H-Class System производства фирмы Waters Corporation. Для ГХ анализа детектирование проводили посредством ПИД (пламенный ионизационный детектор) с использованием GC 2010 производства фирмы Shimadzu Corporation.

25 Продукты, полученные на стадиях, исследовали по методикам анализа, указанным ниже в таблице 1.

[Таблица 1]

Таблица 1

Методика измерения	Колонка	Условия измерения
ГХ	НР-5 (30 м, 0,320 мм, 0,25 мкм)	50°C (1 мин) → 20°C/мин → 280°C (1,5 мин) Скорость потока: 30 см/с Детектор: ПИД
ВЭЖХ Методика А	Ascentis Express C18 (2,7 мкм, 4,6 мм, 50 мм)	А: 0,05% водный раствор ТФК В: 0,05% ацетонитрильный раствор ТФК

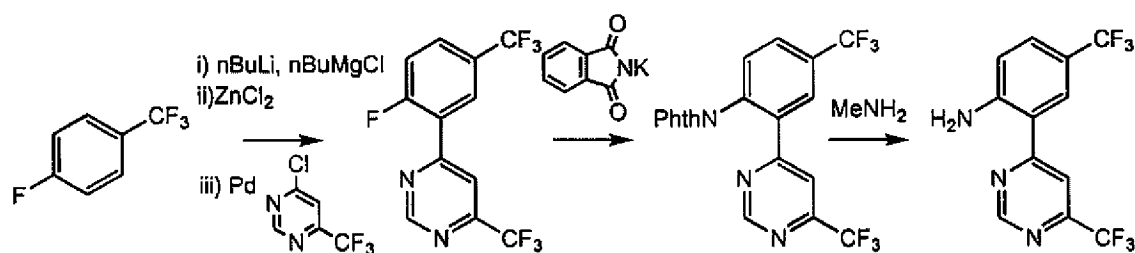
Методика измерения	Колонка	Условия измерения
		А:В = 95:5 (0 мин) - 77:23 (3,5 мин) - 39:61 (8 мин) - 0:100 (9,5 - 9,6 мин) - 95:5 (9,7 мин - 12 мин) Скорость потока: 1 мл/мин Длина волны детектирования: 225 нм
ВЭЖХ Методика В	Kinetex 2,6u XB-C18 100A (2,6 мкм, 4,6 мм×50 мм)	А: 0,05% водный раствор ТФК В: 0,05% ацетонитрильный раствор ТФК А:В = 70:30 (0 мин) - 5:95 (6 мин) - 5:95 (8,5 мин) - 70:30 (8,6 мин) - 70:30 (10 мин) Скорость потока: 1 мл/мин Длина волны детектирования: 225 нм

(Пример 1-1): Получение 4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)анилина

Соединение получали следующим путем.

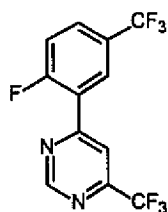
5

[Формула 17]



[Стадия 1]: Получение 4-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-6-(трифторметил)пиримидина

[Формула 18]



10

В колбу объемом 3 л, которую откачивали и заполняли азотом, добавляли 1-фтор-(4-трифторметил)бензол (150 г, 912 ммоль) и тетрагидрофуран (700 мл). Полученный раствор при перемешивании охлаждали до внутренней температуры, равной -17,8°C, и по каплям добавляли н-бутилмагнийхлорид (2,13 М, раствор в тетрагидрофуране, 100 мл, 213 ммоль) в течение 12 мин. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли н-бутиллитий (1,63 М, раствор в

15

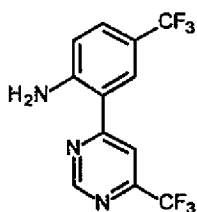
гексане, 298 мл, 486 ммоль) в течение 1 ч и 21 мин. Полученную смесь перемешивали при внутренней температуре, равной от  $-10,5^{\circ}\text{C}$  до  $-17,6^{\circ}\text{C}$ , в течение 4 ч и 30 мин и затем к реакционной смеси в течение 35 мин по каплям добавляли хлорид цинка (2,03 М, раствор в 2-метилтетрагидрофуране, 300 мл, 608 ммоль). Затем к реакционной смеси комплекс 1,1'-  
5 бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида с дихлорметаном (4,9717 г, 6,08 ммоль) и 4-хлор-6-(трифторметил)пиримидин (111,033 г, 608 ммоль) добавляли с тетрагидрофураном (45 мл) при внутренней температуре, равной  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь нагревали при внутренней температуре, равной  $60^{\circ}\text{C}$ , в  
10 течение 30 мин или более и через 1 ч после установления температуры, равной  $60^{\circ}\text{C}$ , отбирали образец. Исчезновение 4-хлор-6-(трифторметил)пиримидина подтверждали путем анализа посредством ГХ. Затем реакционную смесь охлаждали до внутренней температуры, равной  $25^{\circ}\text{C}$ . К реакционной смеси добавляли лимонную кислоту (10% водный раствор, 555 мл), полученную смесь  
15 перемешивали в течение 20 мин и затем выдерживали и водный слой отбрасывали. К реакционной смеси добавляли дигидрат EDTA-тетранатрия (10% водный раствор, 555 мл), полученную смесь перемешивали в течение 20 мин и затем выдерживали, и водный слой отбрасывали. К реакционной смеси добавляли воду (555 мл), полученную смесь перемешивали в течение 10 мин и  
20 затем выдерживали, и водный слой отбрасывали. Полученный органический слой концентрировали при пониженном давлении, добавляли толуол (555 мл) и полученную смесь повторно концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенный 4-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-6-(трифторметил)пиримидин. Полученный неочищенный продукт использовали на  
25 следующей стадии без дополнительной очистки.

ГХ чистота: 91,17%

Методика измерения: ГХ, время удерживания: 7,4 мин

[Стадия 2]: Получение 4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)анилина

[Формула 19]



Неочищенный 4-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-6-  
(трифторметил)пиримидин, полученный на стадии 1, переносили в колбу  
5 объемом 5 л и добавляли N,N-диметилформаид (1,71 л). К описанному выше  
раствору добавляли раствор, полученный путем добавления N,N-  
диметилформаида (190 мл) к фталимиду калия (124,051 г, 670 ммоль).  
Начинали перемешивание реакционной смеси, наружную температуру  
устанавливали равной 110°C и начинали нагревание. Через 3 ч после  
10 установления внутренней температуры, равной 100°C, отбирали образец  
реакционной смеси и анализом с помощью ВЭЖХ подтверждали, что степень  
превращения в реакции составляла 99,3%. Затем реакционную смесь охлаждали  
до внутренней температуры, равной 53°C. К реакционной смеси добавляли  
водный раствор метиламина (40% мас./мас. 567 мл). Реакционную смесь  
15 перемешивали при внутренней температуре, равной от 48°C до 53°C, в течение 4  
ч и затем отбирали образец, и анализом с помощью ВЭЖХ подтверждали, что  
степень превращения в реакции составляла 100%. Добавляли раствор N-ацетил-  
L-цистеина (9,9449 г, 60,9 ммоль) в N,N-диметилформамиде (38 мл) и  
полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси шестью  
20 порциями (189 мл×6) по каплям добавляли воду (1134 мл) в течение примерно 1  
ч и 20 мин. Во время добавления воды кристаллы осаждались с образованием  
суспензии. После завершения добавления воды смесь перемешивали в течение 1  
ч и реакционную смесь охлаждали до 25°C. Смесь фильтровали и полученные  
25 кристаллы дважды промывали водой (1980 мл×2). Полученный влажный  
порошок сушили при наружной температуре, равной 35°C, при пониженном  
давлении и получали 4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)пиримидин-4-  
ил)анилин (169,62 г, выход за две стадии: 90,7%).

Чистота по данным ВЭЖХ: 96,42%

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А, время удерживания: 8,8 мин

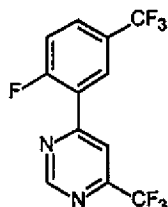
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,71 (2H, brs), 6,83 (1H, d,  $J=9,0$  Гц), 7,49 (1H, d,  $J=8,5$  Гц), 7,95 (1H, s), 8,04 (1H, s), 9,34 (1H, s).

(Пример 1-2)

[Стадия 1]: Получение 4-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-6-

5 (трифторметил)пиримидина

[Формула 20]



В колбу объемом 3 л, которую откачивали и заполняли азотом, добавляли 1-фтор-(4-трифторметил)бензол (150 г, 912 ммоля) и тетрагидрофуран (720 мл).  
10 Этот раствор при перемешивании охлаждали до внутренней температуры, равной  $-20,3^\circ\text{C}$ , и н-бутилмагнийхлорид (2,13 М, раствор в тетрагидрофуране, 100 мл, 213 ммоля) по каплям добавляли в течение 28 мин. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли н-бутиллитий (1,63 М, раствор в гексане, 299 мл, 487 ммоля) в течение 47 мин, затем внутреннюю часть капельной воронки  
15 промывали тетрагидрофураном (30 мл) и промывочную жидкость добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при внутренней температуре, равной от  $-8,6^\circ\text{C}$  до  $-10,2^\circ\text{C}$ , в течение 4 ч и затем охлаждали до внутренней температуры, равной  $-20,1^\circ\text{C}$ , и по каплям добавляли хлорид цинка (1,0 М раствор в тетрагидрофуране, 609 мл, 609 ммоля) в течение 61 мин.  
20 Реакционную смесь нагревали при внутренней температуре, равной  $0^\circ\text{C}$ , и перемешивали в течение 17 мин, и затем к реакционной смеси добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида (4,98 г, 6,09 ммоля) и 4-хлор-6-(трифторметил)пиримидин (111,084 г, 609 ммоля). Реакционную смесь нагревали при внутренней температуре, равной  $60^\circ\text{C}$ , в  
25 течение 25 мин, перемешивали при этой температуре в течение 1 ч и затем отбирали образец, и часть реакционной смеси анализировали с помощью ГХ для подтверждения исчезновения 4-хлор-6-(трифторметил)пиримидина.  
Реакционную смесь охлаждали до внутренней температуры, равной  $10^\circ\text{C}$ , или более низкой, добавляли 1 М хлористоводородную кислоту (750 мл) и толуол  
30 (750 мл), полученную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем водный

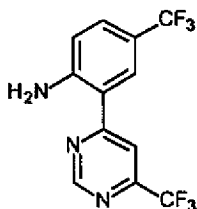
слой отбрасывали. Затем к органическому слою добавляли 1 М хлористоводородную кислоту (300 мл), полученную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем водный слой отбрасывали. К органическому слою добавляли 10% водный раствор дигидрата N-(2-гидроксиэтил)этилендиамин-  
5 N,N',N'-тринатрийтриацетата (750 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, и затем водный слой отбрасывали. К органическому слою добавляли 10% водный раствор хлорида натрия (750 мл), полученную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем водный слой отбрасывали. Полученный органический слой концентрировали при пониженном давлении и получали  
10 неочищенный 4-(2-трифтор-5-(трифторметил)фенил)-6-(трифторметил)пиримидин. Полученный неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ГХ чистота: 94,35% (рассчитывали только по пикам после времени удерживания, равного 3,1 мин)

15 Методика измерения: ГХ, время удерживания: 7,4 мин

[Стадия 2]: Получение 4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)анилина

[Формула 21]



20 Неочищенный 4-(2-трифтор-5-(трифторметил)фенил)-6-(трифторметил)пиримидин, полученный на стадии 1 примера 1-2, переносили в колбу объемом 5 л и добавляли N,N-диметилформамид (1,5 л). К этому раствору добавляли фталимид калия (124,022 г, 670 ммоль) с N,N-диметилформамидом (378 мл). Пока реакционную смесь перемешивали, наружную температуру  
25 реакционного сосуда устанавливали равной 103°C и начинали нагревание. Через 3 ч после установления внутренней температуры, равной 100°C, отбирали образец реакционной смеси и анализом с помощью ВЭЖХ подтверждали, что степень превращения в реакции составляла 98,6%. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при 100°C в течение 3 ч, затем повторно отбирали  
30 образец реакционной смеси и анализом с помощью ВЭЖХ подтверждали, что



степень превращения в реакции составляла 99,9%. Затем реакционную смесь охлаждали до внутренней температуры, равной 50°C. К реакционной смеси добавляли водный раствор метиламина (40% мас./мас., 567 мл), полученную смесь перемешивали при внутренней температуре, равной 50°C, в течение 3 ч, затем отбирали образец реакционной смеси и анализом с помощью ВЭЖХ подтверждали, что степень превращения в реакции составляла 100%. К реакционной смеси добавляли N-ацетилцистеин (9,9447 г, 60,9 ммоль) с N,N-диметилформамидом (18,9 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси шестью порциями (189 мл×6) по каплям добавляли воду в течение примерно 1 ч и 20 мин. Во время проводимого по каплям добавления воды кристаллы осаждались с образованием суспензии. После завершения проводимого по каплям добавления воды смесь перемешивали в течение 1 ч и затем охлаждали до 25°C. Суспензию фильтровали и полученные кристаллы дважды промывали водой (1890 мл×2). Полученный влажный порошок сушили при наружной температуре, равной от 30 до 40°C, при пониженном давлении и получали 4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)анилин (169,73 г, выход за две стадии: 90,8%).

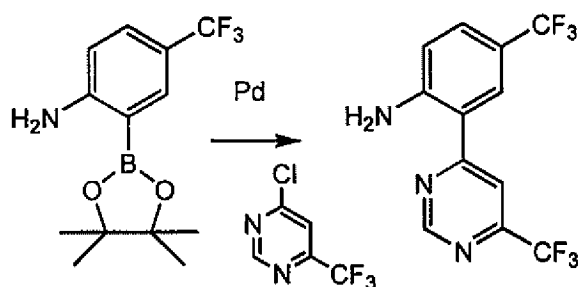
Чистота по данным ВЭЖХ: 96,95%

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А, время удерживания: 8,8 мин

(Эталонный пример 1): Получение 4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)анилина (обычная методика)

Соединение получали следующим путем.

[Формула 22]



В реакционный сосуд в токе азота добавляли раствор 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметил)анилина (выпускает фирма Boron Molecular Inc. (catalog number: BM1088), 30,0 кг) (86,2 кг) в N,N-диметилацетамиде (22,2 л). Затем добавляли 4-хлор-6-(трифторметил)пиримидин

(20,6 кг) и N,N-диметилацетамид (38,2 л), дополнительно добавляли раствор комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида с дихлорметаном (0,408 кг) в N,N-диметилацетамиде (166 л) и воде (9,55 л), и затем сосуд для проведения реакции дегазировали при пониженном давлении в течение 15 мин, и затем откачивали и заполняли азотом. Водный раствор трикалийфосфата, полученный путем добавления воды (38,2 л) к трикалийфосфату (25,3 кг) добавляли в токе азота, поддерживая внутреннюю температуру равной ниже 50°C. Затем сосуд для проведения реакции дегазировали при пониженном давлении в течение 5 мин, и затем откачивали и заполняли азотом. Реакционную смесь перемешивали при внутренней температуре, равной от 50 до 60°C, в течение 2 ч, затем добавляли раствор, полученный путем добавления N,N-диметилацетамида (95,5 л) к N-ацетил-L-цистеину (1,63 кг), и полученную смесь дополнительно перемешивали при внутренней температуре, равной от 54,4 до 57,6°C, в течение 1 ч. К реакционной смеси десятью порциями добавляли воду (28,7 л) при внутренней температуре, равной от 52,0 до 56,4°C. Реакционную смесь перемешивали при внутренней температуре, равной от 55,8 до 56,3°C, в течение 30 мин, затем охлаждали до 25°C и дополнительно перемешивали в течение 19 ч и 45 мин. Полученный осадок собирали фильтрованием и затем дважды промывали водой (287 л).

Влажный порошок сушили при 40°C при пониженном давлении, равном от 0,08 до 0,10 МПа, в течение 70 ч и получали 31,52 кг искомого соединения (выход: 98,2%). Данные спектра <sup>1</sup>H-ЯМР и время удерживания по данным анализа с помощью ВЭЖХ для полученного соединения соответствовали данным для соединения примера 1.

В таблице 2 проведено сопоставление примера 1-2 и эталонного примера 1. Чистоту соединения рассчитывали по данным анализа с помощью ВЭЖХ.

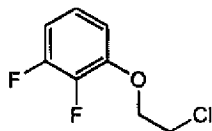
[Таблица 2]

Таблица 2

	Пример 1-2	Эталонный пример 1
Количество стадий	2 стадии (3 реакции)	1 стадия (1 реакция)
Выход	90,8% (партия в 150 г, 2 стадии)	95-98% (партия в 30 кг)
Чистота	96,95%	99,88%

Установлено, что в примере 1-2 получают искомый продукт, обладающий чистотой, эквивалентной полученной в эталонном примере 1.

(Эталонный пример 2): Получение 1-(2-хлорэтокси)-2,3-дифторбензола  
[Формула 23]

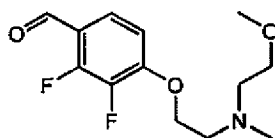


5

С использованием 2, 3-дифторфенола и 1,2-дихлорэтана искомое соединение получали по методике, описанной в документе (Williamson, AW et al., J. Chem. Soc. 1852, 106, 229-239).

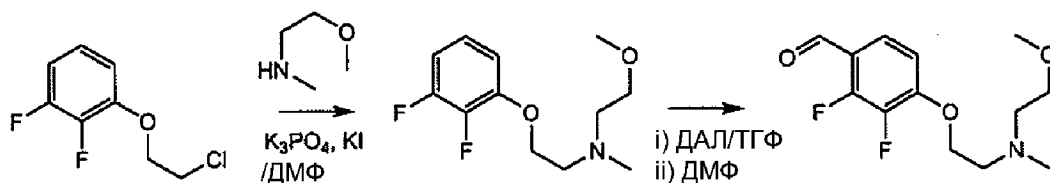
(Эталонный пример 3): Получение 2,3-дифтор-4-(2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этокси)бензальдегида

[Формула 24]



С использованием 1-(2-хлорэтокси)-2,3-дифторбензола, полученного в эталонном примере 2, искомое соединение получали следующим путем, описанным в международной публикации № WO 2014/142273.

[Формула 25]

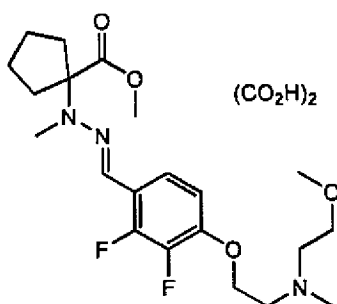


ДАЛ - диизопропиламид лития

(Эталонный пример 4): Получение метил-(Е)-1-(2-(2,3-дифтор-4-(2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этокси)бензилиден)-1-метилгидрадинил)циклопентан-1-карбоксилат оксалата

20

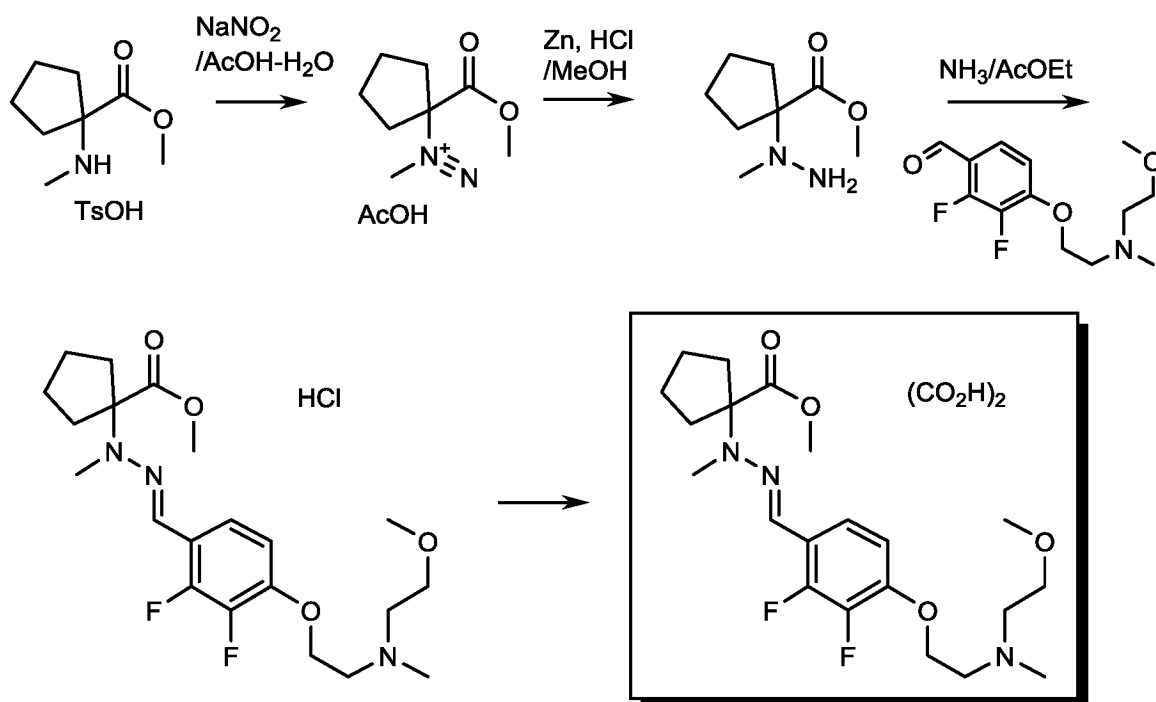
[Формула 26]



[Стадия 1]

С использованием метил-1-(метиламино)циклопентан-1-карбоксилата в качестве исходного вещества и 2,3-дифтор-4-(2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этокс)бензальдегида, полученного в эталонном примере 3, искомое соединение получали следующим путем, описанным в международной публикации № WO 2014/142273.

[Формула 27]



10

[Стадия 2]

Метил-(E)-1-(2-(2,3-дифтор-4-(2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этокс)бензилиден)-1-метилгидрадинил)циклопентан-1-карбоксилатгидрохлорид (60,0 г, 129 ммоль) и толуол (360 мл) добавляли в реакционный сосуд в атмосфере азота с образованием суспензии. Полученную суспензию охлаждали и по каплям

15

добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия (полученный растворением 21,7 г гидрокарбоната натрия в 300 мл воды), поддерживая внутреннюю температуру равной -5°C. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, полученный водный слой экстрагировали толуолом (60 мл) и объединенные органические слои концентрировали и получали толуольный раствор (E)-1-(2-(2,3-дифтор-4-(2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этокси)бензилиден)-1-метилгидрадинил)циклопентан-1-карбоксилата (свободная форма) (131,9 г). К этому раствору добавляли толуол до полного объема, равного 330 мл, и полученную смесь выдерживали в течение ночи при комнатной температуре. Через 13 ч наружную температуру реакционного сосуда устанавливали равной 50°C, добавляли метанольный раствор щавелевой кислоты (полученный растворением 11,6 г щавелевой кислоты в 27,6 мл метанола) при внутренней температуре, равной 48°C, и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. Наружную температуру реакционного сосуда устанавливали равной 25°C и к полученному раствору добавляли у н-гептан (138 мл). Наружную температуру реакционного сосуда устанавливали равной 0°C и реакцию смесь перемешивали при внутренней температуре, равной 1°C, или более низкой в течение 1,5 ч. Осевшее твердое вещество собирали фильтрованием и полученный влажный порошок промывали толуолом (166 мл). Влажный порошок сушили при наружной температуре, равной 40°C, при пониженном давлении и получали искомый продукт (56,7 г) (выход: 85%).

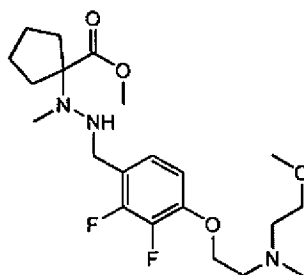
Чистота по данным ВЭЖХ: 99,52%

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А, время удерживания: 6,7 мин

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-D<sub>6</sub>) δ: 7,45-7,41 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,06 (1H, t, J=8,2 Гц), 4,42 (2H, t, J=5,3 Гц), 3,65 (2H, t, J=5,3 Гц), 3,61 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=5,0 Гц), 3,29 (3H, s), 3,22 (2H, t, J=5,3 Гц), 2,85 (3H, s), 2,76 (3H, s), 2,28-2,23 (2H, m), 2,17-2,11 (2H, m), 1,73-1,67 (4H, m).

(Пример 2): Получение метил-1-(2-(2,3-дифтор-4-(2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этокси)бензил)-1-метилгидрадинил)циклопентан-1-карбоксилата

[Формула 28]



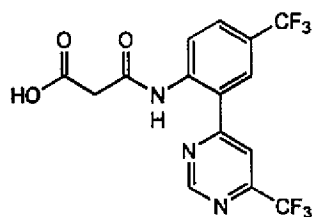
В атмосфере азота к оксалату метил-(E)-1-(2-(2,3-дифтор-4-(2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этокси)бензилиден)-1-метилгидрадинил)циклопентан-1-карбоксилата (50,0 г, 97 ммоль), полученному в эталонном примере 4, добавляли толуол (375 мл) и 2-пиколинборан (8,7 г, 77 ммоль) и получали суспензию. К этой суспензии по каплям добавляли водный раствор щавелевой кислоты (полученный растворением 17,4 г щавелевой кислоты в 235 мл воды), поддерживая внутреннюю температуру равной 25°C или более низкой. Затем полученную смесь перемешивали в течение 8,5 ч. Органический слой отбрасывали, к водному слою добавляли толуол (375 мл) и полученную смесь выдерживали в течение ночи при комнатной температуре. Через 12 ч по каплям добавляли водный раствор гидроксида калия (полученный растворением 39,5 г гидроксида калия в 150 мл воды), поддерживая внутреннюю температуру равной 0°C или более низкой. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин и затем водный слой отбрасывали. Водный раствор хлорида натрия (полученный растворением 30,1 г хлорида натрия в 150 мл воды) добавляли к органическому слою и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Водный слой отбрасывали и органический слой концентрировали и получали толуольный раствор искомого соединения. К полученному раствору добавляли этилацетат (290 мл), и полученную смесь выдерживали в течение ночи при комнатной температуре.

Чистота по данным ВЭЖХ: 97,91%

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А, время удерживания: 4,3 мин

(Пример 3): Получение 3-оксо-3-((4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)фенил)амино)пропановой кислоты

[Формула 29]



В реакционный сосуд в атмосфере азота добавляли 4-(трифторметил)-2-(6-  
(трифторметил)пиримидин-4-ил)анилин (2,0 г, 6,5 ммоль), полученный в  
5 примере 1-2, и кислоту Мельдрума (0,94 г, 6,5 моля), затем добавляли толуол (10  
мл) и н-гептан (10 мл) и получали суспензию. Наружную температуру  
реакционного сосуда устанавливали равной 110°C и реакционную смесь  
нагревали при внутренней температуре, равной 100°C, и перемешивали в  
течение 5 ч. Завершение реакции подтверждали с помощью ВЭЖХ и затем  
10 реакционную смесь охлаждали до внутренней температуры, равной 25°C, и  
дополнительно перемешивали в течение 2 ч. Осадившиеся кристаллы  
отфильтровывали и затем промывали смешанным раствором, полученным из  
толуола (4 мл) и н-гептана (4 мл). Влажный порошок сушили при наружной  
температуре, равной 35°C, при пониженном давлении и получали искомый  
15 продукт (2,1 г) (выход: 80%).

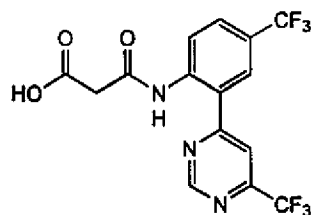
Чистота по данным ВЭЖХ: 99,67%

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А, время удерживания: 7,5 мин

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-D<sub>6</sub>) δ: 11,01 (1H, s), 9,53 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,25 (1H, d, J=8,6  
Гц), 8,22-8,21 (1H, m), 7,96-7,94 (1H, m), 3,42 (2H, s).

20 (Эталонный пример 5): Получение 3-оксо-3-((4-(трифторметил)-2-(6-  
(трифторметил)пиримидин-4-ил)фенил)амино)пропановой кислоты (обычная  
методика)

[Формула 30]



25 В реакционный сосуд в атмосфере азота добавляли 4-(трифторметил)-2-(6-  
(трифторметил)пиримидин-4-ил)анилин (54,88 кг), полученный в эталонном

примере 1, и кислоту Мельдрума (25,76 кг), дополнительно добавляли толуол (274 л) и н-гептан (274 л) и получали суспензию. Реакционную смесь нагревали при внутренней температуре, равной 90°C, или более высокой и перемешивали в течение 5 ч. Завершение реакции подтверждали с помощью ВЭЖХ и затем  
5 реакционную смесь охлаждали до внутренней температуры, равной 25°C, или более низкой и дополнительно перемешивали при внутренней температуре, равной от 15 до 25°C, в течение 1 ч или более. Осадившиеся кристаллы собирали  
10 фильтрованием и затем промывали смешанным раствором, полученным из толуола (110 л) и н-гептана (110 л). Влажный порошок сушили при наружной температуре, равной 40°C, при пониженном давлении и получали искомый продукт (61,82 кг) (выход: 88%).

Чистота по данным ВЭЖХ: 99,9%

Методика измерения: ВЭЖХ, методика А, время удерживания: 7,5 мин

15 Сопоставление примера 3 и эталонного примера 5 проведено ниже. Чистоту соединения рассчитывали по данным анализа с помощью ВЭЖХ.

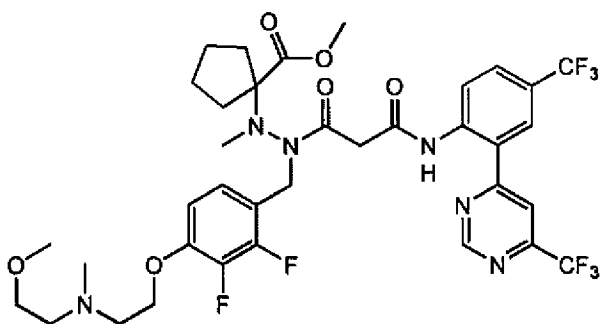
[Таблица 3]

	Пример 3	Эталонный пример 5
Выход (%)	80%	88%
Чистота (%)	99,67%	99,9%

Установлено, что в примере 3 получают искомый продукт, обладающий чистотой, эквивалентной полученной в эталонном примере 5.

20 (Пример 4-1): Получение метил-1-((2-(2,3-дифтор-4-(2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этокси)фенил)метил)-1-метил-2-(3-оксо-3-((4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)фенил)амино)пропаноил)гидрадинил)циклопентан-1-карбоксилата

[Формула 31]





В реакционный сосуд в атмосфере азота добавляли раствор метил-1-(2-(2,3-дифтор-4-(2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этокси)бензил)-1-метилгидрадинил)циклопентан-1-карбоксилата, полученного в примере 2, и раствор в N,N-диметилформамиде (145 мл) 3-оксо-3-((4-(трифторметил)-2-(6-(5 (трифторметил)пиримидин-4-ил)фенил)амино)пропионовой кислоты (39,9 г, 101 ммоль), полученной в эталонном примере 5. К полученному раствору по каплям добавляли пиридин (41,5 мл, 513 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру равной -5°C. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли 50% раствор пропилфосфонового ангидрида (43,0 г, 135 ммоль) в этилацетате, поддерживая 10 внутреннюю температуру равной -5°C. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 15 мин, затем добавляли 3-оксо-3-((4-(трифторметил)-2-(6-(6 (трифторметил)пиримидин-4-ил)фенил)амино)пропионовую кислоту (1,9 г, 4,8 ммоль) и полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 3,5 ч. Водный раствор хлорида натрия (полученный растворением 12,5 г хлорида 15 натрия в 124 мл воды) добавляли к реакционной смеси при 25°C и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. Водный слой отбрасывали, к органическому слою дополнительно добавляли водный раствор хлорида натрия (полученный растворением 12,5 г хлорида натрия в 124 мл воды) и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. Водный слой отбрасывали, затем к 20 органическому слою добавляли водный раствор гидрофосфата калия (полученный растворением 45,7 г гидрофосфата калия в 249 мл воды), полученную смесь перемешивали в течение 15 мин и затем водный слой отбрасывали. Органический слой концентрировали, осадившуюся неорганическую соль удаляли фильтрованием через воронку Кириями и 25 фильтрат выдерживали в течение ночи при комнатной температуре. Через 13 ч фильтрат концентрировали досуха и к остатку добавляли 2-пропанол (116 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин и затем дополнительно добавляли 2-пропанол (382 мл). Наружную температуру реакционного сосуда устанавливали равной 35°C, реакционную смесь перемешивали при внутренней 30 температуре, равной от 31°C до 33°C, в течение 1 ч и наружную температуру реакционного сосуда снижали до 10°C в течение 1,25 ч. Реакционную смесь перемешивали при внутренней температуре, равной от 12°C до 14°C, в течение 30 мин наружную температуру реакционного сосуда повышали до 35°C.

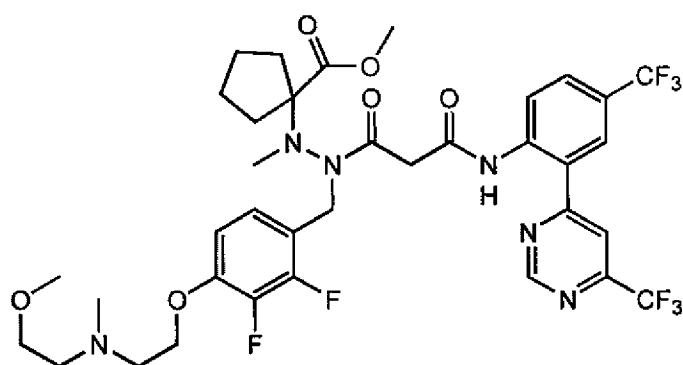
Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, поддерживая внутреннюю температуру равной от 30°C до 35°C, и затем наружную температуру реакционного сосуда снижали до 0°C в течение 1,75 ч. Реакционную смесь охлаждали до внутренней температуры, равной 5°C, или более низкой и затем осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием. Полученный влажный порошок промывали 2-пропанолом (207 мл), предварительно охлажденным до 0°C. Влажный порошок сушили при наружной температуре, равной от 35 до 40°C, при пониженном давлении и получали искомый продукт (65,7 г) (выход за две стадии: 84%).

10 Чистота по данным ВЭЖХ: 99,49%

Условия измерения: ВЭЖХ, методика В, ВЭЖХ время удерживания: 3,9 мин  
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ: 11,15 (1H, s), 9,51 (1H, d, J=0,9 Гц), 8,54 (1H, d, J=1,4 Гц), 8,32 (1H, d, J=8,6 Гц), 8,25 (1H, d, J=1,4 Гц), 7,97-7,95 (1H, m), 7,00-6,98 (1H, m), 6,93-6,91 (1H, m), 4,70 (1H, d, J=16,3 Гц), 4,41 (1H, d, J=16,3 Гц),  
15 4,14-4,08 (2H, m), 3,96 (1H, d, J=15,4 Гц), 3,69 (1H, d, J=15,4 Гц), 3,61 (3H, s), 3,40 (2H, t, J=5,9 Гц), 3,22 (3H, s), 2,76 (2H, t, J=5,7 Гц), 2,59-2,57 (5H, m), 2,27 (3H, s), 2,04-1,97 (2H, m), 1,85-1,48 (6H, m).

(Пример 4-2) Синтез метил-1-(2-((2,3-дифтор-4-(2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этоксифенил)метил)-1-метил-2-(3-оксо-3-((4-(трифторметил)2-(6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)фенил)амино)пропаноил)гидрадинил)циклопентан-1-карбоксилата с использованием (EtO)<sub>2</sub>POCl

[Формула 32]



25 Раствор в N,N-диметилформамиде (1,0 мл) метил-1-(2-(2,3-дифтор-4-(2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этоксифенил)метил)-1-метилгидрадинил)циклопентан-1-карбоксилата (0,109 г, 0,254 ммоль) и 3-оксо-3-((4-(трифторметил)2-(6-

(трифторметил)пиримидин-4-ил)фенил)амино)пропионовую кислоту (0,101 г, 0,257 ммоль) смешивали и затем сосуд для проведения реакции откачивали и заполняли азотом. В указанном порядке добавляли пиридин (0,031 мл, 0,381 ммоль) и (EtO)<sub>2</sub>POCl (0,073 мл, 0,509 ммоль), поддерживая внутреннюю

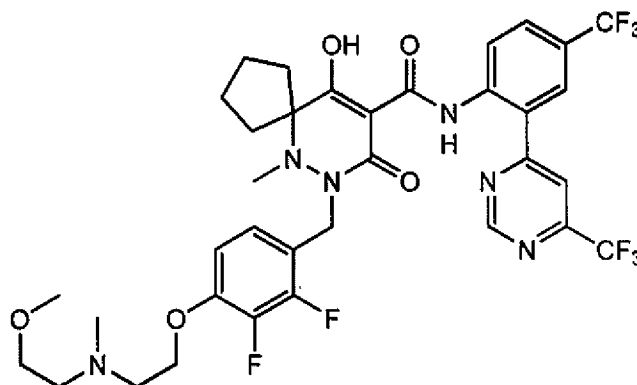
5 температуру равной -10°C. Реакционную смесь перемешивали при внутренней температуре, равной -10°C, в течение 1,5 ч и степень превращения в искомый продукт определяли по отношению площадей в ВЭЖХ.

Выход: 76,49%

Условия измерения: ВЭЖХ, методика А, время удерживания: 8,4 мин

10 (Пример 5): Получение 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксиэтил(метил)амино]этокси]фенил]метил]-10-гидрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]фенил]-6,7-диазаспиро[4,5]дец-9-ен-9-карбоксамида

[Формула 33]



15 Метил-1-(2-(2,3-дифтор-4-(2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этокси)бензил)-1-метил-2-(3-оксо-3-((4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)фенил)амино)пропаноил)гидразинил)циклопентан-1-карбоксилат (34 кг, 42 моля), карбонат калия (11,7 кг, 85 моля) и этанол (268 кг) добавляли в

20 реакционный сосуд и получали суспензию, и начинали перемешивание и нагревание. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при кипячении с обратным холодильником и анализом с помощью ВЭЖХ подтверждали, что степень превращения в реакции составляла 100%. Полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении и добавляли этилацетат (170 л). К

25 реакционной смеси добавляли 1 М водный раствор хлороводородной кислоты (85 кг), полученную смесь перемешивали в течение 15 мин и затем выдерживали, и водный слой отбрасывали. К реакционной смеси добавляли 10%

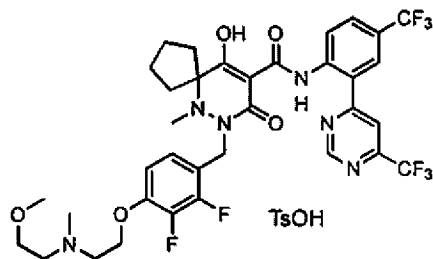
водный раствор дигидрофосфата калия (170 кг), полученную смесь перемешивали в течение 15 мин и затем выдерживали, и водный слой отбрасывали. К реакционной смеси добавляли 10% водный раствор хлорида натрия (170 кг), полученную смесь перемешивали в течение 15 мин и затем выдерживали, и водный слой отбрасывали. Органический слой концентрировали при пониженном давлении, к полученному концентрату добавляли этилацетат (80 л) и полученную смесь фильтровали. После фильтрования этилацетат (80 л) использовали для промывки сосуда и труб. Фильтрат повторно концентрировали при пониженном давлении и анализом с помощью <sup>1</sup>H-ЯМР подтверждали, что отношение количества молей этилацетата к количеству молей искомого продукта равнялось 3 или менее. К полученному неочищенному искомому соединению добавляли этанол (52 кг) и н-гептан (52 кг).

Чистота по данным ВЭЖХ: 99,24%

Условия измерения: ВЭЖХ, методика А, время удерживания: 9,4 мин

15 (Пример 6): Получение п-толуолсульфоната 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксиэтил(метил)амино]этокси]фенил]метил]-10-гидрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]фенил]-6,7-диазаспиро[4,5]дец-9-ен-9-карбоксамид

[Формула 34]



20 В атмосфере азота смешанный растворитель (52 кг этанола и 56 кг н-гептана) добавляли к 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксиэтил(метил)амино]этокси]фенил]метил]-10-гидрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]фенил]-6,7-25 диазаспиро[4,5]дец-9-ен-9-карбоксамиду (33 кг, 42 моля), полученному в примере 5, и полученный раствор перемешивали при внутренней температуре, равной 25°C. Добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (8 кг, 42 моля), растворенный в этаноле (13 кг). Кристаллы искомого соединения (0,03 кг, 0,035 моля) (полученного по методике, раскрытой в непатентной литературе 10)

суспендировали в н-гептане (0,5 л) и добавляли в качестве затравочных кристаллов, затем сосуд для получения суспензии промывали н-гептаном (0,5 л) и добавляли промывочную смесь. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, подтверждали осаждение кристаллов, затем добавляли н-гептан (56 кг) и смесь нагревали при внутренней температуре, равной 33°C. Полученную смесь перемешивали при внутренней температуре, равной 30°C, или более высокой в течение 30 мин или более, затем наружную температуру устанавливали равной 15°C и перемешивали при внутренней температуре, равной 25°C, или более низкой в течение 30 мин или более. Затем добавляли н-гептан (56 кг) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч или более. Полученную суспензию фильтровали и влажный порошок дважды промывали н-гептаном (67 кг). Влажный порошок сушили при наружной температуре, равной 40°C, при пониженном давлении и получали искомый продукт (36,7 кг) (выход: 89%).  
Чистота по данным ВЭЖХ: 99,92%

Условия измерения: ВЭЖХ, методика А, время удерживания: 9,4 мин  
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,60 (1H, s), 12,82 (1H, s), 11,40 (1H, brs), 9,60 (1H, s), 8,49 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,95 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=1,5 Гц), 7,79 (1H, dd, J=8,6, 1,5 Гц), 7,75 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,16 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,06 (1H, dd, J=7,6, 7,7 Гц), 6,73 (1H, dd, J=7,6, 7,8), 5,05 (1H, d, J=14,3 Гц), 4,56 (2H, m), 4,21 (1H, d, J=14,3 Гц), 3,86 (2H, m), 3,80 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,54 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,08 (3H, d, J=4,3 Гц), 2,48 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,16 (1H, m), 1,74 (2H, m), 1,57 (1H, m), 1,53 (1H, m), 1,48 (2H, m), 1,31 (1H, m).

(Пример 7): Получение п-толуолсульфоната 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксиэтил(метил)амино]этокси]фенил]метил]-10-гидрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]фенил]-6,7-диазаспиро[4,5]дец-9-ен-9-карбоксамида

Этанольный раствор п-толуолсульфоната (0,5 М, 0,935 мл) добавляли к 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксиэтил(метил)амино]этокси]фенил]метил]-10-гидрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]фенил]-6,7-диазаспиро[4,5]дец-9-ен-9-карбоксамиду (311,6 мг) и затем твердые вещества растворяли при 60°C. Затем при перемешивании при комнатной температуре добавляли затравочные кристаллы и через 30 мин наблюдали образование большого количества кристаллических осадков. Через

24 ч полученные кристаллы собирали фильтрованием и проводили исследование влажного порошка с помощью порошковой рентгенографии. На фиг. 2 приведены результаты исследования. Кроме того, влажный порошок выдерживали при комнатной температуре в течение 1 ч и проводили исследование сухого порошка с помощью порошковой рентгенографии. Хотя последний порошок был таким же, как известная кристаллическая форма, первый порошок обладал другой порошковой рентгенограммой, и подтверждали, что на стадии сушки быстро происходит переход в другую кристаллическую форму. Выход равнялся 298,0 мг.

10 На фиг. 2 порошковые рентгенограммы кристаллов, полученных по методике, раскрытой в документе (Непатентный документ 10, Technique No. 2017-501666) (получали с использованием этилацетата), кристаллов, полученных по методике, раскрытой в предшествующем документе (получали с использованием ацетона), влажного порошка, полученного в примере 7, и сухого порошка, полученного в примере 7, приведены в указанном порядке снизу вверх.

Значения  $2\theta$  для влажного порошка: порошок обладал дифракционными пиками при  $3,7^\circ$ ,  $5,0^\circ$ ,  $7,4^\circ$ ,  $7,9^\circ$ ,  $14,8^\circ$  и  $18,4^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ).

Значения  $2\theta$  для сухого порошка: порошок обладал дифракционными пиками при  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,9^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,7^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ).

20 Проводили термогравиметрический анализ сухого порошка примера 7. На фиг. 3 приведены результаты исследования. Пики, связанные с плавлением, наблюдали при  $112,6^\circ\text{C}$  (экстраполированное значение) и  $126,6^\circ\text{C}$  (максимум пика).

25 (Пример 8): Получение п-толуолсульфоната 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксиэтил(метил)амино]этокси]фенил]метил]-10-гидрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]фенил]-6,7-диазаспиро[4,5]дец-9-ен-9-карбоксамид

30 Этанольный раствор п-толуолсульфоната (0,5 М, 0,936 мл) добавляли к 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксиэтил(метил)амино]этокси]фенил]метил]-10-гидрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]фенил]-6,7-диазаспиро[4,5]дец-9-ен-9-карбоксамиду (311,9 мг) и затем твердые вещества растворяли при  $60^\circ\text{C}$ . при перемешивании при комнатной температуре добавляли затравочные кристаллы и н-гептан (0,936 мл) и через 30

мин наблюдали образование большого количества кристаллических осадков. Дополнительно добавляли н-гептан (1,871 мл). Через 24 ч, полученные кристаллы собирали фильтрованием и проводили исследование влажного порошка с помощью порошковой рентгенографии. Затем влажный порошок выдерживали при комнатной температуре в течение 1 ч и проводили исследование сухого порошка с помощью порошковой рентгенографии. На фиг. 4 приведены результаты исследования. Хотя порошковая рентгенограмма для сухого порошка была такой же, как у кристаллической формы I, порошковая рентгенограмма влажного порошка отличалась от порошковой рентгенограммы сухого порошка, и подтверждали, что на стадии сушки быстро происходит переход в другую кристаллическую форму. Выход равнялся 257,1 мг.

На фиг. 4 порошковые рентгенограммы кристаллов, полученных по методике, раскрытой в документе (Непатентный документ 10, Technique No. 2017-501666) (получали с использованием этилацетата), кристаллов, полученных по методике, раскрытой в предшествующем документе (получали с использованием ацетона), влажного порошка, полученного в примере 8, и сухого порошка, полученного в примере 8, приведены в указанном порядке снизу вверх.

Значения  $2\theta$  для влажного порошка: порошок обладал дифракционными пиками при  $3,7^\circ$ ,  $4,9^\circ$ ,  $7,3^\circ$ ,  $7,7^\circ$ ,  $14,2^\circ$  и  $18,7^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ). Значения  $2\theta$  для сухого порошка: порошок обладал дифракционными пиками при  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,9^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ).

Проводили термогравиметрический анализ сухого порошка примера 8. На фиг. 5 приведены результаты анализа.

Пики, связанные с плавлением, наблюдали при  $119,6^\circ\text{C}$  (экстраполированное значение) и  $130,2^\circ\text{C}$  (максимум пика).

#### ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к способу получения п-толуолсульфоната 7-(2,3-дифтор-4-(2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этокси)бензил)-10-гидрокси-6-метил-N-(4-метил-2-(6-метилпиримидин-4-ил)фенил)-8-оксо-6,7-дiazаспиро[4,5]дец-9-ен-9-карбоксамид, который применим в качестве активного ингредиента лекарственного средства. Путем использования способа получения, предлагаемого в настоящем изобретении, п-толуолсульфонат 7-(2,3-дифтор-4-(2-

((2-метоксиэтил)(метил)амино)этокси)бензил)-10-гидрокси-6-метил-N-(4-метил-2-(6-метилпиримидин-4-ил)фенил)-8-оксо-6,7-дiazаспиро[4,5]дец-9-ен-9-карбоксамид можно эффективно получать и поставлять.

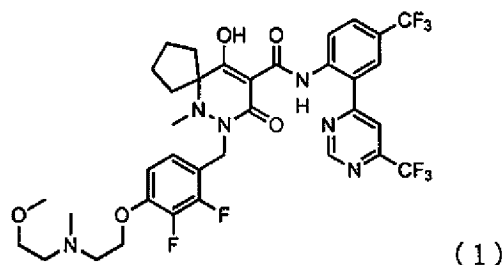


## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения кристаллического порошка п-толуолсульфоната соединения формулы 1:

5

[Формула 1]



(1)

способ включает:

превращение соединения формулы 1 в п-толуолсульфонат в растворителе и сбор осадившегося твердого вещества с получением влажного порошка п-толуолсульфоната; и  
10 сушку влажного порошка с получением сухого порошка формы I кристаллов п-толуолсульфоната.

10

2. Способ по п. 1, включающий дополнительное добавление плохого растворителя к смеси, содержащей твердое вещество, до сбора.

15

3. Способ по п. 1 или 2, где плохим растворителем является растворитель, содержащий гексан или гептан; растворитель, выбранный из группы, состоящей из гексана и гептана; или смешанный растворитель, содержащий гексан и  
20 гептан.

20

4. Способ по любому из п.п. 1-3, где сухой порошок формы I кристаллов п-толуолсульфоната обладает порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при 4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8°,  
25 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,5^\circ$ ) в качестве угла дифракции  $2\theta$  на порошковой рентгенограмме.

25

5. Способ по любому из п.п. 1-4, где сухой порошок формы I кристаллов п-толуолсульфоната обладает порошковой рентгенограммой, включающей по

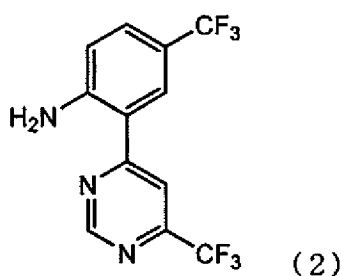
меньшей мере один пик, выбранный из пиков при  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,5^\circ$ ) в качестве угла дифракции  $2\theta$  на порошковой рентгенограмме.

5 6. Способ по любому из п.п. 1-5, где сухой порошок формы I кристаллов п-толуолсульфоната обладает порошковой рентгенограммой, включающей пик при  $15,8^\circ$  ( $\pm 0,5^\circ$ ) в качестве угла дифракции  $2\theta$  на порошковой рентгенограмме.

10 7. Способ по любому из п.п. 1-6, где сухой порошок формы I кристаллов п-толуолсульфоната обладает порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) в качестве угла дифракции  $2\theta$  на порошковой рентгенограмме.

15 8. Способ получения соединения формулы 2:

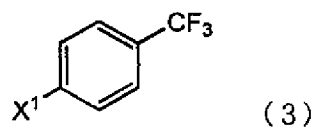
[Формула 2]



способ включает:

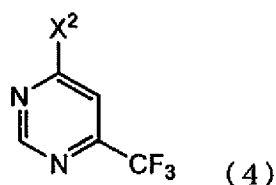
обработку соединения формулы 3:

[Формула 3]



20 где  $X^1$  обозначает отщепляющуюся группу,  $C_1$ - $C_6$ -алкилмагнийгалогенидом,  $C_1$ - $C_6$ -алкиллитием и галогенидом цинка, и взаимодействие обработанного соединения с соединением формулы 4:

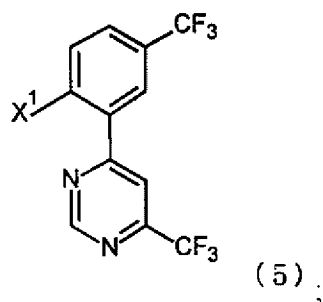
[Формула 4]



где  $X^2$  обозначает отщепляющуюся группу,  
в присутствии палладиевого катализатора с получением соединения формулы 5:

5

[Формула 5]



и

взаимодействие соединения формулы 5 с солью щелочного металла имида  
дикарбоновой кислоты с последующей реакцией разложения полученного имида  
и получением соединения формулы 2.

10

9. Способ по п. 8, где  $X^1$  обозначает атом галогена.

10. Способ по п. 8 или 9, где  $X^2$  обозначает атом хлора.

15

11. Способ по любому из п.п. 8-10, где палладиевый катализатор выбран из  
группы, состоящей из следующих: комплекс 1,1'-  
бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида, комплекс 1,1'-  
бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида с дихлорметаном,  
бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлорид,  
дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладий(II), [1,3-бис(2,6-  
диизопропилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладий(II)дихлорид,  
(1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазолиден)(3-  
хлорпиридил)палладий(II)дихлорид и [1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-  
2-илиден] (3-хлорпиридил)палладий(II)дихлорид.

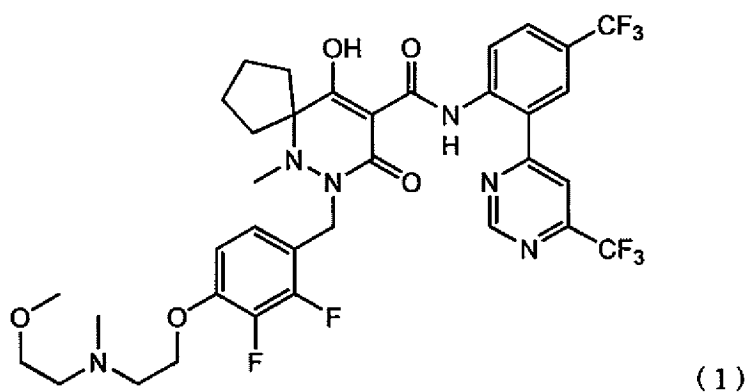
20

25

12. Способ по любому из п.п. 8-11, где солью щелочного металла имида дикарбоновой кислоты является фталимид калия или фталимид натрия.

5 13. Способ получения соединения формулы 1:

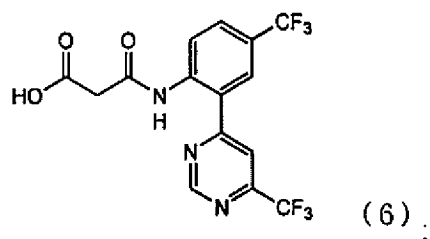
[Формула 6]



способ включает:

- 1) получение соединения формулы 2 способом по любому из п.п. 8-12;
- 10 2) взаимодействие соединения формулы 2 с производным малоновой кислоты с получением соединения формулы 6:

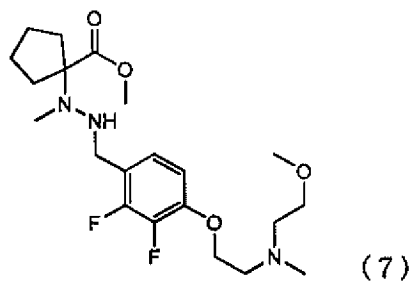
[Формула 7]



- 3) взаимодействие соединения формулы 6 с соединением формулы 7:

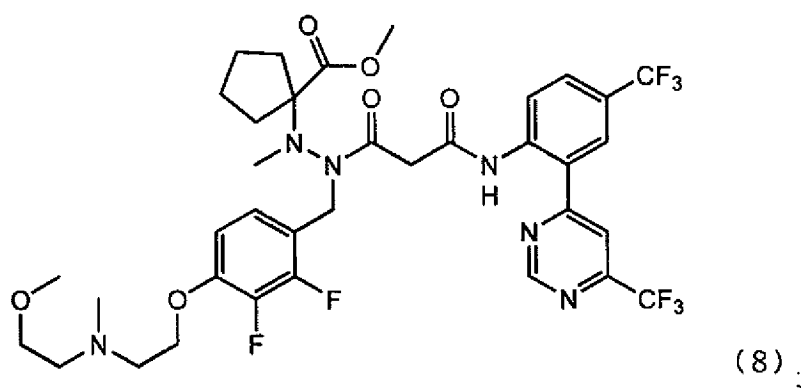
15

[Формула 8]



в присутствии конденсирующего реагента с получением соединения формулы 8:

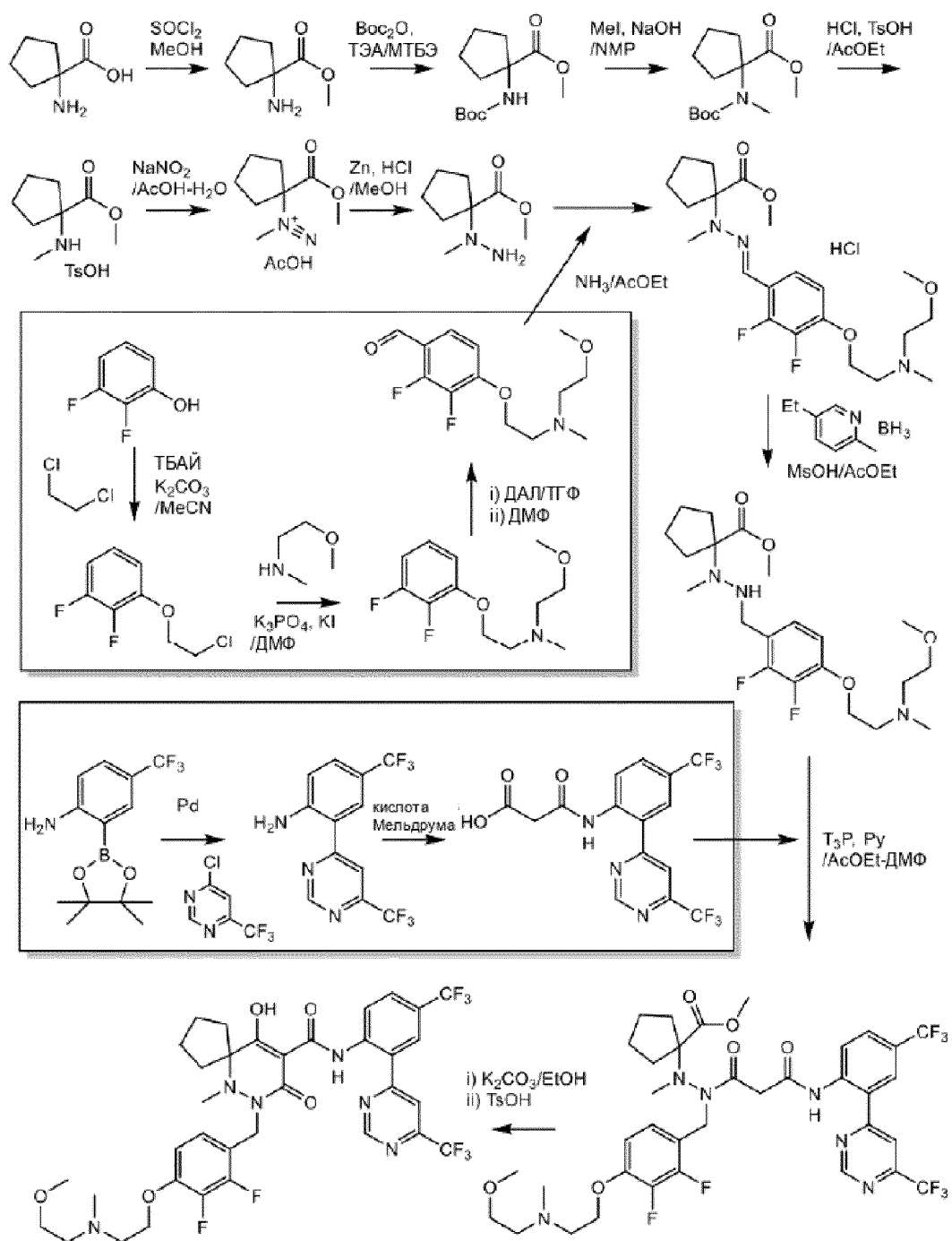
[Формула 9]



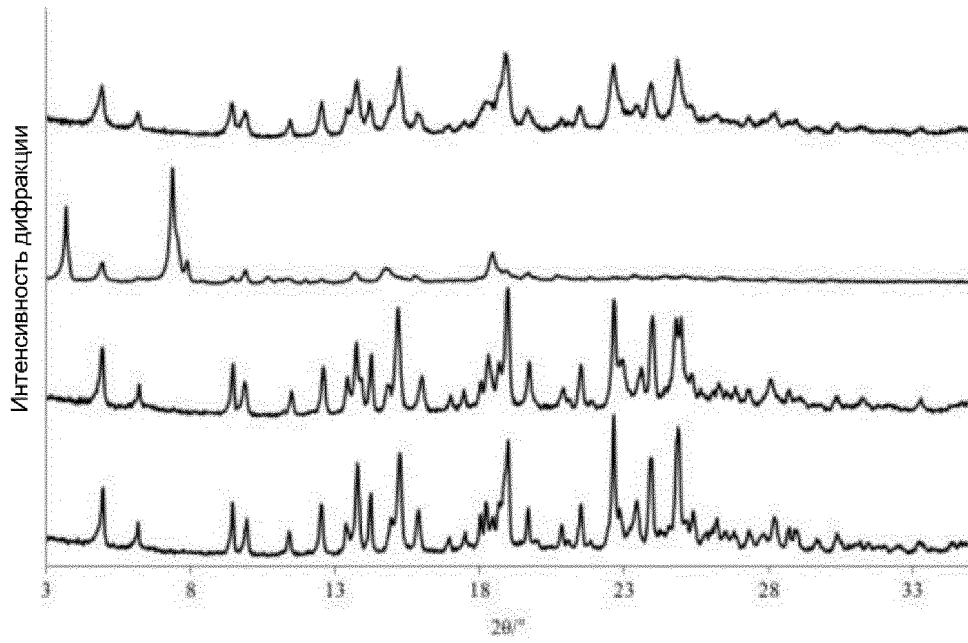
и

4) введение соединения формулы 8 в реакцию циклизации с получением  
5 соединения формулы 1.

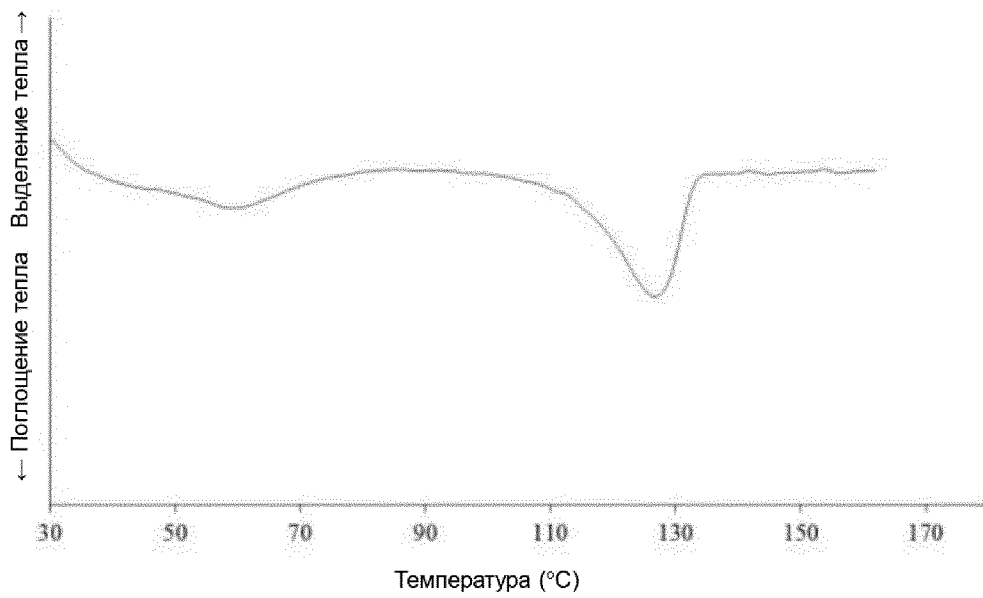
14. Способ по п. 13, где производное малоновой кислоты выбрано из группы, состоящей из следующих: кислота Мельдрума, диалкилмалоновая кислота и малоновая кислота.



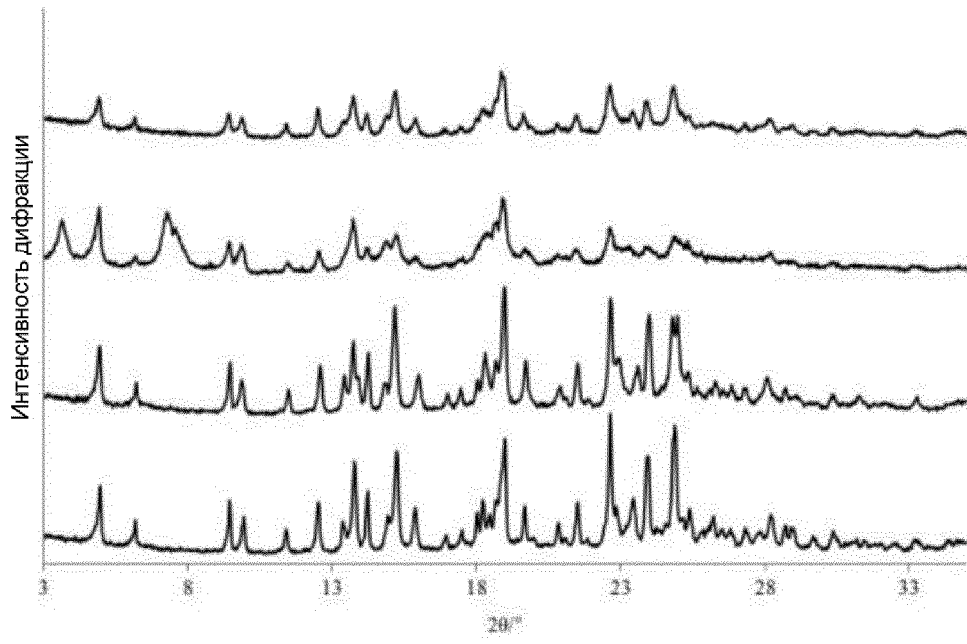
Фиг. 1



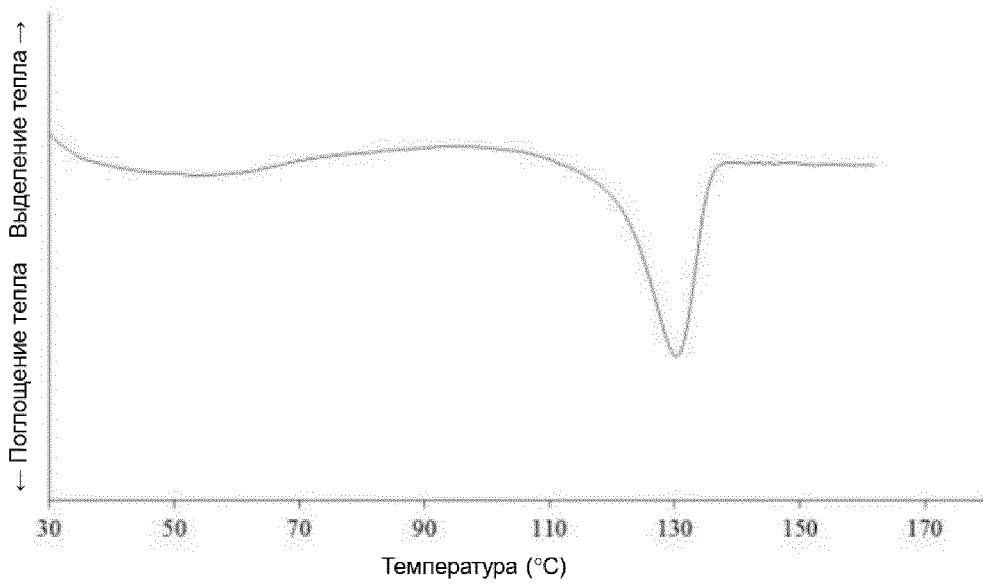
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5