

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 040475

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.06.08

(21) Номер заявки
201992308

(22) Дата подачи заявки
2018.03.29

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 6-(ЦИКЛОПРОПАНАМИДО)-4-((2-МЕТОКСИ-3-(1-МЕТИЛ-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ФЕНИЛ)АМИНО)-3-(МЕТИЛ-d3)ПИРИДАЗИН-3-КАРБОКСАМИДА

(31) 62/478,789

(32) 2017.03.30

(33) US

(43) 2020.02.29

(86) PCT/US2018/025100

(87) WO 2018/183649 2018.10.04

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

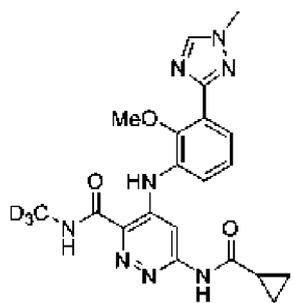
(72) Изобретатель:
Чэнь Ке, Дирберг Йорг, Линь Дун,
Думмельдингер Майкл, Инанкур

Бахар, Колотучин Сергей М., Ли
Цзюнь, Роджерс Аманда Дж., Россо
Виктор В., Симмонс Эрик М.,
Сумейллант Максим С.Д., Трейтлер
Дэниэл С., Ван Цзяцзи, Чжэн Бинь,
Смит Майкл Дж., Стротман Нил А.,
Тимонко Стивен, Бенкович Тмас (US)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Глухарёва А.О. (RU)

(56) US-B2-9505748

(57) Изобретение относится к улучшенному способу синтеза 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид формулы



(I)

Соединение I в настоящее время проходит клинические испытания для лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, таких как псориаз.

B1

040475

040475 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

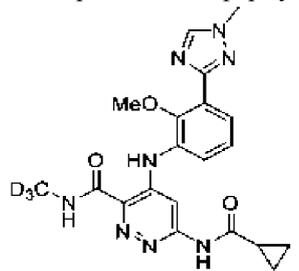
Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/478789, поданной 30 марта 2017 г., описание которой во всей своей полноте включено в настоящий документ посредством отсылки.

Область техники настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится, в общем, к способу получения 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида или ингибитора Тук2, проходящего в настоящее время клинические испытания для лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, таких как псориаз, а также к новым промежуточным веществам, используемым в данном способе.

Уровень техники настоящего изобретения

Раскрыт способ получения 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида формулы I

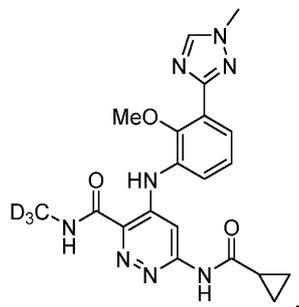


(I)

Соединение I, композиции, содержащие соединение I, и способы применения соединения I раскрыты в патенте США № 9505748 B2, который принадлежит патентообладателю по настоящей заявке и во всей своей полноте включен в настоящий документ посредством ссылки.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

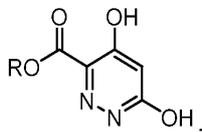
Согласно первому аспекту настоящее изобретение предлагает способ получения соединения I формулы



(I)

включающий следующие стадии:

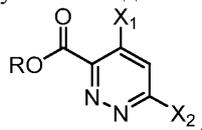
а) реакция соединения 1a формулы



Соединение 1a

где R представляет собой C₁-C₆-алкил;

с активирующими реагентами для получения соединения 2a формулы

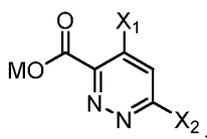


Соединение 2a

где X₁ и X₂ независимо представляют собой галогенид или сульфонат; и R является таким, как определено выше,

б) последующая реакция соединения 2a с водным раствором основания для получения соединения 3a формулы

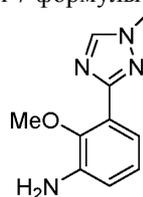
040475



Соединение 3a

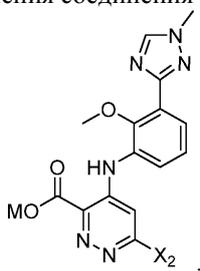
где М представляет собой Н, Li, Na, К, Cs, Са, Mg или Zn, и X₁ и X₂ являются такими, как определено выше,

с) реакция соединения 3a с соединением 7 формулы



Соединение 7

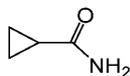
в подходящем растворителе для получения соединения 8a формулы



Соединение 8a

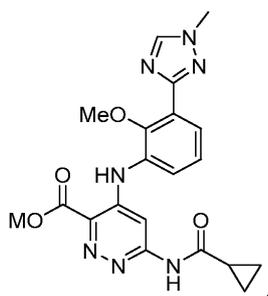
где М и X₂ являются такими, как определено выше,

d) реакция соединения 8a с соединением 10 формулы



Соединение 10

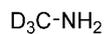
в присутствии подходящего катализатора на основе переходного металла, лиганда, одного или нескольких оснований и одного или нескольких подходящих растворителей для получения соединения 9a формулы



Соединение 9a

где М является таким, как определено выше,

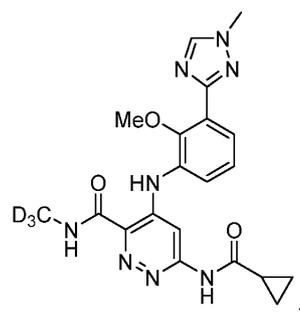
e) реакция соединения 9a с соединением 13 или свободным основанием или его солью формулы



Соединение 13

в присутствии одного или нескольких подходящих активаторов и одного или нескольких подходящих растворителей для получения соединения I.

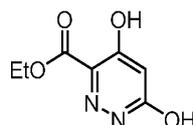
Согласно второму аспекту настоящее изобретение предлагает способ получения соединения I формулы



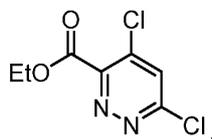
(I)

включающий следующие стадии:

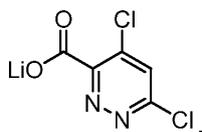
а) реакция соединения 1 формулы



Соединение 1

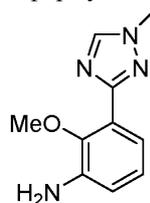
с POCl_3 для получения соединения 2 формулы

Соединение 2

б) последующая реакция соединения 2 с LiBr и DiPEA в воде и ацетонитриле для получения соединения 3 формулы

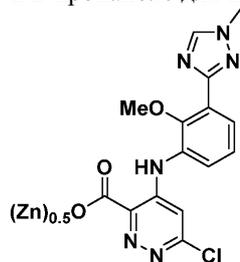
Соединение 3

с) реакция соединения 3 с соединением 7 формулы



Соединение 7

в присутствии ацетата цинка в воде и 2-пропаноле для получения соединения 8 формулы

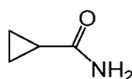


Соединение 8

или его гидрата или сольвата;

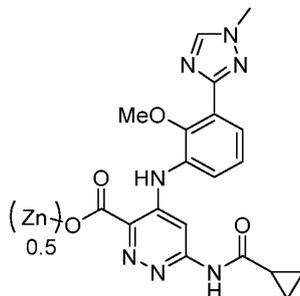
д) реакция соединения 8 с соединением 10 формулы

040475



Соединение 10

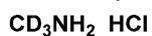
в катализируемой палладием реакции сочетания C-N в присутствии фосфинового лиганда и основания с применением системы двух оснований, состоящей из карбоната калия и DBU для получения соединения 9 формулы



Соединение 9

или его гидрата или сольвата;

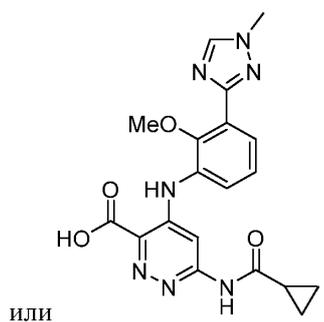
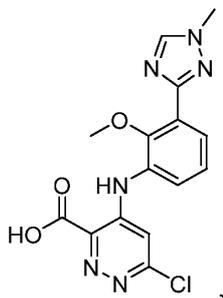
е) реакция соединения 9 с EDC или другими связующими агентами и соединением 13 формулы



Соединение 13

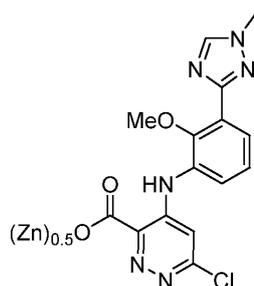
для получения соединения I, которое может быть далее очищено посредством кристаллизации из NMP/РА.

Согласно третьему аспекту настоящее изобретение предлагает соединение, выбранное из следующих:



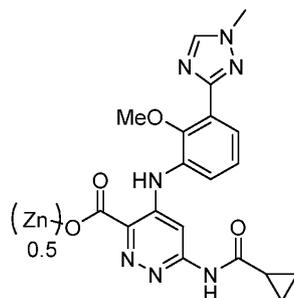
или его соль или гидрат.

Согласно четвертому аспекту настоящее изобретение предлагает соединение, которое представляет собой



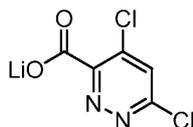
или его гидрат.

Согласно пятому аспекту настоящее изобретение предлагает соединение, которое представляет собой



или его гидрат.

Согласно шестому аспекту настоящее изобретение предлагает соединение формулы



• x H₂O

Согласно седьмому аспекту реакция соединения 3а с соединением 7 в подходящем растворителе на стадии с) происходит в присутствии кислоты, основания или солей металлов.

Согласно восьмому аспекту реакция соединения 1 с POCl₃ на стадии а) происходит в присутствии аминного основания.

Способы согласно настоящему изобретению имеют несколько важных преимуществ по сравнению с предшествующими способами синтеза соединения I. В частности, вследствие короткой последовательности химических стадий, высоких выходов и улучшения способа значительно улучшаются производительность, продолжительность цикла и общий выход. Кроме того, способ устойчиво обеспечивает соединение I высокого качества для применения в качестве активного фармацевтического ингредиента.

Для превращения соединения 8а в соединение 9а способы согласно первому и второму аспектам осуществляют в присутствии палладиевого катализатора.

Предпочтительные палладиевые катализаторы включают, но не ограничены этим, Pd(OAc)₂, PdCl₂(MeCN)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(dba)₂, [(Allyl)PdCl]₂, [(Crotyl)PdCl]₂.

Способы согласно первому и второму аспектам также осуществляют в присутствии лиганда. Предпочтительные лиганды включают, но не ограничены этим, фосфиновые лиганды, такие как SL-J009-1, SL-J009-2, SL-J002-1, SL-J002-2, DPEphos, Xantphos, DPPF, DCyPF, BINAP или их производные.

Способы согласно первому и второму аспектам также осуществляют в присутствии основания. Предпочтительные основания включают, но не ограничены этим, K₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, DBU, DBN, TMG или их комбинации, в частности DBU/K₂CO₃.

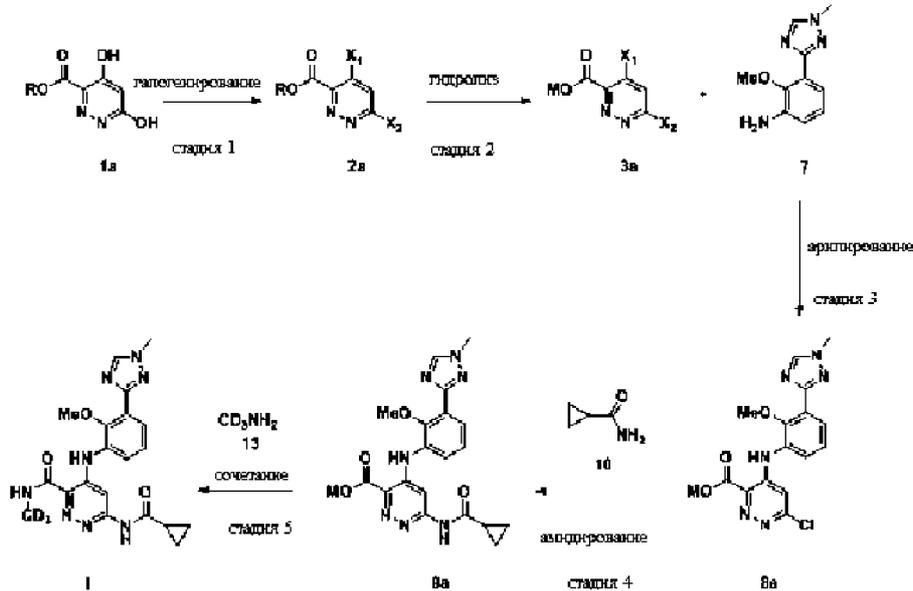
Подробное раскрытие настоящего изобретения

Следующие схемы иллюстрируют улучшенные стадии синтеза согласно настоящему изобретению. Указанные схемы являются иллюстративными и не означают ограничения возможных технологий, которые специалист в данной области техники может использовать для получения соединений, описанных в настоящем документе.

Как представлено ниже на схеме 1, описано общее получение соединения I. Соединение 1а реагирует с активирующим реагентом, образуя 4,6-диактивированное пиридазиновое соединение 2а. В присутствии основания происходит гидролиз сложного эфира с образованием соединения 3а в форме карбоновой кислоты или соответствующей соли. Соединение 3а может быть селективно замещено в положении С4 соединением 7 посредством контакта с соответствующей кислотой, основанием или солью металла или в нейтральной среде при отсутствии любых добавок с образованием соединения 8а. Соединение 8а может

быть выделено в своей свободной форме или необязательно в форме соли с соответствующим основанием. В присутствии металла, соответствующего лиганда и основания соединение 8а претерпевает процесс сочетания с соединением 10, образуя соединение 9а. Наконец, сочетание соединения 9а с соединением 13 происходит в присутствии активирующего реагента и необязательного основания с образованием соединения I.

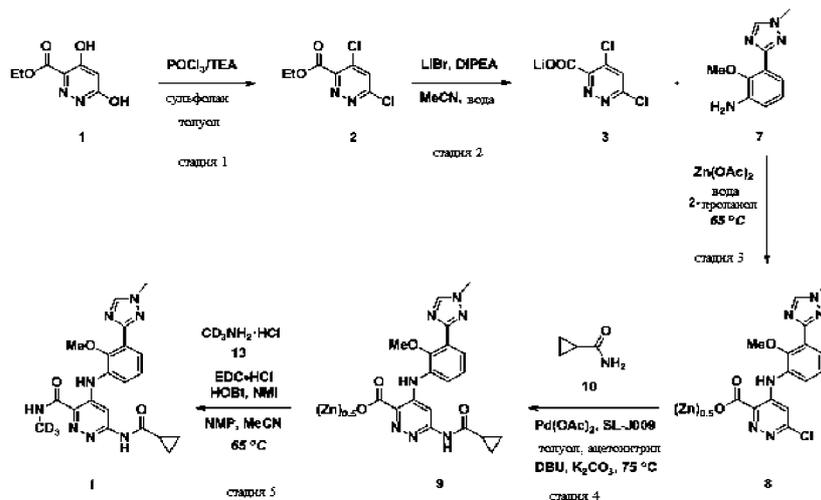
Схема 1



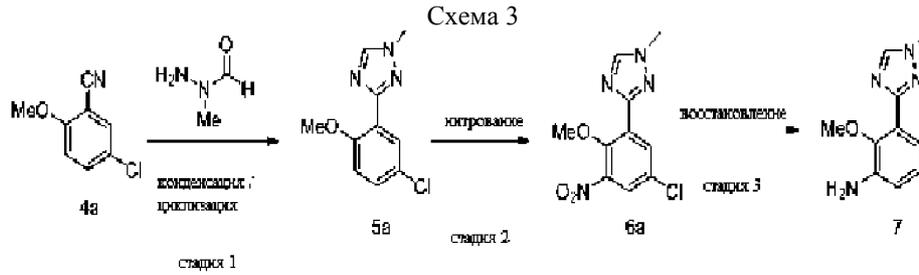
Как представлено ниже на схеме 2, описано получение соединения I.

Диэтил-1,3-ацетондикарбоксилат последовательно обрабатывают, используя 4-ацетиламинобензолсульфонилгидразид и основание Хунига, трибутилфосфин и воду, и уксусную кислоту, получая этил-4,6-дигидропиридазин-3-карбоксилат (соединение 1). Посредством хлордегидратации оксихлоридом фосфора получают соответствующий дихлорид (соединение 2), который подвергают гидролизу в присутствии бромид лития и основания Хунига в водном растворе ацетонитрила, получая карбоксилат лития (соединение 3). Нуклеофильное ароматическое замещение соединением 7 происходит в положении С4 соединения 3 в присутствии ацетата цинка, приводя к образованию соединения 8 в форме цинковой соли. Посредством последующего сочетания с соединением 10, которое катализирует ацетат палладия и лиганд Josiphos, получают соединение 9. Наконец, соединение 9 претерпевает амидирование с соединением 13 в присутствии EDC, HOBT и NMI, образуя соединение I.

Схема 2



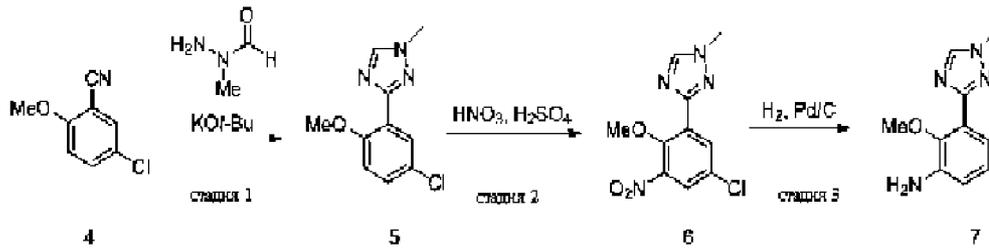
Другой способ согласно настоящему изобретению описан на схеме 3, представленной ниже. Здесь описано общее получение соединения 7. Посредством циклоконденсации соединения 4а с N-метил-N-формилгидразином получают соединение 5а, которое подвергают нитрованию, получая соединение 6а. Посредством восстановления затем получают соответствующее соединение 7.



Как представлено ниже на схеме 4, описано получение соединения 7.

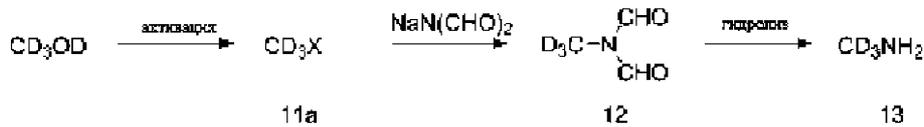
Соединение 4 реагирует с N-метил-N-формилгидразином в присутствии трет-бутоксид калия, образуя соединение 5. Посредством обработки соединения 5 азотной кислотой и концентрированной серной кислотой получают соединение 6, которое реагирует с газообразным водородом в присутствии Pd/C и карбоната натрия или бикарбоната натрия, образуя соединение 7.

Схема 4



Следующий способ согласно настоящему изобретению описан на схеме 5, представленной ниже. Здесь описано общее получение соединения 13. D4-метанол реагирует с подходящим активирующим реагентом, образуя соединение 11а, которое подвергают замещению посредством обработки диформил-амидом натрия, получая соединение 12. Посредством последующего гидролиза получают соединение 13.

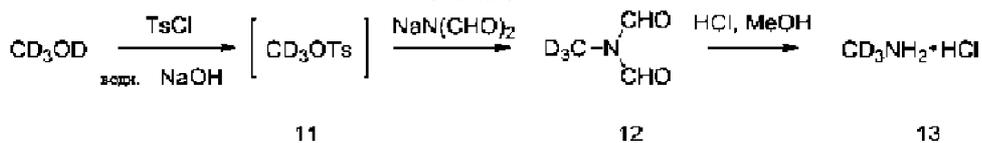
Схема 5



Как представлено ниже на схеме 6, описано получение соединения 13.

D4-метанол реагирует с тозилхлоридом в присутствии водного раствора гидроксида натрия, образуя соединение 11. Посредством реакции этого соединения с диформиламидом натрия получают соединение 12, которое гидролизуется в присутствии кислого раствора метанола, образуя соединение 13 в форме его гидрохлоридной соли.

Схема 6



Примеры

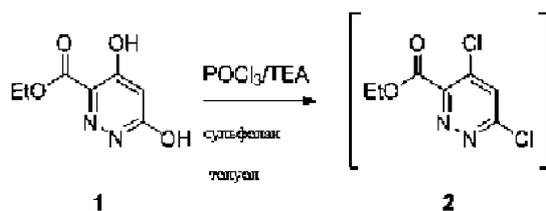
Далее настоящее изобретение будет подробно описано посредством следующих рабочих примеров, которые представляют собой предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения. Все температуры приведены в градусах Цельсия (°C), если не определено иное условие. Указанные примеры являются иллюстративными, а не ограничительными, и следует понимать, что могут существовать другие варианты осуществления, которые находятся в пределах идеи и объема настоящего изобретения, как определено формулой изобретения, прилагаемой к настоящему описанию.

Для простоты описания в настоящем документе могут быть использованы следующие сокращения.

Сокращения.

Сокращение	Значение
ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
ПП	процентная площадь
водн.	водный
конц.	концентрированный
DBU	1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин (основание Хунига)
EDC·HCl	гидрохлорид 1-(диметиламинопропил)-3-этилкарбодимида
экв.	молярные эквиваленты
ч	час(ы)
HOBT	1-гидроксibenзотриазол
HPLC	жидкостная хроматография высокого давления
IPA	изопропиловый спирт
мин	минута (минуты)
Me	метил
NaOH	гидроксид натрия
NMP	N-метилпирролидон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Pd/C	палладий на углеводе
к. т.	комнатная температура
нас.	насыщенный
t-BuOK	трет-бутоксид калия
THF	тетрагидрофуран
TsCl	p-толуолсульфонилхлорид

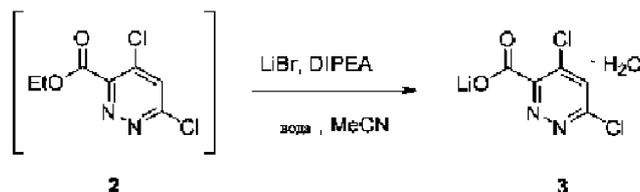
Пример 1



В эмалированный реактор загружали толуол (0,26 кг), сульфолан (3,4 кг), соединение 1 (1,0 кг) и POCl_3 (2,7 кг). Исходное вещество охлаждали до 0°C . Загружали триэтиламин (0,89 кг) и полученную в результате исходную смесь нагревали до 65°C и выдерживали до завершения реакции. Реакционную массу охлаждали до 5°C .

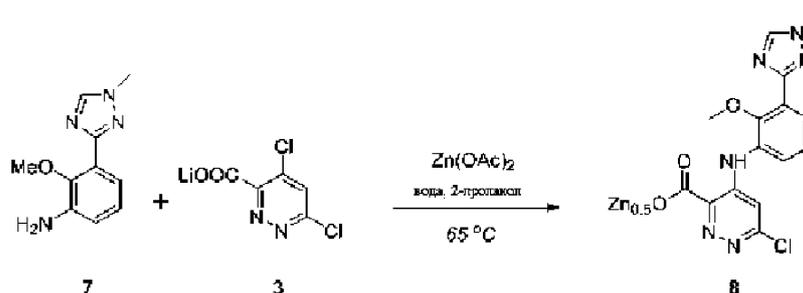
Воду (7,5 кг) загружали в отдельный реактор и охлаждали до 5°C . В водный раствор медленно добавляли реакционную массу, поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C . Дополнительную воду (0,5 кг) использовали, чтобы промыть реактор и способствовать переносу. Полученную в результате смесь перемешивали при 5°C в течение 3 ч, затем трижды экстрагировали, используя МТВЕ ($3 \times 4,5$ кг). Объединенные органические слои промывали последовательно водным буферным раствором при pH 7 (5,0 л/кг, 15 мас.% $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$) и водой (2,5 кг). Неочищенное вещество упаривали в вакууме до достижения полного объема, составляющего приблизительно 3 л/кг. Добавляли ACN ($2 \times 6,3$ кг) и затем осуществляли дополнительное упаривание до повторного достижения приблизительно 3 л/кг. Неочищенное вещество охлаждали до 20°C для получения соединения 2 в форме 30-36 мас.% раствора с выходом от 90 до 95%.

Пример 2



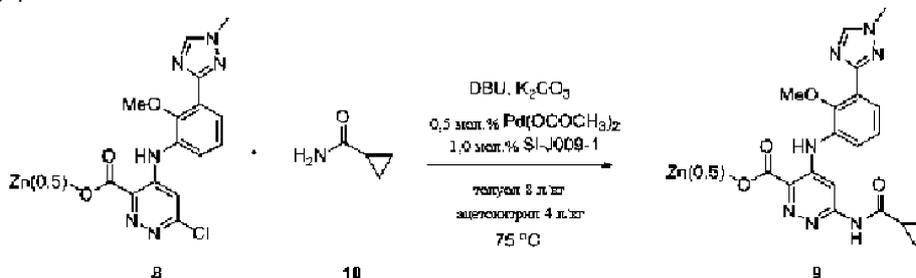
В эмалированный реактор при 25°C загружали ACN (2,7 кг), бромид лития (1,18 кг) и воду (0,65 кг). Добавляли исходный раствор соединения 2 (ключевой реагент), полученный согласно предшествующему описанию, а затем DIPEA (1,82 кг). Полученную в результате суспензию перемешивали при 25°C до завершения реакции. Продукт выделяли посредством фильтрования. Неочищенное твердое вещество промывали, используя ACN (1,6 кг). Фильтрационный осадок высушивали в вакууме при 45°C. Соединение 3 выделяли, получая ПП 98 и выход 83%.

Пример 3



В эмалированный реактор при 25°C загружали воду (6,0 кг, 6,0 л/кг) и соединение 7 (1,0 кг). Добавляли дигидрат ацетата цинка (1,08 кг, 1,0 экв.), а затем соединение 3 (1,28 кг, 1,20 экв.). Реакторную линию промывали, используя 2-пропанол (0,79 кг, 1,0 л/кг) и воду (1,50 кг, 1,50 л/кг). Полученный в результате гомогенный раствор нагревали до 65°C и выдерживали до завершения реакции. Добавляли воду (7,0 кг, 7,0 л/кг) и неочищенную смесь охлаждали до 20°C и выдерживали в течение 30 мин. Продукт выделяли посредством фильтрования. Неочищенное твердое вещество промывали последовательно, используя воду (6,0 кг, 6,0 л/кг), воду (6,0 кг, 6,0 л/кг), THF (5,3 кг, 6,0 л/кг) и THF (5,3 кг, 6,0 л/кг). Фильтрационный осадок высушивали в вакууме при 70°C. Соединение 8 выделяли с ПП 98 и выходом 94%.

Пример 4



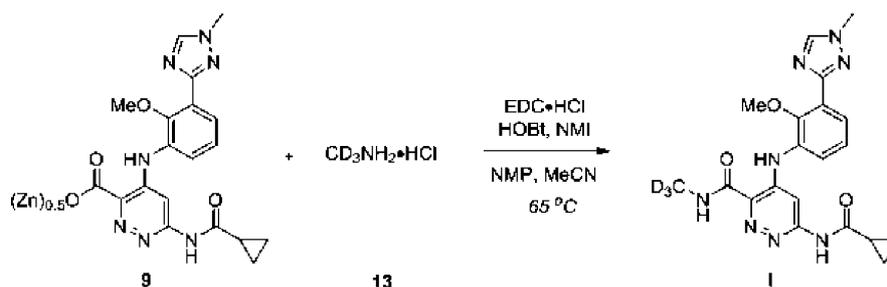
Отдельный эмалированный реактор продували азотом. Загружали толуол (0,87 кг, 1,0 л/кг) и MeCN (0,79 кг, 1,0 л/кг), а затем (2R)-1-[1R]-1-[бис(1,1-диметиэтил)фосфино]этил]-2-(дициклогексилфосфино)ферроцен (Josiphos SL-009-01) (14,1 г, 1,0 мол.%) и ацетат палладия (2,9 г, 0,5 мол.%). Реакторную линию промывали толуолом (0,43 кг, 0,5 л/кг). Полученный в результате предварительный раствор катализатора выдерживали в атмосфере азота до следующего применения.

При 20°C в эмалированный реактор, продуваемый азотом, загружали толуол (3,46 кг, 4,0 л/кг) и ACN (1,57 кг, 2,0 л/кг). Добавляли соединение 8 (1,00 кг), а затем DBU (0,39 кг, 1,00 экв.). Реакторную линию промывали толуолом (0,43 кг, 0,5 л/кг). В реакционную смесь добавляли соединение 10 (0,54 кг, 2,5 экв.) и K₂CO₃ (325 меш, 0,70 кг, 2,0 экв.), а затем толуол (1,30 кг, 1,5 л/кг) и ACN (0,79 кг, 1,0 л/кг). Предварительно полученный раствор катализатора переносили в реакционную смесь, которую затем нагревали до 75°C и перемешивали до завершения реакции.

Неочищенный продукт реакции охлаждали до 20°C. В течение 1 ч медленно загружали водный раствор уксусной кислоты (50 об.%, 4,0 кг, 4,0 л/кг). Затем добавляли ледяную уксусную кислоту (10,5 кг, 10,0 л/кг). Полученный в результате гомогенный раствор дважды промывали гептаном (2×3,42 кг, 2×5,0 л/кг). Нижний водный слой собирали и переносили в чистый реактор. Добавляли воду (5,0 кг, 5,0 л/кг), а затем гранулы соединения 9 (0,01 кг, 1,0 мас.%). Суспензию выдерживали в течение 2 ч при 20°C. Затем добавляли воду (2,0 кг, 2,0 л/кг) и суспензию дополнительно выдерживали в течение 6 ч. Продукт выделяли посредством фильтрования. Неочищенный фильтрационный осадок промывали водным раствором ACN (50 об.%, 4,5 кг, 5,0 л/кг), а затем ACN (3,9 кг, 5,0 л/кг). Фильтрационный осадок высушивали в ва-

кууме при 65°C. Соединение 9 выделяли с ПП 98,5 и выходом 84%.

Пример 5

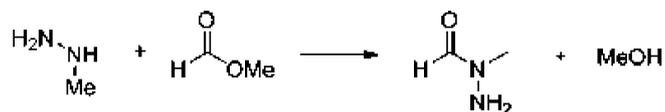


В эмалированный реактор загружали NMP (2,06 кг, 2,0 л/кг) и ACN (0,78 кг, 1,0 л/кг) и перемешивали при 20°C. В реакционную смесь загружали N-метилимидазол (0,13 кг, 0,7 экв.), соединение 13 (0,17 кг, 1,2 экв.) и соединение 9 (1,00 кг). Смесь нагревали до 65°C и выдерживали до достижения гомогенного состояния. Затем в реакционную смесь загружали HOBT (влагосодержание 20%, 0,17 кг, 0,5 экв.), а затем EDC·HCl (0,54 кг, 1,4 экв.). Реактор промывали, используя ACN (0,78 кг, 1,0 л/кг), затем полученную в результате смесь выдерживали при 65°C до завершения реакции. Реакционную смесь гасили, добавляя воду (1,0 кг, 1 л/кг), а затем разбавляли, используя ACN (3,0 кг, 3 л/кг). Реакционную смесь выдерживали при 65°C в течение 1 ч, затем охлаждали до 0°C и выдерживали в течение дополнительных 12 ч при 0°C. Продукт выделяли посредством фильтрования. Влажный фильтрационный осадок промывали, используя смесь воды и ACN (2,8 кг, 3 л/кг) в соотношении 2:1 и затем ACN (2,4 кг, 3 л/кг) перед высушиванием в полном вакууме при 65°C. Соединение I выделяли с чистотой >99,5% и выходом 91%.

В случае необходимости продукт может быть подвергнут необязательной перекристаллизации следующим образом.

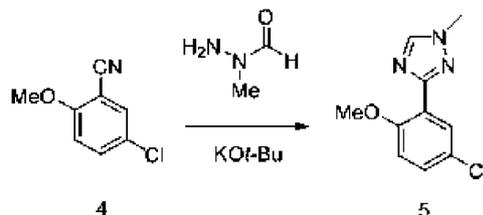
В эмалированный реактор загружали NMP (6,2 кг, 6,0 л/кг) и соединение I (1,0 кг). Смесь нагревали до 70°C, получая бледно-желтый раствор, который затем пропускали через фильтр тонкой очистки в чистый резервуар при 70°C. Добавляли 2-пропанол (2,4 кг, 3 л/кг), а затем гранулы соединения I (0,005 кг, 0,005 кг/кг). После выдерживания в течение 1 ч в течение 2 ч загружали дополнительный 2-пропанол (4,8 кг, 6 л/кг, 3 л/кг/ч). Суспензию выдерживали в течение 1 ч при 70°C, медленно охлаждали до 0°C и выдерживали в течение дополнительных 12 ч при 0°C. Продукт выделяли посредством фильтрования. Влажный фильтрационный осадок промывали, используя 2-пропанол (2×3,1 кг, 2×4 л/кг), а затем высушивали в полном вакууме при 65°C. Соединение I выделяли с чистотой >99,9% и выходом 83%.

Пример 6



В эмалированный реактор загружали метанол (1,6 кг/кг, 2,0 л/кг) и метилгидразин (1 кг) при 0°C. Каплями добавляли метилформиат (0,57 кг/кг, 1,1 экв.). Исходное вещество нагревали до 20°C и выдерживали в течение дополнительных 6 ч. Исходное вещество упаривали в вакууме до достижения полного объема, составляющего приблизительно 0,5 л/кг. Для цели азеотропного высушивания осуществляли пятикратное добавление и упаривание 2-МеТНФ (5×3,6 кг/кг). Неочищенное вещество охлаждали до 20°C. N-метил-N-формилгидразин выделяли как 89-90 мас.% раствор с выходом от 89 до 91%.

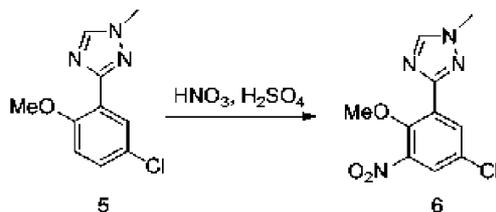
Пример 7



В эмалированный реактор загружали трет-бутоксид калия (1,5 кг/кг, 2,4 экв.) и THF (12,2 кг/кг) при 0°C. Медленно добавляли смесь соединения 4 (1,0 кг), N-метил-N-формилгидразина (1,0 кг/кг, 2,30 экв.) и THF (5,3 кг/кг, 6,0 л/кг). Реакторную линию промывали, используя THF (0,5 кг/кг). Исходную смесь выдерживали при 0°C до завершения реакции. Добавляли воду (5,0 кг/кг) и полученную в результате смесь выдерживали при 0°C в течение 30 мин, нагревали до 40°C и выдерживали в течение дополнительных 30 мин. Слои разделяли и водный слой отбрасывали. Органический слой промывали солевым раствором 15 мас.%, 5,7 кг/кг) перед упариванием в вакууме до достижения полного объема, составляющего приблизительно 5 л/кг. Для цели азеотропного высушивания осуществляли четырехкратное добавление и упаривание этилацетата (4×10 л/кг). Неочищенное вещество охлаждали до 20°C. Добавляли серную ки-

слоту (0,66 кг/кг, 1,10 экв.) и суспензию перемешивали в течение 2-3 ч. Продукт выделяли посредством фильтрования. Фильтрационный осадок последовательно промывали, используя этилацетат (2×6,5 л/кг) и гептан (8 л/кг), и высушивали в вакууме при 45°C. Соединение 5 выделяли с ПП 99 и выходом 83%.

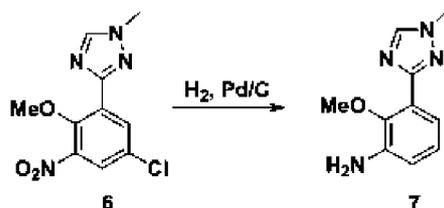
Пример 8



В эмалированный реактор загружали концентрированную серную кислоту (4,5 кг/кг) и соединение 5 (1,0 кг) при 0-5°C. Каплями добавляли азотную кислоту (68 мас.%, 0,35 кг/кг, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 0-5°C до завершения реакции.

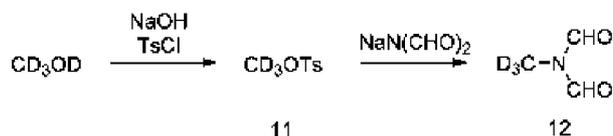
В отдельном реакторе тщательно перемешивали воду (12 кг/кг) и метанол (6,5 кг/кг, 8,3 л/кг) при 20°C. В смесь метанола и воды медленно переносили неочищенный продукт нитрования. Реакторную линию промывали метанолом (0,5 кг/кг). Неочищенное вещество нагревали до 40-45°C. Медленно добавляли водный раствор гидроксида аммония (25 мас.%, 7,4 кг/кг). Полученную в результате суспензию охлаждали до 20°C и перемешивали в течение 3 ч. Продукт выделяли посредством фильтрования. Фильтрационный осадок промывали водой (2×6 л/кг) и высушивали в вакууме при 45°C. Соединение 6 выделяли с ПП 99 и выходом 95%.

Пример 9



В реактор высокого давления, продуваемый азотом, загружали метанол (8,0 кг/кг) и соединение 6 (1,0 кг). При тщательном исключении кислорода добавляли бикарбонат натрия (0,6 кг/кг, 2,0 экв.) и Pd/C (содержание 10%, влажность 50%, 0,02 кг/кг). В реактор нагнетали водород (от 41 до 46 фунтов на квадратный дюйм) и реакционную смесь выдерживали при 20°C в течение 6 ч, а затем нагревали до 45°C и выдерживали до завершения реакции. Реактор продували азотом и неочищенный продукт реакции фильтровали для удаления Pd/C. Для содействия переносу использовали метанол (5 кг/кг). Объединенные фильтраты упаривали в вакууме до достижения полного объема, составляющего приблизительно 2,5 л/кг. Добавляли воду (10 кг/кг) и неочищенное вещество упаривали в вакууме до достижения полного объема, составляющего приблизительно 2,5 л/кг. Неочищенное вещество нагревали до 70°C. Добавляли солевой раствор (25 мас.%, 9,0 кг/кг) и полученное в результате неочищенное вещество перемешивали в течение 6 ч при 70°C. После охлаждения до 0°C неочищенное вещество дополнительно выдерживали в течение 6 ч. Продукт выделяли посредством фильтрования. Фильтрационный осадок промывали, используя солевой раствор (предварительно охлажденный до 0°C, 25 мас.%, 2,0 кг/кг), и высушивали в вакууме при 45°C. Соединение 7 выделяли с ПП 99 и выходом 88%.

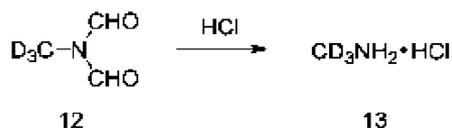
Пример 10



В эмалированный реактор, продуваемый азотом, загружали воду (16,3 л/кг) и гидроксид натрия (3,3 кг, 3,0 экв.). Смесь выдерживали до растворения гидроксида натрия. Исходное вещество охлаждали до 0°C. Загружали d4-метанол (1,0 кг) и THF (4,5 л/кг). В течение 2 ч добавляли раствор TsCl (6,3 кг, 1,2 экв.) в THF (6,3 кг, 7,1 л/кг). Реакционную смесь медленно перемешивали при 0°C до завершения реакции. Смесь нагревали до 20°C. Слои разделяли. Собранный органический слой разбавляли, используя MTBE (4,0 кг, 5,4 л/кг), дважды промывали соевым раствором (25 мас.%, 4,0 кг, затем 12 кг). Органический слой упаривали в вакууме до достижения полного объема, составляющего приблизительно 10 л/кг. Для цели азеотропного высушивания осуществляли двукратное добавление и упаривание ACN (2×10 л/кг). Реакционную смесь охлаждали до 20°C. Добавляли ACN (10,0 кг, 12,8 л/кг) и NaN(CHO)₂ (3,3 кг, 1,2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 65°C и перемешивали до завершения реакции. После охлаждения до 5°C смесь фильтровали и неочищенный фильтрационный осадок дважды промывали ACN (2×2,5 кг, 2×3,2 л/кг). Объединенные фильтраты упаривали в вакууме до достижения полного объема, составляю-

шего приблизительно 3 л/кг. Неочищенное вещество охлаждали до 20°C. Соединение 12 выделяли в форме масла с содержанием от 80 до 85 мас.% и выходом от 60 до 70%.

Пример 11



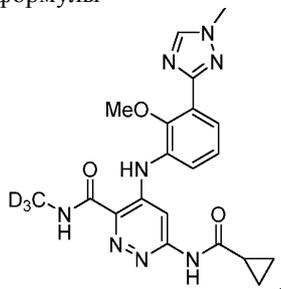
В эмалированный реактор загружали соединение 12 (1,0 кг) и метанол (3,9 кг, 5,0 л/кг) при 20°C. Добавляли раствор HCl в IPA (5-6N, 4,5 кг, 1,5 экв.). Полученную в результате смесь нагревали до 50°C и перемешивали до завершения реакции. Медленно добавляли THF (10 кг, 11,2 л/кг) и исходное вещество охлаждали до 0°C в течение 2 ч для получения суспензии. Продукт выделяли посредством фильтрования. Фильтрационный осадок промывали, используя THF (3,7 кг, 4,1 л/кг), и высушивали в вакууме при 45°C. Соединение 13 выделяли с выходом 80%.

В случае необходимости продукт может быть подвергнут необязательной перекристаллизации следующим образом.

В эмалированный реактор загружали метанол (5,6 кг, 8,3 л/кг) и соединение 13 (1,0 кг). Медленно добавляли DBU (0,1 кг). Исходное вещество перемешивали в течение 1 ч. Медленно добавляли THF (12,4 кг, 13,9 л/кг) и полученную в результате суспензию выдерживали в течение 2 ч. Продукт выделяли посредством фильтрования. Фильтрационный осадок промывали, используя THF (2,6 кг, 2,9 л/кг), и высушивали в вакууме при 45°C. Соединение 13 выделяли с выходом 60% (первая порция). Маточный раствор упаривали в вакууме до достижения полного объема, составляющего приблизительно 1 л/кг. Осуществляли двукратное добавление и упаривание метанола (2×2,8 кг, 2×3,6 л/кг) и раствор концентрировали до повторного достижения приблизительно 1 л/кг. Неочищенное вещество охлаждали до 20°C. Добавляли THF (4,8 кг, 5,4 л/кг) и полученную в результате суспензию выдерживали в течение 2 ч. Продукт выделяли посредством фильтрования. Фильтрационный осадок промывали, используя THF (1,0 кг), и высушивали в вакууме при 45°C. Соединение 13 выделяли с выходом 25% (вторая порция) для лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, таких как псориаз.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

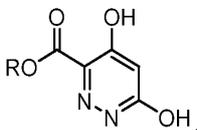
1. Способ получения соединения I формулы



(I)

включающий следующие стадии:

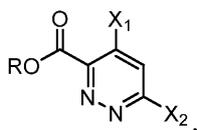
а) реакция соединения 1a формулы



Соединение 1a

где R представляет собой C₁-C₆-алкил;

с активирующими реагентами для получения соединения 2a формулы

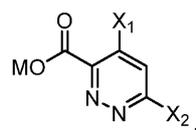


Соединение 2a

где X₁ и X₂ независимо представляют собой галогенид или сульфонат; и R является таким, как определено выше,

б) последующая реакция соединения 2a с водным раствором основания для получения соединения 3a формулы

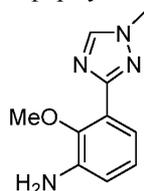
040475



Соединение 3a

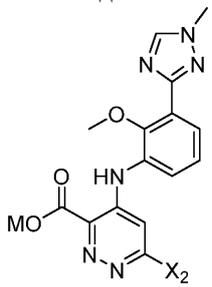
где М представляет собой H, Li, Na, K, Cs, Ca, Mg или Zn, и X₁ и X₂ являются такими, как определено выше,

с) реакция соединения 3a с соединением 7 формулы



Соединение 7

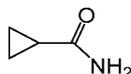
в подходящем растворителе для получения соединения 8a формулы



Соединение 8a

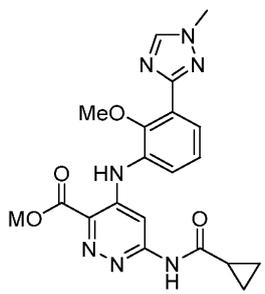
где М и X₂ являются такими, как определено выше,

d) реакция соединения 8a с соединением 10 формулы



Соединение 10

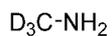
в присутствии подходящего катализатора на основе переходного металла, лиганда, одного или нескольких оснований и одного или нескольких подходящих растворителей для получения соединения 9a формулы



Соединение 9a

где М является таким, как определено выше,

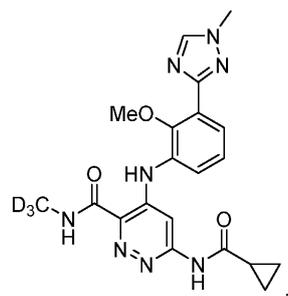
e) реакция соединения 9a с соединением 13 или свободным основанием или его солью формулы



Соединение 13

в присутствии одного или нескольких подходящих активаторов и одного или нескольких подходящих растворителей для получения соединения I.

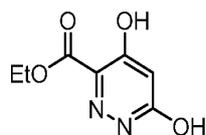
2. Способ получения соединения I формулы



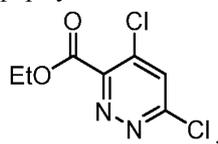
(I)

включающий следующие стадии:

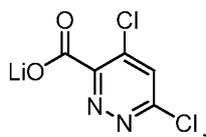
а) реакция соединения 1 формулы



Соединение 1

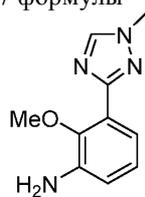
с POCl_3 для получения соединения 2 формулы

Соединение 2

б) последующая реакция соединения 2 с LiBr и DiPEA в воде и ацетонитриле для получения соединения 3 формулы

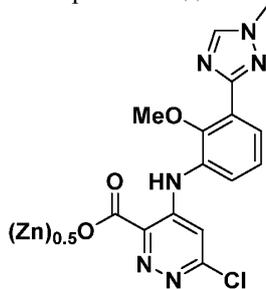
Соединение 3

с) реакция соединения 3 с соединением 7 формулы



Соединение 7

в присутствии ацетата цинка в воде и 2-пропаноле для получения соединения 8 формулы

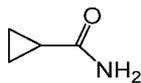


Соединение 8

или его гидрата или сольвата;

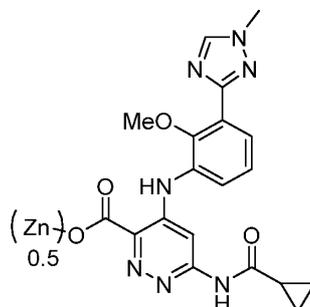
д) реакция соединения 8 с соединением 10 формулы

040475



Соединение 10

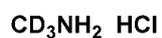
в катализируемой палладием реакции сочетания C-N в присутствии фосфинового лиганда и основания с применением системы двух оснований, состоящей из карбоната калия и DBU для получения соединения 9 формулы



Соединение 9

или его гидрата или сольвата;

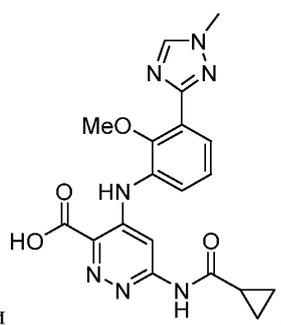
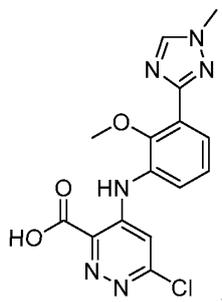
е) реакция соединения 9 с EDC или другими связующими агентами и соединением 13 формулы



Соединение 13

для получения соединения I.

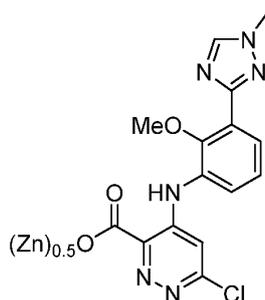
3. Соединение, выбранное из следующих:



или

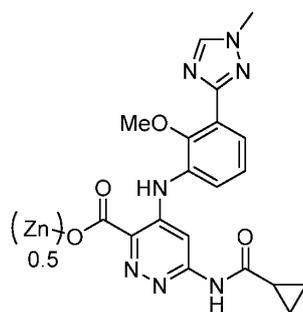
его соль или гидрат.

4. Соединение по п.3, которое представляет собой



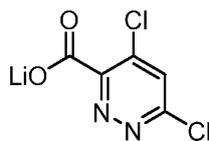
или его гидрат.

5. Соединение по п.3, которое представляет собой



или его гидрат.

6. Соединение формулы



• x H₂O

7. Способ по п.1, где реакция соединения 3а с соединением 7 в подходящем растворителе на стадии с) происходит в присутствии кислоты, основания или солей металлов.

8. Способ по п.2, где реакция соединения 1 с POCl₃ на стадии а) происходит в присутствии аминного основания.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2