

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190643** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.07.09

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.09.10

(54) УЛУЧШЕННЫЙ СПОСОБ ПРОИЗВОДСТВА 3-[(1S)-1-ИМИДАЗО[1,2-а]ПИРИДИН-6-ИЛЭТИЛ]-5-(1-МЕТИЛПИРАЗОЛ-4-ИЛ)ТРИАЗОЛО[4,5-Ь]ПИРАЗИНА И ЕГО ПОЛИМОРФНЫХ ФОРМ

(31) PCT/CN2018/104941

(32) 2018.09.11

(33) CN

(86) PCT/EP2019/074083

(87) WO 2020/053198 2020.03.19

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE); ХАТЧИСОН
МЕДИФАРМА ЛИМИТЕД (CN)

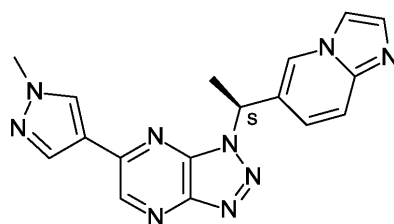
(72) Изобретатель:

Тёрнер Эндрю Рой, Тёрнер Эндрю
Тимоти, Хауэлл Гарет Пол, Галл
Малкольм Аллан Янг, Малхолланд
Кит Реймонд, Адлингтон Нил Кит
(GB), Тянь Чжэньпин, Лю Бо, Гун
Цисунь, Юй Вей (CN)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Данное описание в целом относится к улучшенному способу производства 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-Ь]пиразина (I) или его фармацевтически приемлемых солей; его полиморфных форм; и промежуточным соединениям, полезным при производстве таких соединений и их солей. Формула (I).



(I)

A1

202190643

202190643

A1

Улучшенный способ производства 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-*b*]пиразина и его полиморфных форм

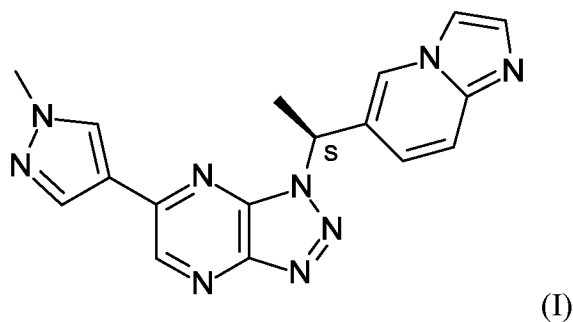
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное описание относится к улучшенному способу производства 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-*b*]пиразина или его фармацевтически приемлемых солей; его полиморфных форм; и промежуточным соединениям, полезным при производстве таких соединений и их солей.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-*b*]пиразин (также известный как «Саволитиниб», «AZD6094», «HMPL-504» или «волитиниб») представляет собой мощный и селективный низкомолекулярный ингибитор киназы *c*-Met (Jia H. *et al.*, *J. Med. Chem.* **2014**; 57; 7577), который в настоящее время исследуется в качестве направленной терапии для пациентов с немелкоклеточным раком легкого в комбинации с осимертинибом (Oxnard GR, Ramalingam SS, Ahn M-J, *et al.*, *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 2509)) а также для пациентов с запущенной или метастатической папиллярной почечно-клеточной карциномой (ППКК).

Саволитиниб описан в WO2011079804, содержание которой включено в данный документ ссылкой. Саволитиниб характеризуется следующей структурой:



WO2011079804 описывает 7-стадийный синтез саволитиниба, исходя из 1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанона. Этот синтез кратко изложен на схеме 1 ниже.

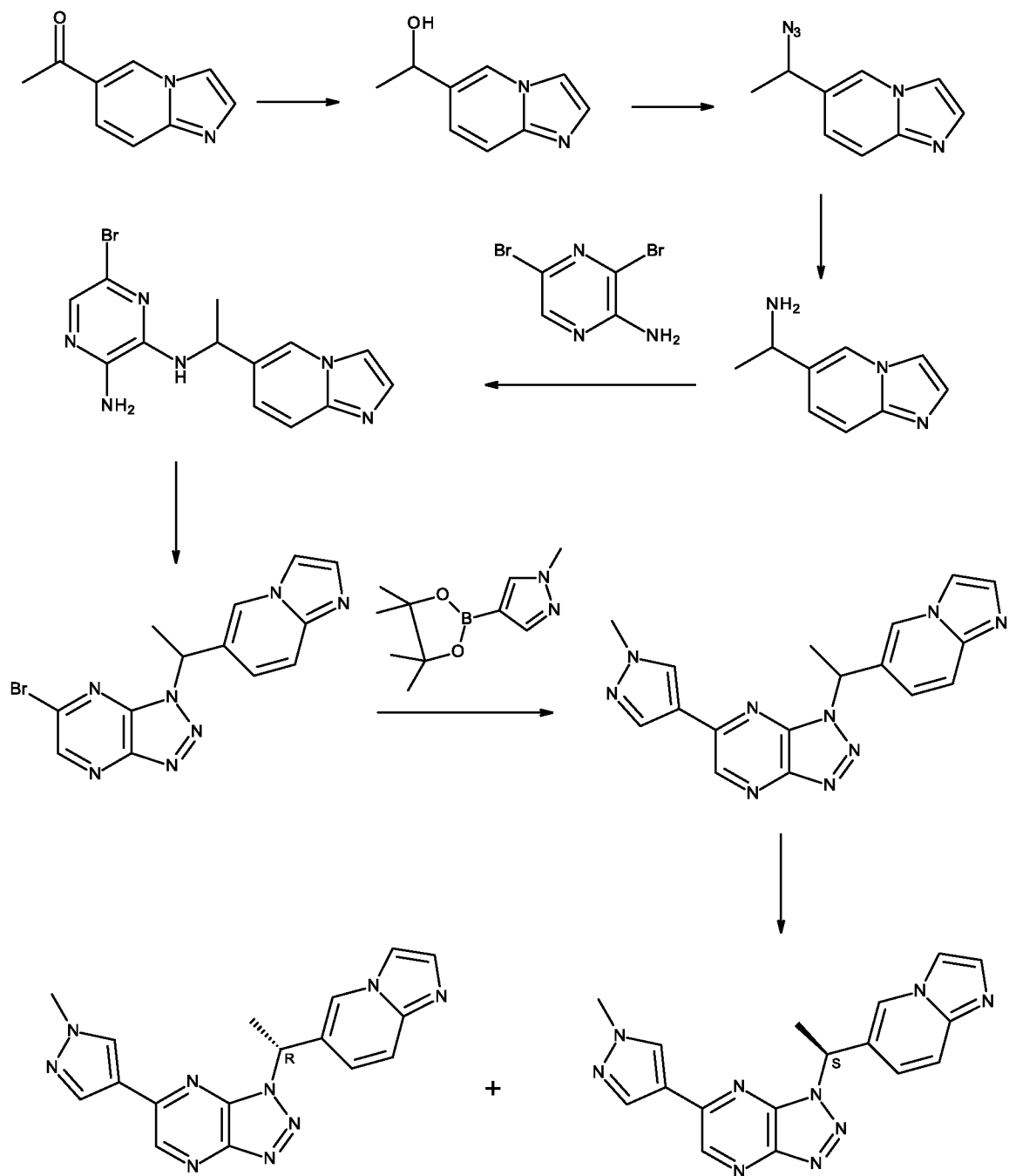


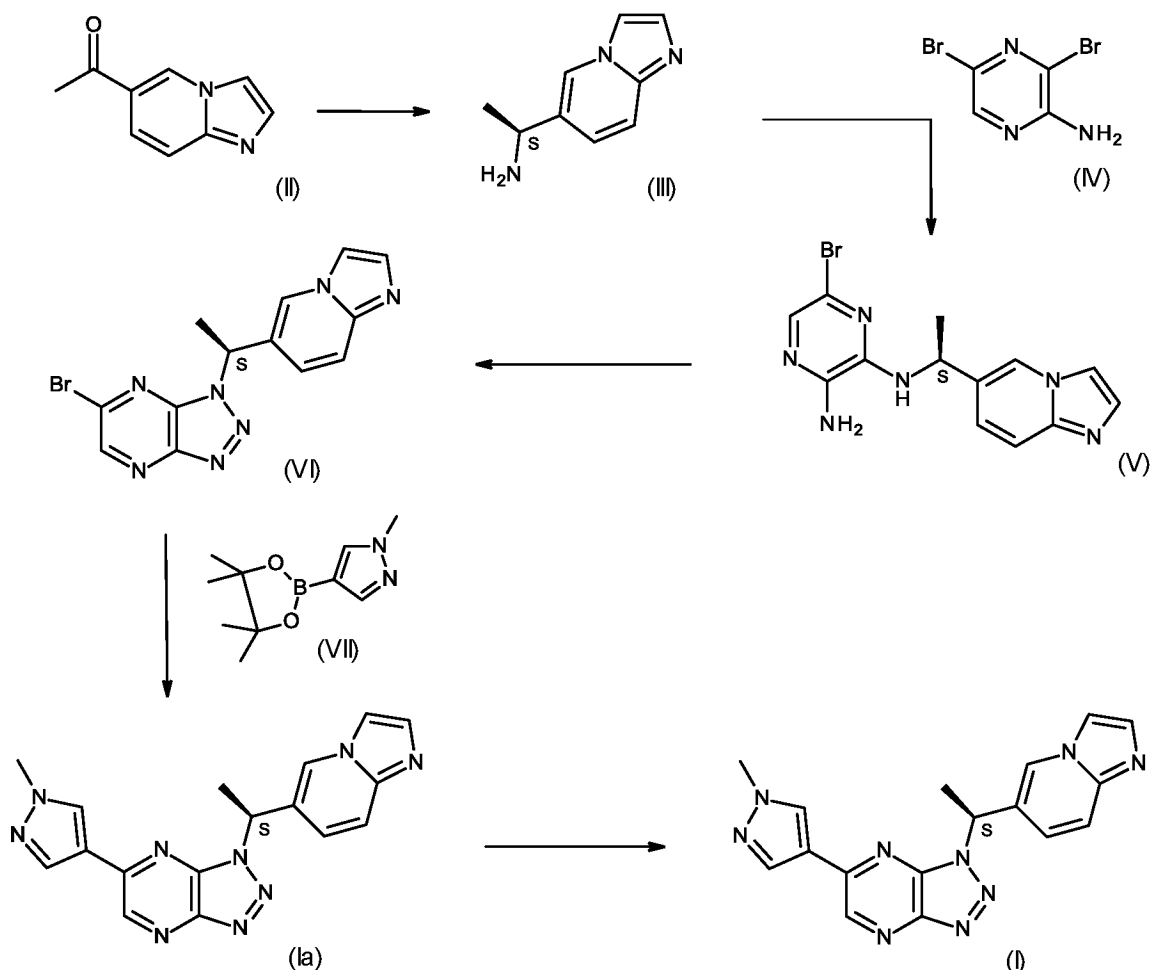
Схема 1

Несмотря на то, что он обеспечивает надежный метод получения саволитиниба, подход к синтезу, показанный на схеме 1, имеет ряд недостатков, в первую очередь то, что конечная стадия включает хиральное разделение 3-[1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиррол-3-ил)триазоло[4,5-б]пиразина на его *R*- и *S*-энантиомеры, что приводит к потере ~50% материала, образующегося в ходе всего синтеза. Хиральное разделение на данном этапе неэффективно и приводит к образованию значительного количества химических отходов в промышленных масштабах, что нежелательно. Кроме того, в этом

способе синтеза не предлагается большое число контролируемых точек выделения в целях очистки (что было бы желательно для производства в промышленных масштабах), а также требуется хроматографическая очистка 5-бром-3-(1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил)триазоло[4,5-б]пиразина (что было бы непрактично в промышленных масштабах).

В заключение, хотя подход к синтезу, показанный на схеме 1, и обеспечивает получение саволитиниба, существует очевидная потребность в надежном способе, который был бы более применимым для производства этого соединения в промышленных масштабах.

В результате был разработан усовершенствованный способ синтеза саволитиниба, в котором преодолены недостатки, описанные выше. Краткое изложение этого усовершенствованного способа приведено на схеме 2 ниже.

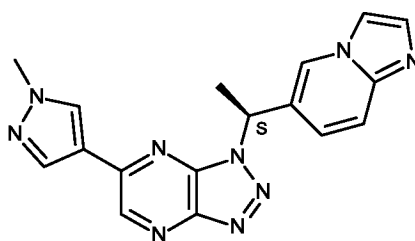


Усовершенствованный способ не только короче (5 стадий, начиная с 1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанона, а не 7 стадий) и, следовательно, более эффективен, чем синтез, приведенный на схеме 1, но его преимущество также заключается во введении хирального центра на первой стадии с получением хирального промежуточного соединения (III),

которое затем проходит через весь синтез, что позволяет избежать неэкономичного хирального разделения конечного продукта. Кроме того, этот способ позволяет легко выделять и очищать промежуточные соединения (III) и (IV) без необходимости применения хроматографии.

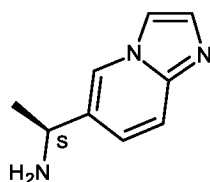
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Вкратце, в этом описании приведен способ получения саволинитиба (I)



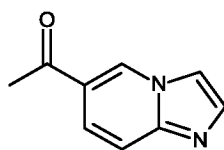
(I),

включающий получение (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамина (III)



(III)

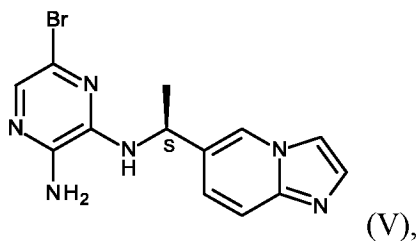
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии (i) ферментативного асимметричного преобразования 1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илетанона (II)



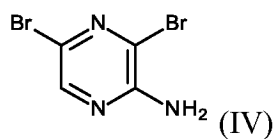
(II)

в присутствии фермента, кофактора фермента и источника амина; и (ii) выделения (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамина (III) или его фармацевтически приемлемой соли.

В этом описании также приведен способ получения саволинитиба, включающий получение 5-бром-N3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]пиазин-2,3-диамина (V)

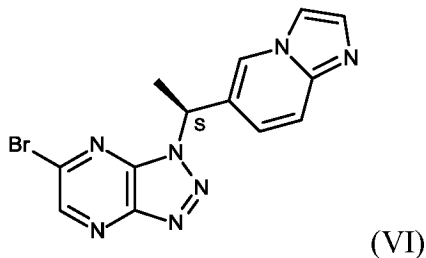


включающий стадии (iii) нейтрализации фармацевтически приемлемой соли (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамина (III) нейтрализующим реагентом; с последующим (iv) взаимодействием (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамина (III) с 3,5-дибромпиразин-2-амином (IV)



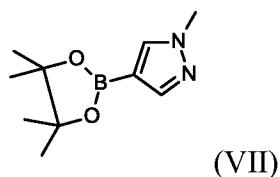
в присутствии органического основания; и выделение 5-бром-N3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]пиразин-2,3-диамина (V).

В этом описании также приведен способ получения саволинитиба, включающий получение 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-b]пиразина (VI)



или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии (v) циклизации 5-бром-N3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]пиразин-2,3-диамина (V) в присутствии нитрита натрия в кислых условиях в водной системе; и (vi) выделения 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-b]пиразина (VI) или его фармацевтически приемлемой соли.

В этом описании также приведен способ получения саволинитиба (I), включающий стадии (vii) реакции 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-b]пиразина (VI) или его фармацевтически приемлемой соли с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразолом (VII)



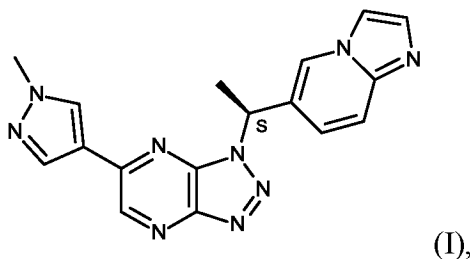
в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания;

(viii) обработки неочищенного 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-б]пиразина поглотителем палладия;

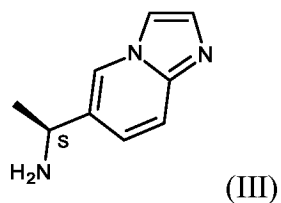
(ix) выделения неочищенного 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-б]пиразина после азеотропной перегонки; и

(x) выделения саволинитиба.

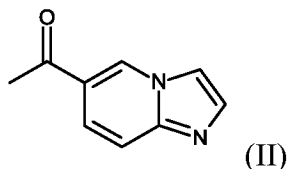
В этом описании также приведен способ получения саволинитиба (I)



включающий получение (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамин (III)

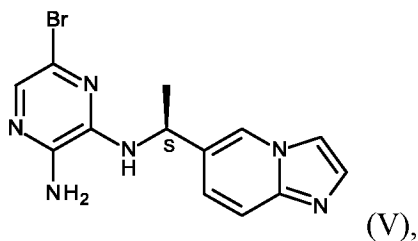


или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии (i) ферментативного асимметричного преобразования 1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанона (II),

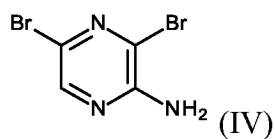


в присутствии фермента, кофактора фермента и источника амина; и (ii) выделения (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамин (III) или его фармацевтически приемлемой соли;

где указанный способ дополнительно включает получение 5-бром-N3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]пиразин-2,3-диамина (V)

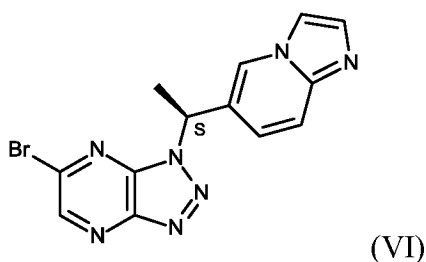


включающий стадии (iii) нейтрализации фармацевтически приемлемой соли (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамина (III) нейтрализующим реагентом; с последующим (iv) взаимодействием (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамина (III) с 3,5-дибромпиразин-2-амином (IV)



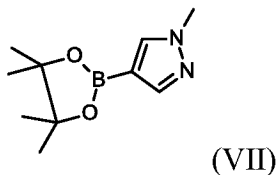
в присутствии органического основания; и выделение 5-бром-N3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]пиразин-2,3-диамина (V);

где указанный способ дополнительно включает получение 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-б]пиразина (VI)



или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии (v) циклизации 5-бром-N3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]пиразин-2,3-диамина (V) в присутствии нитрита натрия в кислых условиях в водной системе; и (vi) выделения 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-б]пиразина (VI) или его фармацевтически приемлемой соли;

где указанный способ дополнительно включает получение саволинитиба (I), включающее стадии (vii) реакции 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-б]пиразина (VI) или его фармацевтически приемлемой соли с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразолом (VII)



в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания;

(viii) обработки неочищенного 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-a]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-b]пиразина поглотителем палладия;

(ix) выделение неочищенного 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-a]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-b]пиразина после азеотропной перегонки; и

(x) выделения саволитиниба.

В этом описании также описан (1S)-1-имидазо[1,2-a]пиридин-6-илэтанами́н (III) или его фармацевтически приемлемая соль.

В этом описании также описана фармацевтически приемлемая соль (1S)-1-имидазо[1,2-a]пиридин-6-илэтанамина (III).

В этом описании также описана гидрохлоридная соль (1S)-1-имидазо[1,2-a]пиридин-6-илэтанамина (III).

В этом описании также описана дигидрохлоридная соль (1S)-1-имидазо[1,2-a]пиридин-6-илэтанамина (III).

Саволитини́б имеет свойства кристаллического вещества, и здесь описаны его четыре кристаллические формы: форма I, форма II, форма III и форма IV.

В данном документе также описан фармацевтический состав, содержащий саволитини́б.

В данном документе также описан метаболит саволитиниба, называемый «HMPL-504-M2».

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фигура 1: Дифрактограмма твердого вещества формы I саволитиниба.

Фигура 2: Дифрактограмма твердого вещества формы II саволитиниба.

Фигура 3: Дифрактограмма твердого вещества формы III саволитиниба.

Фигура 4: Дифрактограмма твердого вещества формы IV саволитиниба.

Фигура 5: Взаимопревращение полиморфных форм саволитиниба в зависимости от температуры и активности воды (a_w).

В одном варианте осуществления кофактор фермента на стадии (i) представляет собой пиридоксальфосфат.

В одном варианте осуществления источник амина на стадии (i) выбирают из гидрохлорида изопропиламина, S-альфа-метилбензиламина, 1,4-диаминобутана и 1,5-диаминопентана.

В одном варианте осуществления источник амина на стадии (i) представляет собой алкиламин.

В одном варианте осуществления источник амина на стадии (i) представляет собой гидрохлорид изопропиламина.

В одном варианте осуществления на стадии (i) присутствует буфер.

В одном варианте осуществления на стадии (i) присутствует буфер с pH10.

В одном варианте осуществления на стадии (i) присутствует буфер на основе тетрабората натрия (pH10).

В одном варианте осуществления на стадии (i) ферментом является АТА-436, кофактором фермента является пиридоксальфосфат, а источником амина является гидрохлорид изопропиламина.

В одном варианте осуществления на стадии (i) ферментом является АТА-436, кофактором фермента является пиридоксальфосфат, источником амина является гидрохлорид изопропиламина, и присутствует буфер на основе тетрабората натрия (pH10).

В одном варианте осуществления стадию (i) проводят при повышенной температуре.

В одном варианте осуществления стадию (i) проводят при 44-54°C.

В одном варианте осуществления стадию (i) проводят при 49°C.

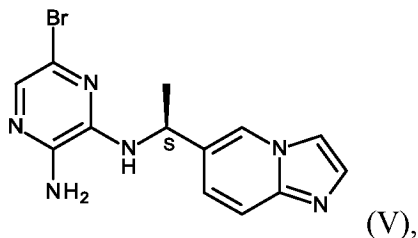
В одном варианте осуществления на стадии (ii) (1S)-1-имидазо[1,2-a]пиридин-6-илэтанамин выделяют из спиртового растворителя в виде фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления на стадии (ii) (1S)-1-имидазо[1,2-a]пиридин-6-илэтанамин выделяют из спиртового растворителя в виде гидрохлоридной соли.

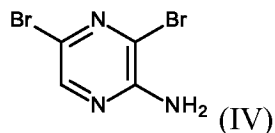
В одном варианте осуществления на стадии (ii) (1S)-1-имидазо[1,2-a]пиридин-6-илэтанамин выделяют из н-бутанола в виде гидрохлоридной соли.

В одном варианте осуществления на стадии (ii) (1S)-1-имидазо[1,2-a]пиридин-6-илэтанамин выделяют из н-бутанола в виде дигидрохлоридной соли.

В одном варианте осуществления также предложен способ получения саволинитиба, включающий получение 5-бром-N3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]пиразин-2,3-диамина (V)



включающий стадии (iii) нейтрализации фармацевтически приемлемой соли (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамина (III) нейтрализующим реагентом; с последующим (iv) взаимодействием (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамина (III) с 3,5-дибромпиразин-2-амином (IV)



в присутствии органического основания; и выделение 5-бром-N3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]пиразин-2,3-диамина (V).

В одном варианте осуществления на стадии (iii) (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамина (III) присутствует в виде хлористоводородной кислоты.

В одном варианте осуществления на стадии (iii) (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамина присутствует в виде дигидрохлоридной соли.

В одном варианте осуществления на стадии (iii) нейтрализующий реагент выбирают из аммиака; основания на твердой подложке; гидроксидов натрия, калия, лития, цезия, магния или кальция; и алкоксидов натрия, калия, лития, цезия, магния или кальция.

В одном варианте осуществления на стадии (iii) нейтрализующий реагент выбирают из аммиака, Амберлита® IRA-67, гидроксида натрия, метоксида натрия, этоксида натрия и изопропоксида натрия.

В одном варианте осуществления стадию (iii) проводят в подходящем растворителе, выбранном из дихлорметана, метанола, этанола, изопропанола и N-метил-2-пирролидона.

В одном варианте осуществления стадию (iii) проводят в метаноле, этаноле, изопропаноле или N-метил-2-пирролидоне, и нейтрализующий реагент выбирают из основания на твердой подложке, гидроксида натрия и алкоксида натрия.

В одном варианте осуществления стадию (iii) проводят в дихлорметане, а нейтрализующий реагент представляет собой аммиак.

В одном варианте осуществления на стадии (iv) органическое основание выбирают из триэтиламина, 2,6-ди-трет-бутилпиридина, 1,5-диазабицикло(4.3.0)нон-5-ена, 1,8-диазабициклоундец-7-ена, дициклогексилметиламина и N,N-диизопропилэтиламина.

В варианте осуществления на стадии (iv) органическое основание представляет собой N,N-диизопропилэтиламин.

В одном варианте осуществления стадию (iv) проводят в подходящем растворителе, выбранном из изоамилового спирта и N-метил-2-пирролидона.

В одном варианте осуществления стадию (iv) проводят в подходящем растворителе, выбранном из изоамилового спирта и N-метил-2-пирролидона, а органическое основание представляет собой N,N-диизопропилэтиламин.

В одном варианте осуществления стадию (iv) проводят в N-метил-2-пирролидоне, а органическое основание представляет собой N,N-диизопропилэтиламин.

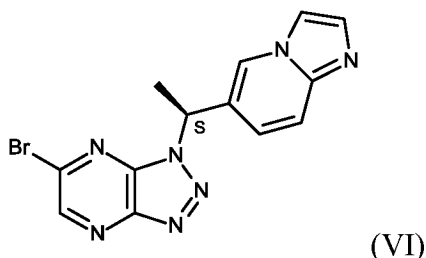
В одном варианте осуществления стадию (iv) проводят без выполнения стадии (iii).

В одном варианте осуществления стадию (iv) проводят при повышенной температуре.

В одном варианте осуществления стадию (iv) проводят при 115-125°C.

В одном варианте осуществления стадию (iv) проводят при 120°C.

В одном варианте осуществления также предложен способ получения саволинитиба, включающий получение 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-б]пиазина (VI)



или его фармацевтически приемлемой соли, включающее стадии (v) циклизации 5-бром-N3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]пиазин-2,3-диамина (V) в присутствии нитрита натрия в кислых условиях в водной системе; и (vi) выделения 5-бром-3-[(1S)-1-

имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-б]пиразина (VI) или его фармацевтически приемлемой соли,

В одном из вариантов осуществления на стадии (v) кислотные условия включают проведение реакции в смеси толуола и воды в присутствии уксусной кислоты или хлористоводородной кислоты.

В одном из вариантов осуществления на стадии (v) кислотные условия включают проведение реакции в смеси 2-метилтетрагидрофурана и воды в присутствии уксусной кислоты или хлористоводородной кислоты.

В одном из вариантов осуществления на стадии (v) кислотные условия включают проведение реакции в смеси уксусной кислоты и воды.

В одном варианте осуществления стадию (v) проводят при пониженной температуре.

В одном варианте осуществления стадию (v) проводят при 0-5°C.

В одном варианте осуществления стадию (i) проводят при 3-5°C.

В одном варианте осуществления стадию (v) проводят при 5°C.

В одном варианте осуществления на стадии (vi) 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-б]пиразин (VI) выделяют в виде фармацевтически приемлемой соли из органического растворителя.

В одном варианте осуществления на стадии (vi) 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-б]пиразин (VI) выделяют в виде фармацевтически приемлемой соли из органического растворителя, выбранного из этилацетата, метанола, этанола и изопропанола.

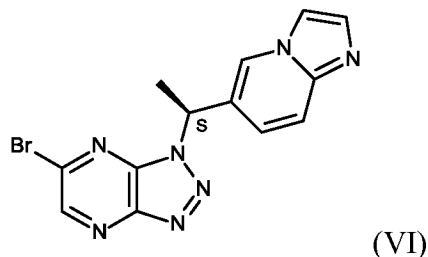
В одном варианте осуществления на стадии (vi) 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-б]пиразин (VI) выделяют в виде гидрохлоридной соли из этилацетата.

В одном варианте осуществления стадию (vi) проводят при температуре окружающей среды.

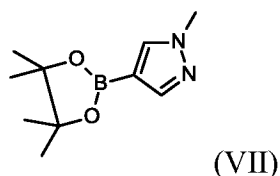
В одном варианте осуществления стадию (vi) проводят при температуре ниже 25°C.

В одном варианте осуществления стадию (vi) проводят при 15-25°C.

В одном варианте осуществления также предложен способ получения саволинитиба, включающий стадии (vii) реакции 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-б]пиразина (VI) или его фармацевтически приемлемой соли



с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразолом (VII)



в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания;

(viii) обработки неочищенного 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-б]пиразина поглотителем палладия;

(ix) выделение неочищенного 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-б]пиразина после азеотропной перегонки; и

(x) выделения саволинитиба.

В одном варианте осуществления стадия (vii) включает реакцию фармацевтически приемлемой соли 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-б]пиразина (VI).

В одном варианте осуществления стадия (vii) включает реакцию гидрохлоридной соли 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-б]пиразина (VI).

В одном варианте осуществления на стадии (vii) палладиевый катализатор представляет собой гомогенный палладиевый катализатор.

В одном варианте осуществления на стадии (vii) палладиевый катализатор выбирают из:

$\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ (Pd-132; дихлорбис[ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]палладия(II));

$\text{PdCl}_2[\text{P}(t\text{Bu})(\text{Cy})_2]_2$ (Pd-166; бис(*трет*-бутилдициклогексилфосфин)дихлорпалладия(II));

Pd(dppf)Cl_2 ([1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II));
 Na_2PdCl_4 с DtBPPS (3-(ди-трет-бутилфосфоний)пропансульфонатом);
 Pd(OAc)_2 с *t*-BuPPh₂;
 Pd(OAc)_2 с cataCXium[®] А (ди(1-адамантил)-*n*-бутилфосфином); и
 Pd(OAc)_2 с *t*-Bu₂PMe.HBF₄.

В одном варианте осуществления на стадии (vii) палладиевый катализатор выбирают из $\text{Pd(AmPhos)}_2\text{Cl}_2$ (Pd-132; дихлорбис[ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]палладия(II)); Pd(OAc)_2 с *t*-BuPPh₂; и Pd(OAc)_2 с cataCXium[®] А (ди(1-адамантил)-*n*-бутилфосфином).

В одном варианте осуществления на стадии (vii) палладиевый катализатор представляет собой $\text{Pd(AmPhos)}_2\text{Cl}_2$ (Pd-132; дихлорбис[ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]палладий(II)).

В одном варианте осуществления на стадии (vii) подходящее основание представляет собой неорганическое или органическое основание.

В одном варианте осуществления на стадии (vii) подходящее основание выбирают из K_3PO_4 , K_2CO_3 , KHCO_3 , DIPEA, Cs_2CO_3 и Na_2CO_3 .

В одном варианте осуществления на стадии (vii) подходящее основание выбирают из DIPEA и K_2CO_3 .

В одном варианте осуществления на стадии (vii) подходящее основание представляет собой K_2CO_3 .

В одном варианте осуществления на стадии (vii) реакцию проводят в подходящем спиртовом растворителе или MeCN.

В одном варианте осуществления на стадии (vii) реакцию проводят в подходящем спиртовом растворителе, выбранном из растворителя на основе вторичного или третичного спирта.

В одном варианте осуществления на стадии (vii) реакцию проводят в подходящем спиртовом растворителе, выбранном из *n*-BuOH, *t*-AmOH, IPA и *s*-BuOH.

В одном варианте осуществления на стадии (vii) реакцию проводят в подходящем спиртовом растворителе, выбранном из *t*-AmOH, IPA и *s*-BuOH.

В одном варианте осуществления на стадии (vii) реакцию проводят в подходящем спиртовом растворителе, выбранном из IPA и *s*-BuOH.

В одном варианте осуществления на стадии (vii) реакцию проводят в подходящем спиртовом растворителе, которым является *s*-BuOH.

В одном варианте осуществления на стадии (vii) палладиевый катализатор представляет собой $\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ (Pd-132; дихлорбис[ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]палладий(II)), а подходящее основание представляет собой K_2CO_3 .

В одном варианте осуществления на стадии (vii) реакцию проводят в подходящем спиртовом растворителе, которым является *s*-BuOH, палладиевый катализатор представляет собой $\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ (Pd-132; дихлорбис[ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]палладий(II)), а подходящее основание представляет собой K_2CO_3 .

В одном варианте осуществления стадию (vii) проводят при повышенной температуре.

В одном варианте осуществления стадию (vii) проводят при 50-70°C.

В одном варианте осуществления стадию (vii) проводят при 65°C.

В одном варианте осуществления на стадии (viii) поглотитель палладия выбирают из поглотителя на основе диоксида кремния (например, QuadraSil[®] (Johnson Matthey) или Sillabond Thiol (Silicycle)), поглотителя на основе полимерной смолы (например, QuadraPure[®] (Johnson Matthey)), волокнистого поглотителя (например, Smorex[®] (Johnson Matthey)), L-цистеина и активированного угля.

В одном варианте осуществления на стадии (viii) поглотитель палладия выбирают из L-цистеина и активированного угля.

В одном варианте осуществления на стадии (viii) поглотителем палладия является L-цистеин.

В одном варианте осуществления стадию (viii) проводят при повышенной температуре.

В одном варианте осуществления стадию (viii) проводят при 55-70°C.

В одном варианте осуществления стадию (viii) проводят при 65°C.

В одном варианте осуществления на стадии (ix) азеотропную перегонку проводят в присутствии растворителя, выбранного из этанола, изопропанола, втор-бутанола, изоамилового спирта, метилэтилкетона, толуола, циклогексана, анизола и ацетонитрила.

В одном варианте осуществления на стадии (ix) азеотропную перегонку проводят в присутствии растворителя, выбранного из изопропанола, втор-бутанола, изоамилового спирта, анизола и ацетонитрила.

В одном варианте осуществления на стадии (ix) азеотропную перегонку проводят в присутствии анизола.

В одном варианте осуществления стадию (ix) проводят при повышенной температуре.

В одном варианте осуществления стадию (ix) проводят при 65-120°C.

В одном варианте осуществления стадию (ix) проводят при 90-120°C.

В одном варианте осуществления на стадии (x) саволитиниб выделяют из подходящего спиртового растворителя, необязательно в присутствии активированного угля.

В одном варианте осуществления на стадии (x) саволитиниб выделяют из подходящего растворителя, выбранного из метанола, этанола и изопропанола, необязательно в присутствии активированного угля.

В одном варианте осуществления на стадии (x) саволитиниб выделяют из подходящего растворителя, выбранного из метанола, этанола и изопропанола, необязательно в присутствии активированного угля и необязательно в присутствии воды в качестве соразтворителя.

В одном варианте осуществления на стадии (x) объемная доля воды, которая используется в качестве соразтворителя, составляет 1%, 2%, 3%, 4% или 5%.

В одном варианте осуществления на стадии (x) саволитиниб выделяют из этанола в присутствии активированного угля.

В одном варианте осуществления на стадии (x) саволитиниб выделяют из смеси этанол:вода в объемном соотношении 95:5% в присутствии активированного угля.

В одном варианте осуществления стадию (x) проводят при повышенной температуре.

В одном варианте осуществления стадию (x) проводят при 60-75°C.

В одном варианте осуществления стадию (х) проводят при 70°C.

Термин "фармацевтически приемлемый" применяется для указания того, что объект (например, соль, лекарственная форма, разбавитель или носитель) является подходящим для применения у пациентов. Перечень примеров фармацевтически приемлемых солей можно найти в *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения (III) или (VI) является, например, соль присоединения кислоты. Соль присоединения кислоты может быть образована путем осуществления контакта соединения с подходящей неорганической или органической кислотой в условиях, известных специалисту. Например, соль присоединения кислоты может быть образована с применением неорганической кислоты, выбранной из хлороводородной кислоты, бромоводородной кислоты, серной кислоты и фосфорной кислоты. Соль присоединения кислоты также, например, может быть образована с применением органической кислоты, выбранной из трифторуксусной кислоты, лимонной кислоты, малеиновой кислоты, щавелевой кислоты, фумаровой кислоты, винной кислоты, пировиноградной кислоты, метансульфокислоты, бензолсульфокислоты и *пара*-толуолсульфокислоты. Следует понимать, что возможно образование солей с кислотами, которые конкретно не перечислены выше, и как следствие этого наиболее широкое определение термина «фармацевтически приемлемый» не должно ограничиваться только солями, образующимися с перечисленными кислотами.

Соединения и соли, описанные в настоящем описании, могут существовать в виде сольватированных форм и несольватированных форм. Например, сольватированная форма может представлять собой гидратированную форму, такую как полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат или другая степень гидратации. Настоящее описание охватывает все такие сольватированные и несольватированные формы.

Атомы соединений и солей, описанных в настоящем описании, могут существовать в виде их изотопов. Данное описание охватывает все такие соединения, в которых атом замещен одним или несколькими своими изотопами (например, соединение, в котором один или несколько атомов углерода представляют собой изотоп углерода ^{11}C или ^{13}C , или в котором один или несколько атомов водорода представляют собой изотоп ^2H или ^3H).

Саволитиниб имеет свойства кристаллического вещества, и здесь охарактеризованы его четыре кристаллические формы: форма I, форма II, форма III и форма IV. Это описание охватывает любую кристаллическую или аморфную форму саволитиниба или смесь таких форм.

Общеизвестно, что кристаллические материалы могут быть охарактеризованы с использованием обычных методик, таких как порошковая рентгеновская дифракция (XRPD), дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК), термический гравиметрический анализ (TGA), инфракрасная спектроскопия излучения диффузного отображения с Фурье-преобразованием (DRIFT), спектроскопия в ближней инфракрасной области (NIR), растворная и/или твердотельная спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Содержание воды в таких кристаллических материалах можно определить с помощью анализа по Карлу Фишеру.

Определенные кристаллические формы, описанные здесь, имеют практически такие же картины порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), как и картины порошковой рентгеновской дифракции (дифрактограммы), приведенные в графических материалах, и имеют различные значения 2-тета, как видно из таблиц, включенных в данный документ. Специалист в данной области техники поймет, что можно получить рентгенограмму XRPD или дифрактограмму, которые характеризуются одним или несколькими значениями погрешности измерения в зависимости от условий регистрации измерений, таких как используемое оборудование или прибор. Аналогичным образом, общеизвестно, что значения интенсивности на рентгенограмме XRPD могут колебаться в зависимости от условий измерения или получения образца исходя из предпочтительной ориентации. Специалисты в области XRPD кроме того поймут, что на относительную интенсивность пиков могут также влиять, например, зерна размером более 30 микрон и неоднородными соотношениями свободной длины к высоте. Специалисту в данной области техники понятно, что на положение отражений могут влиять точная высота, на которой находится образец в дифрактометре, а также калибровка нуля на дифрактометре. Незначительное влияние также может оказывать плоскостность поверхности образца.

Вследствие приведенных причин предоставленные данные дифрактограммы не следует рассматривать как абсолютные значения (Jenkins, R & Snyder, R.L. '*Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), '*Chemical Crystallography*', Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), '*X-Ray*

Diffraction Procedures). Соответственно следует понимать, что кристаллические формы, включенные в данный документ, не ограничиваются формами, которые демонстрируют рентгенограммы XRPD, идентичные рентгенограмме XRPD, показанной на фигурах, и при этом любые кристаллы, характеризующиеся рентгенограммами XRPD по сути такими же, как и показанные на фигурах, находятся в пределах объема соответствующего варианта осуществления. Специалист в области XRPD может сделать вывод о существенной степени идентичности рентгенограмм XRPD. Как правило, погрешность измерения угла дифракции на XRPD составляет примерно плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета, и такая степень погрешности измерения должна быть принята во внимание при рассмотрении картины порошковой рентгеновской дифракции в графических материалах и при интерпретации данных в таблицах, включенных в данный документ.

Саволитиниб имеет свойства кристаллического вещества, и здесь охарактеризованы его четыре кристаллические формы. Взаимопревращение полиморфных форм саволитиниба в зависимости от температуры и активности воды (a_w) приведено на фигуре 5, таблице 1 и схеме 3 ниже:

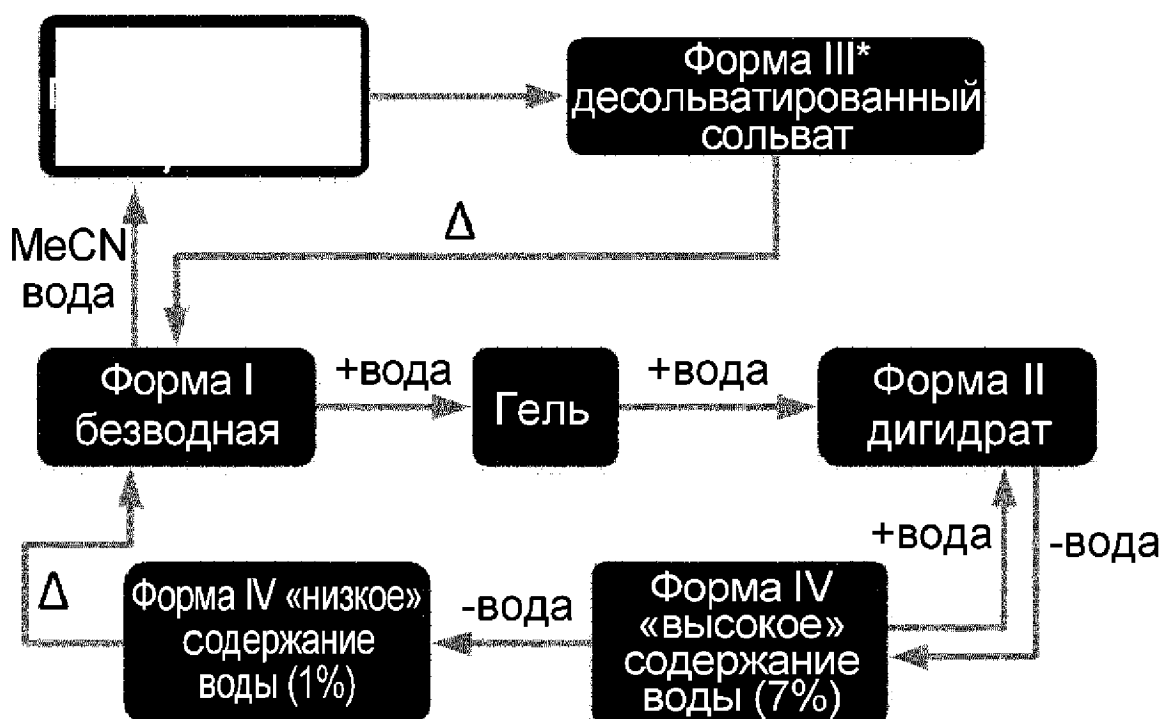


Схема 3

Таблица 1

Активность воды (a_w)	$\leq 0,7$	$0,7 - 0,8$	$\geq 0,8$
Термодинамически стабильная форма	I	IV	II

В одном варианте осуществления предоставлена кристаллическая форма - форма I - саволитиниба, порошковая дифрактограмма которой содержит характеристические пики примерно при $2\text{-}\theta = 13,6^\circ, 16,3^\circ, 18,6^\circ$ и $26,3^\circ$.

В одном варианте осуществления предоставлена кристаллическая форма - форма I - саволитиниба, порошковая дифрактограмма которой содержит характеристические пики примерно при $2\text{-}\theta = 9,5^\circ, 11,3^\circ, 13,6^\circ, 15,3^\circ, 16,3^\circ, 18,6^\circ, 19,1^\circ, 22,4^\circ, 23,0^\circ$ и $26,3^\circ$.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма - форма I - саволитиниба, порошковая дифрактограмма которой по существу такая же, как и порошковая дифрактограмма, приведенная на фигуре 1.

В одном варианте осуществления предоставлена кристаллическая форма - форма II - саволитиниба, порошковая дифрактограмма которой содержит характеристические пики примерно при $2\text{-}\theta = 9,1^\circ, 10,3^\circ, 12,4^\circ$ и $15,8^\circ$.

В одном варианте осуществления предоставлена кристаллическая форма - форма II - саволитиниба, порошковая дифрактограмма которой содержит характеристические пики примерно при $2\text{-}\theta = 3,4^\circ, 6,8^\circ, 9,1^\circ, 10,3^\circ, 12,4^\circ, 13,7^\circ, 15,0^\circ, 15,8^\circ, 18,2^\circ$ и $25,3^\circ$.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма - форма II - саволитиниба, порошковая дифрактограмма которой по существу такая же, как и порошковая дифрактограмма, приведенная на фигуре 2.

В одном варианте осуществления предоставлена кристаллическая форма - форма III - саволитиниба, порошковая дифрактограмма которой содержит характеристические пики примерно при $2\text{-}\theta = 5,3^\circ, 10,6^\circ, 16,0^\circ$ и $18,5^\circ$.

В одном варианте осуществления предоставлена кристаллическая форма - форма III - саволитиниба, порошковая дифрактограмма которой содержит характеристические пики примерно при $2\text{-}\theta = 5,3^\circ, 9,2^\circ, 10,6^\circ, 14,1^\circ, 16,0^\circ, 18,5^\circ, 20,3^\circ, 23,0^\circ, 24,2^\circ$ и $26,0^\circ$.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма - форма III - саволитиниба, порошковая дифрактограмма которой по существу такая же, как и порошковая дифрактограмма, приведенная на фигуре 3.

В одном варианте осуществления предоставлена кристаллическая форма - форма IV - саволитиниба, порошковая дифрактограмма которой содержит характеристические пики примерно при $2\text{-}\theta = 9,4^\circ, 12,4^\circ, 12,9^\circ$ и $24,4^\circ$.

В одном варианте осуществления предоставлена кристаллическая форма - форма IV - саволитиниба, порошковая дифрактограмма которой содержит характеристические пики примерно при $2\text{-}\theta = 3,5^\circ, 9,4^\circ, 12,4^\circ, 12,9^\circ, 15,6^\circ, 16,4^\circ, 17,9^\circ, 20,9^\circ, 22,7^\circ$ и $24,4^\circ$.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма - форма IV - саволитиниба, порошковая дифрактограмма которой по существу такая же, как и порошковая дифрактограмма, приведенная на фигуре 4.

В контексте значений $2\text{-}\theta$ для характеристических пиков на порошковых дифрактограммах термин «примерно» используется для обозначения приблизительно плюс или минус $0,2^\circ 2\text{-}\theta$.

В результате его действия как ингибитора киназы c-Met, саволитиниб и его кристаллические формы полезны в терапии, например, при лечении заболеваний или медицинских состояний, опосредованных, по меньшей мере частично, киназой c-Met, включая рак.

Если упоминается «рак», то он включает как нематастатический рак, так и метастатический рак, вследствие чего лечение рака предусматривает лечение как первичных опухолей, так и метастазов опухолей.

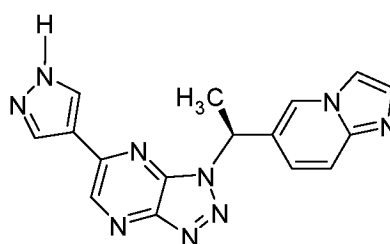
Подразумевается, что термин «терапия» имеет свое обычное значение, когда он касается заболевания, для обозначения полного или частичного ослабления одного, нескольких или всех его симптомов или устранения или купирования патологии, лежащей в его основе. Термин «терапия» также включает «профилактику», если специально не указано обратное. Термины «терапевтический» и «терапевтически» должны интерпретироваться соответствующим образом.

Подразумевается, что термин «профилактика» имеет свое обычное значения и включает первичную профилактику для предупреждения развития заболевания и

вторичную профилактику, при которой заболевание уже развилось, и пациента временно или постоянно защищают от обострения или усугубления заболевания или развития новых симптомов, ассоциированных с заболеванием.

Термин «лечение» применяют как синоним термина «терапия». Подобным образом, термин «лечить» можно рассматривать как «применение терапии», где «терапия» является такой, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления предложен метаболит саволитиниба, HMPL-504-M2, имеющий следующую структуру:



HMPL-504-M2

Саволитиниб, полученный описанными здесь способами, можно использовать для получения препаратов, таких как таблетки, для применения в качестве лекарственных средств для лечения рака. Подходящие препараты и терапевтические применения полученных таким образом лекарственных средств описаны в WO 2011/079804, содержание которой включено в данный документ ссылкой.

В одном варианте осуществления предложен фармацевтический состав, содержащий саволитиниб в форме таблетки, необязательно - в форме таблетки с покрытием.

ПРИМЕРЫ

Различные варианты осуществления проиллюстрированы нижеприведенными примерами. Ограничение данного изобретения этими примерами не предполагается.

Используемые сокращения:

CDI	карбонилдиимидазол
DCM	дихлорметан
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиамин

DMSO	диметилсульфоксид
ESI	ионизация электрораспылением
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
МСВР	масс-спектрометрия высокого разрешения
iPrOH	изопропанол
т.пл.	точка плавления
NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
ЯМР	Спектроскопия ядерного магнитного резонанса
Pd-132	дихлорбис[ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]палладия(II)
PTFE	политетрафторэтилен
Q-ToF	квадрупольная времяпролетная
THF	тетрагидрофуран

Названия IUPAC были получены с использованием Biovia[®] Draw, версия 18.1.

Данные ЯМР получали на спектрометре Bruker Ultrashield AV3 400 МГц, снабженном зондом BBFO и работающем с программным обеспечением Topspin3.5pl5.

Данные МСВР получали на масс-спектрометре высокого разрешения Waters Synapt G2-Si с ионизацией ESI (+ve), и работающем с MassLynx V4.1. Образец вводили через установку СВЭЖХ Waters Aquity H-Class, оборудованную колонкой Waters BEH C18 (100x2,1 мм, 1,7 мкм).

Данные о температуре плавления получали на дифференциальном сканирующем калориметре Mettler-Toledo, снабженном позолоченным держателем образца на 30 мкл.

Пример 1

Получение (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамин (III)

Изопропиламина гидрохлорид (379,8 г; 3,97 моль), тетрабората натрия декагидрат (31,22 г; 0,08 моль) и пиридоксальфосфат (0,7 г; 0,003 моль) растворяют в воде (2000 мл). pH доводят до pH 10, используя водный раствор NaOH. Фермент АТА-436 (5,94 г) загружают в реакционный сосуд. 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)этанон (50 г; 0,30 моль) в виде раствора в DMSO (500 мл) загружают в реакционный сосуд. Реакционную смесь нагревают до 44-54°C в течение 72 часов.

После завершения реакции смесь охлаждают и pH доводят до 12,0-12,5 водным раствором NaOH. Диатомовую землю (Celite[®]) (50 г), а затем nBuOH (625 мл) загружают в

реакционный сосуд и содержимое перемешивают в течение примерно 1 часа. Смесь отфильтровывают и промывают смесью вода-DMSO-nBuOH (160 мл - 40 мл - 300 мл). Фильтрат дополнительно разбавляют, используя nBuOH (325 мл), в сосуд загружают KCl (350 г) и содержимое перемешивают в течение минимум 40 минут. Органическую фазу отделяют и сохраняют; водный раствор снова экстрагируют дополнительным количеством nBuOH и органическую фазу сохраняют. Полученные органические фазы объединяют и концентрируют под вакуумом при нагревании (до 60°C). Смесь охлаждают, затем отфильтровывают. Фильтрат обрабатывают, используя HCl в iPrOH (100 мл; 0,54 моль). Смесь отфильтровывают и промывают с помощью nBuOH, получая (1S)-1-имидазо[1,2-a]пиридин-6-илэтанамин дигидрохлорид в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ = 9,17 (s, 1H), 9,11 (s, 3H), 8,49 (dd, J = 2,1, 0,6 Гц, 1H), 8,29 (dd, J = 9,4, 1,6 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,63 (s, 1H), 1,64 (d, J = 6,9 Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 126 МГц): δ = 138,9, 132,7, 128,6, 128,0, 123,8, 115,7, 112,4, 47,2, 19,4 ppm.

Ферменты аминотрансминазы (АТА) можно приобрести у Codexis, Inc. (<https://www.codexis-estore.com>; 200 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063, США).

1-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)этанон (II) можно получать в соответствии со способами, описанными в *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 7577 (S13-S14) и WO2011079804, или как указано ниже:

1-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)этанон

N-метокси-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (200 кг) вносили в реакционный сосуд вместе с THF (370 кг). Реакционную смесь охлаждали до 5-15°C. Раствор 3М метилмагнийбромида в метил-THF (780 кг) добавляли по каплям к реакционной смеси, при этом поддерживая температуру не выше 20°C. Полученную реакционную смесь перемешивали 8 часов при 10-20°C. Затем реакционную смесь гасили водой (10 объемов), при этом поддерживая температуру не выше 30°C, а затем перемешивали еще 2-3 часа при 10-20°C. pH реакционной смеси доводили до pH 7-8 с помощью 10% H_2SO_4 и затем смесь перемешивали еще 3-5 часов при 10-20°C. Реакционную смесь концентрировали в 19-20 раз от ее первоначального объема (температура <30°C) а затем перемешивали в течение 1-2 часов при 10-20°C перед фильтрацией. Осадок на фильтре промывали водой, а затем сушили под вакуумом (50-60°C в течение 36-48 часов), получая продукт.

N-метокси-*N*-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

Имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту (155 кг) вносили в реакционный сосуд вместе с ацетонитрилом (1100 кг). Затем добавляли CDI (263 кг) и смесь перемешивали в течение 16 часов при 10-20°C. Затем добавляли *N*-метоксиметанамина гидрохлорид (121 кг) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при 5-12°C. Реакционную смесь гасили водой (2 объема), при этом поддерживая температуру не выше 20°C. Погашенную смесь затем концентрировали в 4-5 раз от ее первоначального объема и экстрагировали, используя DCM (2 объема; 5 раз). Органический слой промывали водой (2 объема; 2 раза) перед концентрированием в 1,5-2,5 раза от первоначального объема. Затем остаток разбавляли, используя THF (2 объема), чтобы получить раствор продукта.

Имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота

6-аминопиридин-3-карбоновую кислоту (183 кг) загружали в реакционный сосуд вместе с водой (366 кг) и температуру смеси доводили до 75-80°C. По каплям добавляли 2-хлорацетальдегид (40% водный раствор; 320 кг) и смесь перемешивали при 75-80°C в течение 4 часов. Затем температуру доводили до 45-55°C и по каплям добавляли ацетон (8 объемов). Затем смесь перемешивали при 45-55°C в течение 2-3 часов перед охлаждением до -10°C и перемешивали при этой температуре в течение 18-24 часов. Затем реакционную смесь отфильтровывали и осадок на фильтре промывали ацетоном, а затем сушили в вакууме (55-60°C), получая продукт.

Пример 2Получение 5-бром-N3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]пиразин-2,3-диамина (V)

(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамина дигидрохлорид (70 г, 0,281 моль) суспендируют в DCM (263 мл), охлаждают до 10°C и обрабатывают 28%-ным водным раствором NH₃ (76 мл) и водой (259 мл). Реакционную смесь перемешивают при 20°C от 30 минут до 1 часа. Затем смеси дают отстояться, органическую фазу отделяют и сохраняют, а водную фазу 4 раза экстрагируют смесью DCM-*i*PrOH (44:1-41 мл). Полученные органические фазы объединяют и концентрируют в вакууме, получая (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамина.

NMP (89 мл), 3,5-дибромпиразин-2-амин (91,02 г, 0,3599 моль) и DIPEA (96,1 мл, 0,551 моль) добавляют к (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамина, и смесь нагревают при

120°C в течение 20-48 часов. По завершении реакции смесь охлаждают до 80°C, разбавляют дополнительным количеством NMP (89 мл) и поддерживают температуру 80°C. Затем смесь выливают в воду (888 мл, 20°C). Полученную суспензию перемешивают при 20°C в течение 2 ч, затем отфильтровывают, и осадок на фильтре промывают водой (89 мл). Осадок на фильтре сушат под вакуумом в течение 30 мин. Затем осадок на фильтре обрабатывают метанолом (222 мл) и перемешивают при 65-70°C в течение 1 часа. Смесь выдерживают при 20°C в течение 1 часа, отфильтровывают и осадок на фильтре 3 раза промывают дополнительным количеством метанола (44,4 мл). Осадок на фильтре сушат до постоянного веса в вакууме, получая 5-бром-N3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]пиазин-2,3-диамин в виде твердого вещества.

Т.пл. 192,8-206,1°C; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8,49 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 1,2, 9,3 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,89 (br d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,31 (s, 2H), 5,11 (quin, J = 6,8 Гц, 1H), 1,55 (d, J = 6,9 Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 101 МГц): δ = 143,9, 143,1, 141,8, 133,2, 128,3, 127,9, 124,2, 123,7, 121,6, 116,6, 113,2, 47,4, 21,7 ppm; HRMS (ESI/Q-ToF) масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассч. для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ON}_5$ 333,0458; Найденное значение 333,0459.

3,5-дибромпиазин-2-амин (IV) доступен в продаже.

Пример 3

Получение 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-б]пиазина (VI)

Готовят раствор нитрита натрия (11,3 г, 163,3 ммоль) в воде (90 мл) и по каплям добавляют к перемешиваемому раствору 5-бром-N3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]пиазин-2,3-диамина (45,0 г, 126 ммоль) в воде (135 мл) и уксусной кислоте (86,4 мл) при примерно 5°C. Реакционную смесь перемешивали при примерно 5°C в течение минимум 4 ч.

По завершении реакции в раствор добавляют 2-метилтетрагидрофуран (450,0 мл) и смесь перемешивают в течение 30 мин. Смеси дают отстояться 30 минут, а затем органическую фазу экстрагируют и сохраняют. Затем в водный экстракт добавляют 2-метилтетрагидрофуран (225,0 мл), и смесь перемешивают в течение 30 мин. Смеси дают отстояться 30 минут, а затем органическую фазу экстрагируют и сохраняют. Объединенные экстракты органической фазы перемешивают с диатомовой землей (Celite[®])

(9g) и 20%-ным вес/вес водным хлоридом натрия (225,0 мл). Celite® удаляют фильтрованием, фильтраты разделяют на фазы и экстракт органической фазы сохраняют. В экстракт водной фазы добавляют 2-метилтетрагидрофуран (180,0 мл) и смесь перемешивают в течение 30 мин, а затем органическую фазу экстрагируют и сохраняют. Объединенные экстракты органической фазы обрабатывают 1,0 М HCl в этилацетате (151,0 мл), поддерживая температуру ниже 25°C. Смесь перемешивают минимум 4 ч. Полученную суспензию отфильтровывают, промывая 2-метилтетрагидрофураном (360,0 мл). Осадок на фильтре сушат в вакууме при температуре окружающей среды до постоянного веса, получая 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-a]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-b]пиазина гидрохлорид в виде твердого вещества.

Т.пл. 163,9 - 169,6°C; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 9,07 - 9,04 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,07 (dd, J = 1,6, 9,5 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,64 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 2,17 (d, J = 7,1 Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 101 МГц): δ = 147,6, 146,0, 140,7, 139,0, 138,0, 132,4, 129,0, 127,2, 123,7, 115,8, 112,8, 55,0, 20,0 ppm; HRMS (ESI/Q-ToF) масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}-\text{N}_2]^+$ Рассч. для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_5$ 318,0349; Найденное значение 318,0200.

Пример 4

Получение 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (VII)

Смесь 4-бром-1-метил-1H-пиразола (108 кг, 670,8 моль), триизопропилбората (158 кг, 838,5 моль), THF (807 л) и толуола (630 л) перемешивают в атмосфере азота. Смесь перемешивают и охлаждают до температуры от -75 до -65°C перед добавлением 2,5 М н-бутиллития в гексане (411 л, 279 кг, 1026,3 моль). После перемешивания в течение 1-1,5 ч смесь обрабатывают пинаколом (113 кг, 959,2 моль) и дают нагреться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1-2 ч.

По завершении реакции медленно добавляют 15%-ную водную уксусную кислоту (примерно 432 кг) при температуре 10-20°C, чтобы довести pH смеси до 7-8. Затем смесь перемешивают в течение 15-30 мин и затем дают отстояться 15-30 мин. Водную фазу отделяют, а органическую фазу оставляют. Экстракт водной фазы обрабатывают 2-метилтетрагидрофураном (1026 кг), смесь перемешивают в течение 15-30 мин, а затем дают отстояться 15-30 мин. Органическую фазу экстрагируют, объединяют с реакционной органической фазой и концентрируют в вакууме до 3-4 объемов, поддерживая

температуру $\leq 50^{\circ}\text{C}$. Смесь охлаждают до $20-30^{\circ}\text{C}$ и отфильтровывают, промывая 2-метилтетрагидрофураном (126 кг). Затем фильтрат обрабатывают гептаном (1026 кг) и полученную смесь концентрируют в вакууме до 3-4 объемов, поддерживая температуру $\leq 50^{\circ}\text{C}$. Концентрированную смесь охлаждают до $20-30^{\circ}\text{C}$ и затем обрабатывают гептаном (1026 кг). Полученную смесь концентрируют под вакуумом до 2-3 объемов, поддерживая температуру $\leq 50^{\circ}\text{C}$. Полученную концентрированную смесь охлаждают до $-15-(-5)^{\circ}\text{C}$ и перемешивают при $-15-(-5)^{\circ}\text{C}$ в течение 1-2 ч. Затем смесь отфильтровывают и осадок на фильтре промывают предварительно охлажденным (до $-15-(-5)^{\circ}\text{C}$) гептаном (216 кг). Отфильтрованный осадок сушат при $35-45^{\circ}\text{C}$ в вакууме, получая 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 7,88$ (s, 1H), 7,53 – 7,60 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,23 (s, 12H);

^{13}C ЯМР (DMSO-d_6 , 126 МГц): $\delta = 144,5$, 137,5, 105,8, 82,8, 38,1, 24,6 ppm.

4-Бром-1-метил-1H-пиразол доступен в продаже.

Пример 5

Получение неочищенного 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-a]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-b]пиразина (Ia)

При положительном давлении азота смесь 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-a]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-b]пиразина гидрохлорида (35 г, 85,5 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (23,8 г, 111 ммоль), карбоната калия (29,6 г, 214 ммоль), воды (263 мл) и бутан-2-ола (438 мл) перемешивают в течение 5 мин. Затем смесь нагревают до 30°C и обрабатывают катализатором Pd-132 (0,61 г, 0,86 ммоль). Затем смесь перемешивают при 65°C в течение 2 ч.

После этого полученную двухфазную смесь охлаждают до 55°C и перемешивают с L-цистеином (7,77 г, 64,1 ммоль), затем перемешивают при 65°C в течение 6 ч. Затем перемешивание прекращают и дают смеси отстояться. Водную фазу удаляют, а органическую фазу обрабатывают 14%-ным раствором хлорида натрия (35,0 мл). Полученную смесь перемешивают при 65°C в течение 30 мин, затем перемешивание прекращают и смеси дают отстояться. Водную фазу удаляют, а органическую фазу оставляют.

Органическую фазу разбавляют анизолом (140 мл) и перемешивают при 65°C. Смесь фильтруют. Фильтрат обрабатывают водой (35 мл) и полученную смесь перемешивают при 65°C в течение 30 мин. Затем перемешивание прекращают и дают смеси отстояться. Водную фазу удаляют, а органическую фазу подвергают азеотропной сушке перегонкой при атмосферном давлении. Смесь концентрируют до примерно 8 относительных объемов. Температуру доводят до 90°C и добавляют дополнительное количество анизола (278 мл). Затем смесь перемешивают и подвергают азеотропной сушке перегонкой, при этом смесь концентрируют примерно до 10 относительных объемов. Смесь доводят до 85°C и вносят кристаллы затравки 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-б]пиразина (0,07 г, 0,2 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч, затем охлаждают до 0°C, перемешивая в течение 8 ч. Смесь перемешивают еще 2 ч при 0°C, затем смесь отфильтровывают. Осадок на фильтре дважды промывают предварительно охлажденным (<5°C) бутан-2-олом (35 мл), а затем сушат в вакууме при 40°C, получая неочищенный 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-б]пиразин в виде твердого вещества бежевого/красного цвета.

Пример 6

Получение 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-б]пиразина (I)

Смесь неочищенного 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-б]пиразина (108 г, 0,31 моль), активированного угля (10,7 г), этанола (2850 мл) и воды (150 мл) перемешивают при температуре не ниже 76°C в течение 2 ч. Активированный уголь отфильтровывают при >70°C, промывая этанолом (229 мл) и водой (11,8 мл).

Полученный фильтрат затем перемешивают при 75°C до полного растворения твердого вещества. Полученный раствор охлаждают до 62°C со скоростью 0,1°C/мин. В раствор загружают затравку 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-б]пиразина (5,36 г, 0,02 моль).

Мельница мокрого типа ИКА[®] † (или механически сопоставимое устройство) собирают в компоновке 6F + 2P и настраивают на окружную скорость 23 м/с с обогревом рубашки мокрой мельницы, обеспечивающим 65°C в мокрой мельнице до начала перемалывания.

Полученную смесь пропускают через мокрую мельницу в течение 75-80 теоретических проходов, а затем перемешивают при 62°C в течение 6 ч. Затем смесь охлаждают до 0°C со скоростью 0,1°C/мин и затем перемешивают 2 ч при 0°C. Смесь затем нагревают до 65°C со скоростью 0,35°C/мин, а затем перемешивают в течение 30 мин при 65°C. Затем смесь охлаждают до 0°C со скоростью 0,14°C/мин, а затем перемешивают в течение 3 ч при 0°C. Затем смесь нагревают до 65°C со скоростью 0,35°C/мин, а затем перемешивают в течение 30 мин при 65°C. Затем смесь охлаждают до 0°C со скоростью 0,14°C/мин, а затем перемешивают в течение 3 ч при 0°C.

Мельница мокрого типа в компоновке 6F+2P, настроенную на окружную скорость 20,5 м/с с охлаждением рубашки мокрой мельницы, обеспечивающим 0°C в мокрой мельнице до начала перемалывания.

Смесь пропускают через мокрую мельницу в течение 80-90 теоретических проходов при 0°C. Затем смесь нагревают до 65°C со скоростью 0,35°C/мин, а затем перемешивают в течение 30 минут при 65°C. Затем смесь охлаждают до 0°C со скоростью 0,14°C/мин, а затем перемешивают в течение 3 ч при 0°C. Затем смесь нагревают до 65°C со скоростью 0,35°C/мин, а затем перемешивают в течение 30 минут при 65°C. Затем смесь охлаждают до 0°C со скоростью 0,14°C/мин, а затем перемешивают в течение 3-5 часов при 0°C.

Затем смесь отфильтровывают и сырой осадок промывают предварительно охлажденным (<5°C) этанолом (214 мл). Осадок сушат до постоянного веса в вакуумной печи при 45-55°C, получая 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-a]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-b]пиразин в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Комки материала удаляют с помощью сита на 2 мм.

Т.пл. 205,9 – 208,8°C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9,19 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 1,7, 9,4 Гц, 1H), 6,45 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,22 (d, J = 7,1 Гц, 3H); ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц): δ = 147,9, 147,2, 143,9, 141,9, 138,5, 137,4, 133,7, 131,6, 125,4, 124,3, 123,9, 119,4, 117,1, 113,8, 55,5,

40,1, 39,1, 19,6 ppm; HRMS (ESI/Q-ToF) масса/заряд: $[M+H-N_2]^+$ Рассч. для $C_{17}H_{16}N_7$ 318,1462; Найденное значение 318,1486.

[†] IKA[®] England Limited, Pure Offices, Suite 1 Fountain House, John Smith Drive, Oxford Business Park, Oxford, OX4 2JY, Англия

Охарактеризация кристаллических форм саволитиниба

Саволитиниб имеет свойства кристаллического вещества, и здесь охарактеризованы его четыре кристаллические формы (формы I-IV).

Материал **формы I** был получен в соответствии со способами, описанными в примере 6 выше.

Формы II - IV получали, как описано ниже, с использованием одного или нескольких из следующих способов:

Циклическое изменение температуры

Суспензию 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-б]пиразина подвергали от восьми до двенадцати циклов по следующей температурной программе с использованием станции кристаллизации Clarity (можно приобрести на www.electrothermal.com):

- Нагрев от 20°C до 60-80°C со скоростью 1°C/мин
- Охлаждение до 20°C со скоростью 1°C/мин
- Скорость мешалки – 600 об/мин

Обработка ультразвуком

В выбранный растворитель вносили достаточное количество 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-б]пиразина до появления нерастворимого избытка твердого вещества. Затем суспензию встряхивали при температуре окружающей среды в течение ночи и отфильтровывали через шприцевой фильтр из PTFE с размером пор 0,2 мкм. Фильтрат обрабатывали ультразвуком с интенсивностью 70%, используя ультразвуковой гомогенизатор Cole-Parmer[®] 130 Вт (можно приобрести на www.coleparmer.com) с импульсной программой. Если твердые вещества не осаждались при температуре окружающей среды, то образец выстаивали при

4°C в течение 18 часов. Если осадка по-прежнему не было, то образцы подвергали медленному или быстрому испарению в зависимости от температуры кипения используемого растворителя. При использовании растворителей, в которых соединение растворялось недостаточно, готовили суспензии или пасты, которые обрабатывали ультразвуком с использованием того же способа. Все извлеченные твердые частицы проанализировали с помощью XRPD.

Быстрое осаждение

Растворы 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-*b*]пиразина готовили в различных растворителях и отфильтровывали через фильтр из PTFE с размером пор 0,2 мкм. Аликвоты (от 400 до 1000 мкл) приготовленных насыщенных растворов добавляли в соответствующий антирастворитель (10 объемов) при температуре окружающей среды. Эксперименты, в которых твердые частицы выпадали сразу, немедленно отфильтровывали и сушили на воздухе перед анализом. Эксперименты, в которых осадок не выпадал, хранили при 4°C в течение 2 дней.

Эксперименты с суспензией

В выбранный растворитель вносили достаточное количество 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-*b*]пиразина до появления нерастворимого твердого вещества при заданной температуре (5 или 50°C). Ампулу герметично укупоривали и суспензию выдерживали при выбранной температуре и перемешивали с помощью магнитной мешалки в течение 6-9 дней. Твердые вещества выделяли фильтрованием/центрифугированием и сушили на воздухе перед XRPD анализом.

Медленное охлаждение

В выбранный растворитель вносили достаточное количество 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-*b*]пиразина до появления нерастворимого твердого вещества при температуре на 3°C ниже точки кипения растворителя. Теплую суспензию фильтровали через предварительно нагретый (50°C) шприцевой фильтр из PTFE с размером пор 0,2 мкм в предварительно нагретую (до температуры на 3°C ниже точки кипения растворителя) ампулу для ВЭЖХ на станции Clarity (можно приобрести на www.electrothermal.com). Растворы охлаждали со скоростью

0,1°C/мин до конечной температуры -10°C. Эксперименты, в которых выпадал осадок, твердые частицы немедленно отфильтровывали и сушили на воздухе перед анализом.

Быстрое испарение

Раствор 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-*b*]пиразина готовили в каждом из растворителей и отфильтровывали через фильтр из PTFE с размером пор 0,2 мкм. Отфильтрованный раствор упаривали в вытяжном шкафу при температуре окружающей среды в ампуле, закрытой крышкой, в потоке азота. Полученные твердые частицы анализировали с помощью XRPD.

Материал **формы II** был получен в экспериментах с использованием способов циклического изменения температуры и обработки ультразвуком в тетрагидрофуране:воде (67:33% об./об.) и быстрого осаждения из 1,2-пропандиола с использованием воды в качестве антирастворителя. Во всех случаях было необходимо сильно сокращать сушку извлеченного твердого вещества, чтобы избежать превращения в форму IV.

Материал **формы III** был получен при использовании экспериментальных методик циклического изменения температуры, высокотемпературного и низкотемпературного суспендирования, медленного охлаждения и обработки ультразвуком в смеси растворителей ацетонитрил:вода (87:13% об./об.).

Материал **формы IV** был извлечен в экспериментах с медленным испарением и высокотемпературным и низкотемпературным суспендированием в тетрагидрофуране:воде (67:33% об./об.); при циклическом изменении температуры и обработке ультразвуком в присутствии воды; или при сублимационной сушке или быстром испарении из диоксана:воды (18% об./об.).

Кривые XRPD получали на дифрактометре Panalytical Xpert Pro, оборудованном рентгеновской трубкой Cu и детекторной системой Pixcel. Изотермические образцы анализировали в режиме пропускания и помещали между пленками полиэтилена низкой плотности. Использовали программу XRPD по умолчанию (диапазон 3-40° 2θ, размер шага 0,013°, время счета 99 с, время анализа ~22 мин).

Данные XRPD для каждой из форм I-IV представлены в таблице 2 ниже.

Таблица 2

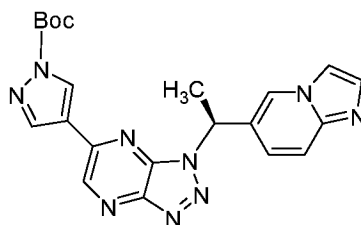
Положения пиков формы I (2Θ (°))	Положения пиков формы II (2Θ (°))	Положения пиков формы III (2Θ (°))	Положения пиков формы IV (2Θ (°))
7,645	3,386	5,276	3,522
9,503	6,830	9,191	7,113
11,281	9,059	10,627	9,428
13,643	10,282	14,105	12,385
15,336	12,379	15,996	12,872
16,344	13,743	18,499	15,609
18,624	14,985	19,266	16,422
19,076	15,765	20,277	17,927
20,744	17,215	20,985	18,644
21,118	18,229	21,408	20,912
21,683	19,186	22,980	21,602
21,864	20,513	24,212	21,837
22,401	20,501	25,411	22,726
22,978	21,006	25,970	24,400
23,806	21,728	26,505	25,967
23,964	21,538	27,620	27,917
24,484	22,208	28,659	28,878
25,456	22,733	30,127	32,684
25,735	23,788	31,625	
26,304	24,203	34,350	
27,236	24,538		
27,639	25,274		
28,159	25,742		
28,779	26,689		
29,502	27,228		
30,169	27,316		
30,378	28,022		
30,656	29,333		

30,989	29,716		
31,184	30,557		
31,559	31,784		
31,598	32,316		
32,276	33,266		
32,557	34,364		
33,340			
33,843			
34,544			
34,999			
35,521			
35,703			
36,040			
36,920			
37,777			
38,050			
38,218			
38,723			
38,957			

Приготовление HMPL-504-M2

Стадия А

Получение (S)-трет-бутил-4-(1-(1-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)этил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5- b]пирозин-6-ил)-1H-пирозол-1-карбоксилата (Вос-HMPL-504-M2)



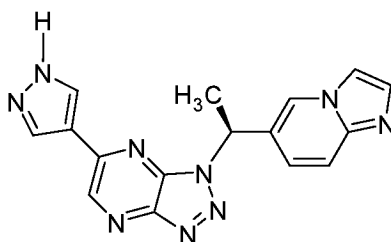
Вос-HMPL-504-M2

В трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, регулятором температуры и барботером азота, вносили 50,0 г неочищенного 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5- b]пирозина (VI) (анализ

эффективности 70%, 0,15 моль), 67,2 г (0,23 моль, 1,5 экв.) 1-Вос-4-бром-1*H*-пиразолбората сложного эфира, 47,7 г Na₂CO₃ (0,45 моль, 3 экв.), 500 мл диоксана и 50 мл воды. Под слой раствора барботировали газообразный азот для замены воздуха в течение 15 мин, затем вносили 7,7 г PdCl₂ (dppf) (0,07 экв.) и весь процесс проводили в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до слабого кипения с обратным холодильником (от 90 до 95°C) и выдерживали при этой температуре более 4 часов, пока ЖХ-МС (или ВЭЖХ) не показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до 50°C и отфильтровывали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли DCM (800 мл), органическую фазу отделяли и промывали водой (200 мл ×3). Органическую фазу концентрировали до 200 мл и затем использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия В

Получение (S)-1-(1-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)этил)-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиразина (HMPL-504-M2)



HMPL-504-M2

К остатку, полученному на стадии А выше, добавляли 200 мл дихлорметана, а затем раствор концентрированной HCl (50 мл). Раствор перемешивали в течение 4 ч под контролем ЖХ-МС. После завершения реакции растворитель удаляли. К остатку добавляли разбавленный раствор NaOH до получения конечного pH 7~8. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая 18 г твердого вещества светло-желтого цвета с хиральной чистотой 100% ee. Химическая чистота продукта составляла 99,03% (ВЭЖХ, при 254 нм). Суммарный выход для стадии кросс-сочетания Сузуки и стадии снятия защиты составил 38%.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 13,43 (br, s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 11,3 Гц, 2H), 7,35 (dd, *J* = 9,4, 1,5 Гц, 1H), 6,39 (q, *J* = 7,0 Гц, 1H), 2,15 (d, *J* = 7,1 Гц, 4H).

^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6 , 100 МГц): δ 148,77, 147,56, 144,28, 142,64, 138,91, 137,78, 134,15, 129,98, 125,92, 124,69, 124,33, 119,26, 117,52, 114,17, 55,87, 19,98.

LC-MS: Рассч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_9$ (M + H) 332,33, найденное значение 332,30.

Приготовление таблеток саволитиниба с пленочной оболочкой

Примерный состав таблетки саволитиниба с пленочной оболочкой приведен в таблице 3 ниже.

Таблица 3

Компоненты	Количество масс.% таблетки с покрытием
Ядро таблетки	
Саволитиниб	30-45
Маннит	20-40
Микрокристаллическая целлюлоза	20-40
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	3-6
Магния стеарат	0,5-2,5
Масса ядра таблетки	95-98
Оболочка таблетки	
Гидроксипропилметилцеллюлоза	3
Диоксид титана	1
Полиэтиленгликоль 400	0,6
Оксид железа, желтый	0,1
Оксид железа, красный	0,0004
Оксид железа, черный	0,0004
Вода, очищенная	qs
Номинальная масса таблетки с покрытием	100

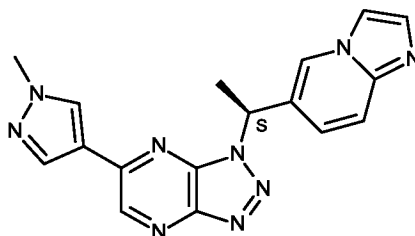
Таблетки саволитиниба с пленочной оболочкой производили с использованием методов смешивания, сухого гранулирования, прессования и нанесения пленочного покрытия,

известных специалистам в данной области. Способ производства включает в себя следующие стадии:

1. В подходящий диффузионный смеситель добавляют следующие ингредиенты: саволитиниб, маннит, микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения. Затем ингредиенты перемешивают.
2. К порошкам добавляют внутригранульный стеарат магния и перемешивают перед прессованием на валках.
3. Ленты получают путем прессования на валках смазываемой смеси. Затем ленты измельчают в гранулы, пропуская ленты через подходящую мельницу.
4. Гранулы смешивают с внегранулярным стеаратом магния, используя подходящий диффузионный смеситель.
5. Смазанные гранулы прессуют в ядра таблеток с помощью подходящего таблеточного пресса.
6. Готовят суспензию для пленочного покрытия, и ядра таблеток покрывают желтым пленочным покрытием, которое наносят на ядра таблеток, используя обычный способ нанесения пленочного покрытия.
7. Готовые таблетки, покрытые оболочкой, упаковывают в соответствующую насыпную или первичную упаковку.

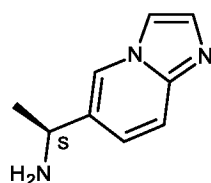
Формула изобретения

1. Способ получения саволинитиба (I)



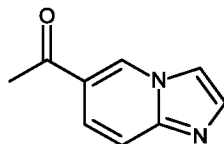
(I),

включающий получение (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамина (III)



(III)

или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии (i) ферментативного асимметричного преобразования 1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанола (II)



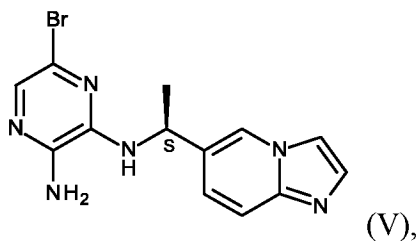
(II)

в присутствии фермента, кофактора фермента и источника амина; и (ii) выделения (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамина (III) или его фармацевтически приемлемой соли.

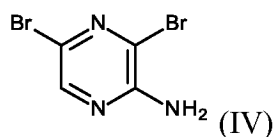
2. Способ согласно п. 1, где на стадии (i) фермент представляет собой АТА-436, а источник амина представляет собой изопропиламина гидрохлорид.

3. Способ согласно п. 1 или п. 2, где стадию (i) проводят при 44-54°C.

4. Способ получения саволинитиба (I) согласно п. 1, где способ дополнительно включает получение 5-бром-N3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]пиразин-2,3-диамина (V)



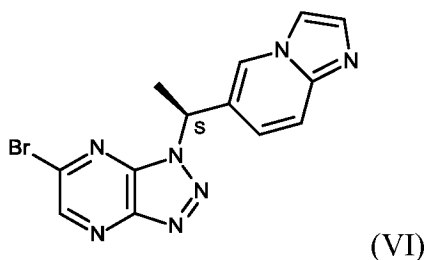
включающий стадии (iii) нейтрализации фармацевтически приемлемой соли (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамина (III) нейтрализующим реагентом; с последующим (iv) взаимодействием (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамина (III) с 3,5-дибромпиразин-2-амином (IV)



в присутствии органического основания; и выделение 5-бром-N3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]пиразин-2,3-диамина (V).

5. Способ согласно п. 4, где стадию (iv) проводят в подходящем растворителе, выбранном из изоамилового спирта и N-метил-2-пирролидона, а органическое основание представляет собой N,N-диизопропилэтиламин.

6. Способ получения саволинитиба (I) согласно п. 1, где способ дополнительно включает получение 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-b]пиразина (VI)

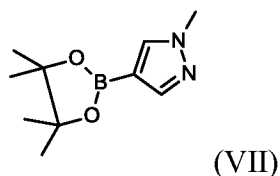


или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии (v) циклизации 5-бром-N3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]пиразин-2,3-диамина (V) в присутствии нитрита натрия в кислых условиях в водной системе; и (vi) выделение 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-b]пиразина (VI) или его фармацевтически приемлемой соли,

7. Способ согласно п. 6, где на стадии (v) кислотные условия включают проведение реакции в смеси уксусной кислоты и воды.

8. Способ согласно п. 6 или п. 7, где на стадии (vi) 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-б]пиазин (VI) выделяют в виде гидрохлоридной соли из этилацетата и где стадию (vi) проводят при температуре ниже 25°C.

9. Способ получения саволинитиба (I) согласно п. 1, где способ дополнительно включает стадии (vii) реакции 5-бром-3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]триазоло[4,5-б]пиазина (VI) или его фармацевтически приемлемой соли с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразолом (VII)



в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания;

(viii) обработки неочищенного 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-б]пиазина поглотителем палладия;

(ix) выделение неочищенного 3-[(1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтил]-5-(1-метилпиразол-4-ил)триазоло[4,5-б]пиазина после азеотропной перегонки; и

(x) выделения саволинитиба (I).

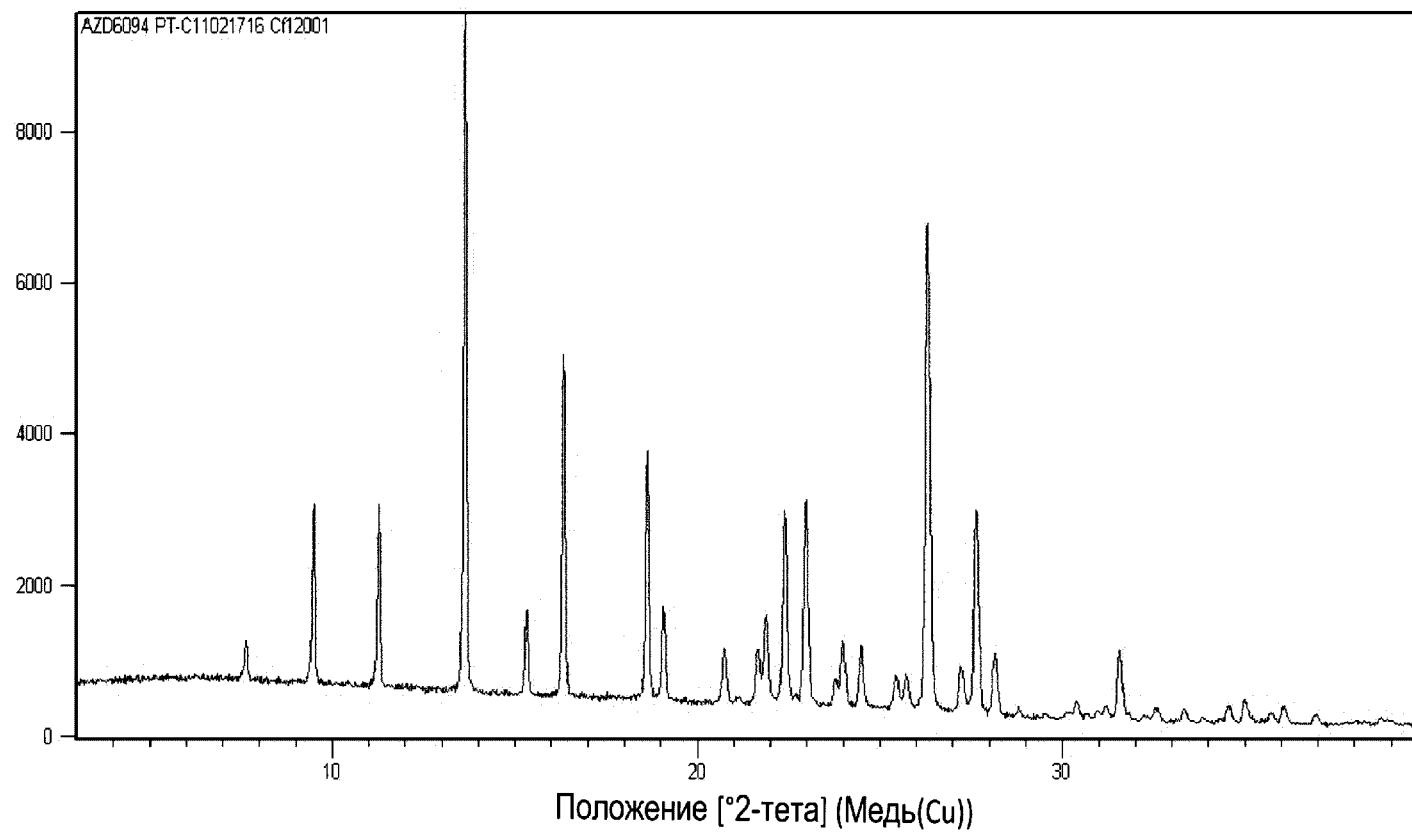
10. Способ согласно п. 9, где на стадии (vii) палладиевый катализатор представляет собой $\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ (Pd-132; дихлорбис[ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]палладий(II)), а подходящее основание представляет собой K_2CO_3 .

11. Способ согласно п. 9, где на стадии (viii) поглотителем палладия является L-цистеин.

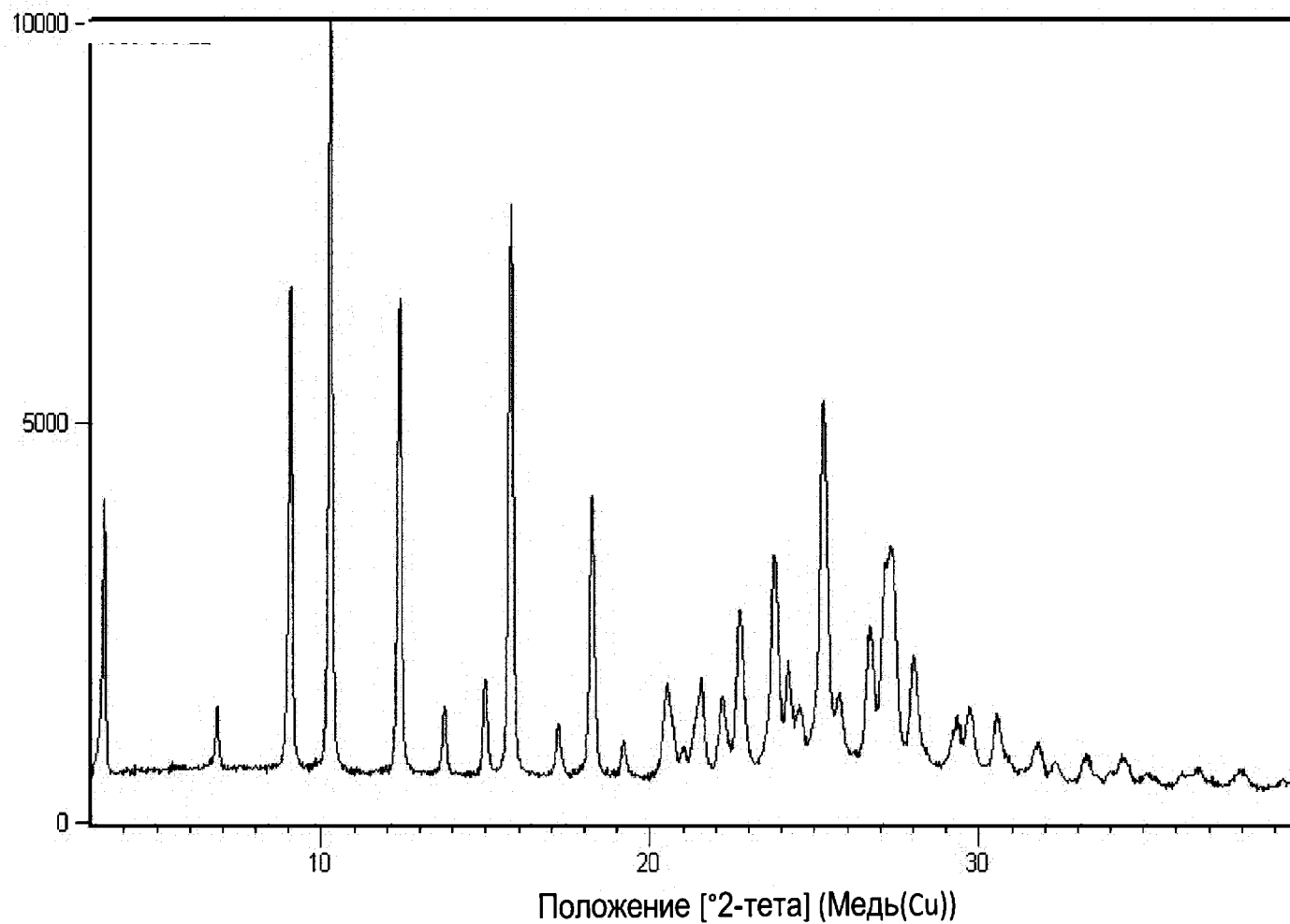
12. Способ согласно п. 9, где на стадии (ix) проводят азеотропную перегонку с использованием анизола.

13. Способ согласно п. 9, где на стадии (х) саволитиниб (I) выделяют из смеси этанол:вода в объемном соотношении 95:5% в присутствии активированного угля.
14. Соединение (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамин или его фармацевтически приемлемая соль.
15. Соединение согласно п. 14, которое представляет собой (1S)-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илэтанамин дигидрохлорид.

Интенсивность
(события)



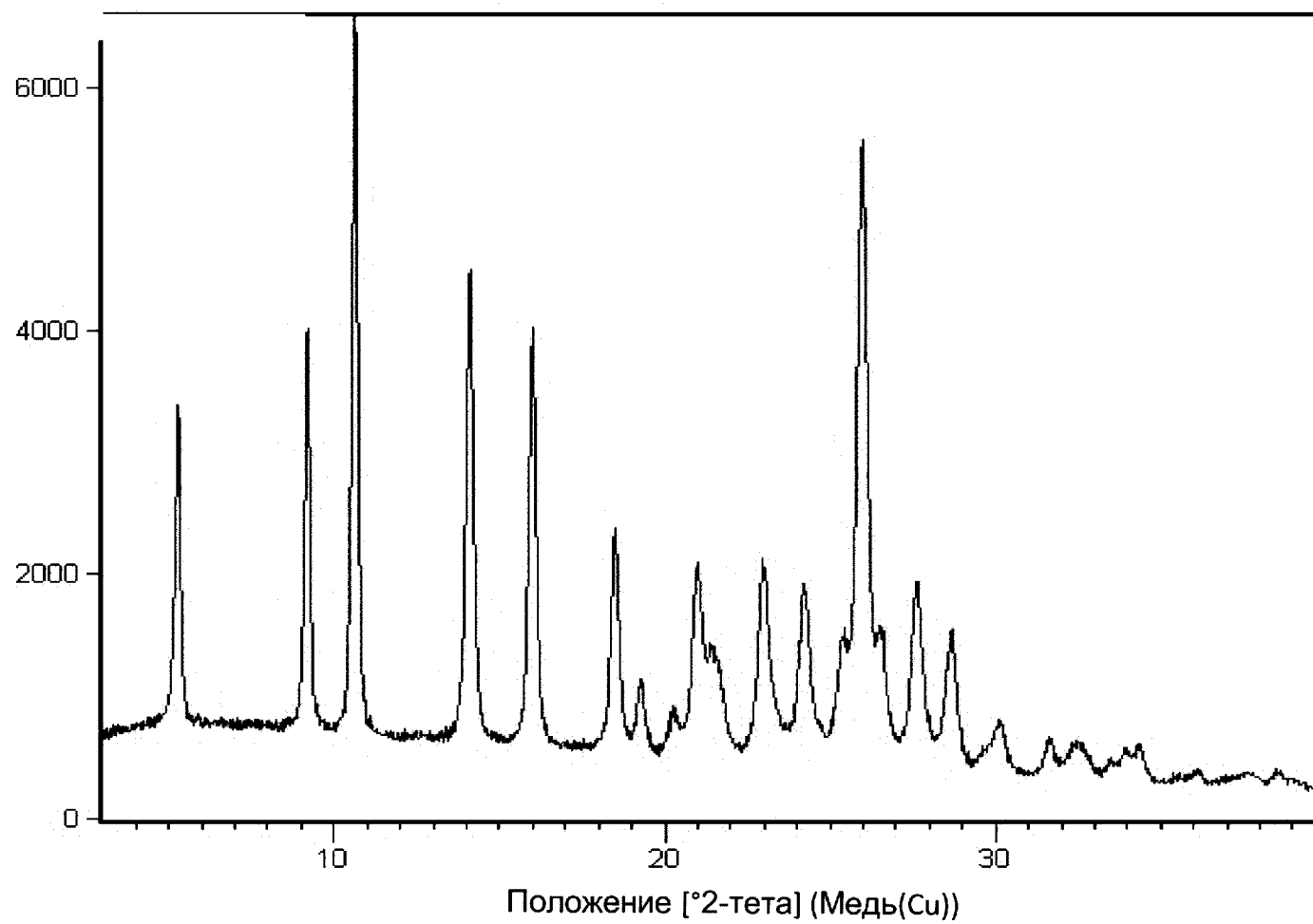
Интенсивность
(события)



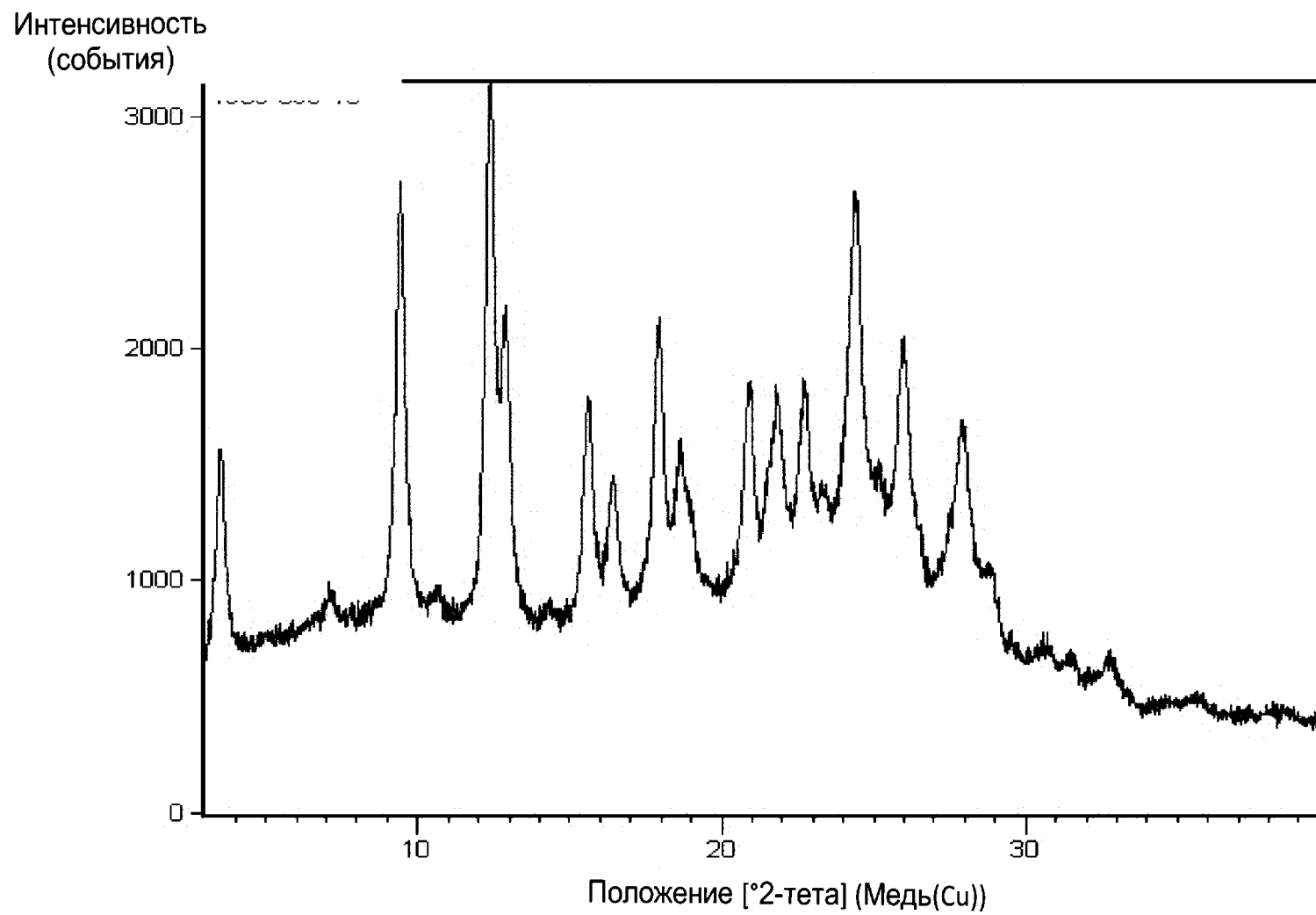
Положение [$^{\circ}$ 2-тета] (Медь(Cu))

ФИГ. 2

Интенсивность
(события)



ФИГ. 3



ФИГ. 5

