(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 041487 (13) B1

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
**2022.10.31**

(21) Номер заявки
**202092074**

(22) Дата подачи заявки
**2020.09.30**

(51) Int. Cl. ***C07D 401/06*** (2006.01)
***A61K 31/4439*** (2006.01)
***A61P 35/00*** (2006.01)

## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-МЕТИЛ-2-[[3-[(E)-2-(ПИРИДИН-2-ИЛ)ЭТЕНИЛ]-1H-ИНДАЗОЛ-6-ИЛ]СУЛЬФАНИЛ]БЕНЗАМИДА

(43) **2022.04.29**
(96) **2020000099 (RU) 2020.09.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "АКСЕЛЬФАРМ" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Торчинов Георгий Юрьевич, Скорняков Юрий Владимирович, Иванов Андрей Сергеевич (RU)**

(56) WO-A1-2006048745
MENG TANG et al. Copper(I) Oxide-Mediated Cyclization of o-Haloaryl N-Tosylhydrazones: Efficient Synthesis of Indazoles. ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, 2016, Vol. 358, No. 6, p. 926-939 DOI: 10.1002/adsc.201500953 с. 930 схема 3 и описание к ней на с. 933-934

BIN LIU et al. Visible-Light-Promoted C-S Cross-Coupling via Intermolecular Charge Transfer. Journal of The American Chemical Society, 2017, Vol. 139, No. 39, p. 13616-13619 DOI: 10.1021/jacs.7b07390 весь документ с. 13616 схема 1a

US-A1-20180370911
DANIELA GIUSTARINI et al. Is ascorbate able to reduce disulfide bridges? A cautionary note NITRIC OXIDE, 2008, Vol. 19, No. 3, p. 252-258 DOI: 10.1016/j.niox.2008.07.003 реферат, с. 253 левая колонка второй абзац, правая колонка второй абзац

WO-A2-0102369

(57) Изобретение относится к химической технологии, а именно к способу получения N-метил-2-[[3-[(E)-2-(пиридин-2-ил)этенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамида (акситиниба). Технический результат заключается, в частности, в уменьшении числа технологических стадий получения акситиниба, начиная с (E)-6-бром-3-[2-(пиридин-2-ил)винил]-1H-индазола; увеличении выхода целевого продукта реакции; устранении сильного неприятного запаха в процессе реализации способа. Способ получения N-метил-2-[[3-[(E)-2-(пиридин-2-ил)этенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамида (акситиниба) включает реакцию (E)-6-бром-3-[2-(пиридин-2-ил)винил]-1H-индазола и 2,2'-дитиобис[N-метилбензамида] в присутствии карбоната щелочного металла и аскорбата щелочного металла, при этом способ осуществляют без использования катализатора, но при облучении реакционной смеси ультрафиолетом с длиной волны 385-390 нм.

041487 B1

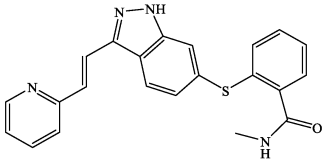
041487 B1

## Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к химической технологии, а именно, к способу получения N-метил-2-[[3-[(E)-2-(пиридин-2-ил)этенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамида (акситиниба), а также к акситинибу, полученному заявленным способом.

## Предшествующий уровень техники

Из уровня техники известен N-метил-2-[[3-[(E)-2-(пиридин-2-ил)этенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид (акситиниб, AG-013736, международное непатентованное название - акситиниб), который характеризуется следующей структурной формулой:



Брутто-формулой: $C_{22}H_{18}N_4OS$.

Молекулярной массой: 386,47.

Известен лекарственный препарат из группы противоопухолевых средств на основе акситиниба с торговым названием "Инлита" (Inlyta). Согласно Инструкции по медицинскому применению ЛП-003983-291116 (далее ИМИ "Инлита") препарат применяется при распространенном почечно-клеточном раке (в качестве терапии второй линии). Акситиниб представляет собой мощный и селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), участвующий в механизмах патологического ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования злокачественных новообразований. Акситиниб ингибирует фосфорилирование VEGFR-2 в сосудах ксенотрансплантантов злокачественных новообразований, экспрессирующих рецепторы-мишени in vivo, а также обеспечивает замедление опухолевого роста, регресс и ингибирование метастазирования многих экспериментальных моделей злокачественных новообразований.

Анализ литературы, описывающей подходы к синтезу акситиниба, позволяет выделить наиболее совершенный способ его получения, заключающийся в стратегическом формировании C-S связи реакцией кросс-сочетания. Так, в международной патентной публикации WO 2006048745 A1 (опубл. 11.05.2006; МПК: C07D 401/06; C07D 405/04) и родственной патентной заявке РФ № 2007114112 (опубл. 10.12.2008; МПК: C07D 405/04), описаны способы получения акситиниба и его промежуточных соединений. Защищенное производное акситиниба получали взаимодействием 6-йодо-3-((E)-2-пиридин-2-ил-винил)-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1H-индазола с 2-меркапто-N-метилбензамидом в присутствии карбоната цезия и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с хлористым метиленом. Полученный 6-(2-меркапто-N-метилбензамид-3-((E)-2-пиридин-2-ил-винил)-1-тетрагидропиран-2-ил)-1H-индазол очищали колоночной хроматографией. Выход защищенного производного акситиниба составил 54%. На заключительной стадии синтеза удаляли защитную тетрагидропиранильную группу действием моногидрата п-толуолсульфокислоты в среде метанола при нагревании. Выход акситиниба 98%, чистота 98,8% по ВЭЖХ.

Существенным недостатком указанного способа является возможность образования генотоксичной примеси метилтозилата в условиях удаления тетрагидропиранильной защиты [A. Teasdale, et al., "A Detailed Study of Sulfonate Ester Formation and Solvolysis Reaction Rates and Application toward Establishing Sulfonate Ester Control in Pharmaceutical Manufacturing Processes", Org. Proc. Res. & Dev. 2010, 14, 999-1007]. Согласно международному нормативному документу ICH M7 допустимые уровни генотоксичных примесей в лекарствах зависят от допустимых суточных доз, которые в свою очередь рассчитываются исходя из продолжительности лечения. Определение генотоксичных примесей в лекарственных средствах является сложной задачей, поскольку аналитическая методика их определения должна иметь предел обнаружения в районе 1-5 м.д. (0,0001-0,0005%) [О.А. Матвеева, Е. Л. Ковалева. "Современные подходы к оценке содержания генотоксичных примесей в лекарственных средствах (обзор)", Хим.-фарм. Ж., 2015, 49 (11), 41-48].

В патенте Китая № 103570696 B (опубл. 24.02.2016; МПК: C07D 405/04, C07D 405/06) акситиниб получали способом, аналогичным описанному в международной публикации WO 2006048745 A1. Отличия заключались в способах получения исходных веществ. Выход защищенного производного акситиниба - 86,7%, акситиниба после удаления защитной группы - 95,4%.

В патентной заявке Китая № 109503552 A (опубл. 22.03.2019, МПК: C07D 401/06, C07D 405/16) раскрыт способ получения акситиниба из (E)-6-нитро-3-[2-(2-пиридил)винил-1-(2-тетрагидропиранил)-1H-индазола, который восстанавливали, диазотировали, проводили реакцию Зандмейера и вводили полученное йодпроизводное в реакцию кросс-сочетания с метилтиосалицилатом, которая проводилась в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания (карбоната или гидроксида цезия, диизопропиламина). Защитную группу удаляли действием моногидрата п-толуолсульфокислоты. На завершающем этапе синтеза предшественник акситиниба, содержащий сложноэфирную группу, обрабатывали метиламином, при этом образовывался соответствующий метиламид. Конкретные условия проведе-

ния всех реакций, а также выход и чистота продукта в описании к заявке не приведены, а структуры полученных химических соединений не подтверждены аналитическими методами.

В работе [M. Tang, Y. Kong, B. Chu, D. Feng "Copper(I) Oxide-Mediated Cyclization of o-Haloaryl N-Tosylhydrazones: Efficient Synthesis of Indazoles", Adv. Synth. Catal. 2016, 358, 926-939] акситиниб синтезировали взаимодействием (E)-6-бромо-3-(2-(пиридин-2-ил)винил)-1H-индазола с 2-меркапто-N-метилбензамидом в присутствии ацетата палладия, 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (Xantphos) и диизопропилэтиламина в 1,4-диоксане при температуре 101°C. Конечный продукт очищали колоночной хроматографией. Выход акситиниба после очистки составил 54%.

В работе [Li-Hai Zhai, Li-Hong Guo, Yang-Hui Luo, Yang Ling and Bai-Wang Sun "Effective Lab-Scale Preparation of Axitinib by Two CuI-Catalyzed Coupling Reactions", Org. Process Res. Dev. 2015, 19, 7, 849-857. DOI: 10.1021/acs.oprd.5b00123] описан способ получения акситиниба с использованием защитной группы и её последующим удалением. Для этого сначала проводили реакцию 6-йод-3-[2-(пиридин-2-ил)-винил]-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазолом с 2-меркапто-N-метилбензамидом в присутствии йодида меди(I), 1,10-фенантролина и карбоната калия в диметилформамиде при 100°C. Полученное производное акситиниба содержало защитную группу при атоме азота в положении 1 индазола. Остаточное содержание меди в полупродукте контролировали методом атомно-абсорбционной спектроскопии. Тетрагидропиранильную защиту удаляли действием хлороводородной кислоты при 60°C. После охлаждения реакционной массы до 10°C и добавления к ней метанола и водного раствора карбоната калия выпадал осадок. Твердый продукт фильтровали и последовательно промывали водой, этанолом, этилацетатом. Акситиниб выделяли в форме моногидрата. Дальнейшие операции проводились с целью получения акситиниба определенной кристаллической модификации.

К недостаткам всех описанных выше способов можно отнести применение катализаторов на основе переходных металлов, таких как палладий или медь, использование защитных групп, введение и удаление которых требует дополнительных технологических стадий, а также необходимость очистки целевого продукта колоночной хроматографией, что трудно осуществимо в условиях промышленного производства. Указанные недостатки влекут за собой обязательный контроль активности и степени регенерации катализатора, а также содержания тяжелых металлов в фармацевтической субстанции акситиниба.

В патентной заявке США № 20180370911 A1 (опубл. 27.11.2018; МПК: C07C 319/14; C07D 213/70; C07D 215/36; C07D 235/28; C07D 239/38; C07D 277/74; C07D 285/16; C07D 311/54) заявлены способы образования C-S связи при облучении светом. В описанном варианте осуществления изобретения реакция кросс-сочетания гетероарилгалогенида с тиолом инициировалась световым излучением без использования катализатора на основе переходных металлов или органических фотокатализаторов. Под световым излучением понимают ультрафиолетовое излучение (от 10 до 380 нм), видимое излучение (от 380 до 700 нм) и солнечный свет. В качестве источника облучения использовались светодиоды, лампы накаливания, УФ-лампы. Типичным примером такой реакции служит взаимодействие 4'-бромацетофенона и п-меркаптотолуола в ДМСО, выполняемое в инертной атмосфере в присутствии карбоната цезия. Реакционную смесь помещали в сосуд, снабженный LED-излучателем. После экстракции продукт подвергали окончательной очистке при помощи флэш-хроматографии. Также в вышеуказанной патентной заявке приведен сравнительный анализ различных субстратов и оснований. Практическая ценность данной синтетической методологии была продемонстрирована путем модификации лекарственных веществ, содержащих галоген в ароматическом кольце. Для этого использовались ингибиторы 11β-HSD1, индометацин, фенофибрат, моклобемид и гидрохлоротиазид. В качестве основания выбиралось одно из следующих соединений: карбонат цезия, карбонат калия, карбонат натрия, карбонат рубидия. Заявленный способ обладает несколькими преимуществами, во-первых, неиспользование катализаторов на основе палладия или меди; во-вторых, активация реакции излучением света, в том числе УФ излучением, видимым излучением, естественным солнечным излучением; в-третьих, возможность масштабирования загрузки реакции, на что указывают приведенные примеры. Аналогичные способы осуществления взаимодействия гетероарилгалогенидов и тиолов описаны теми же авторами в научной работе [Bin Liu, Chern-Hooi Lim, Garret M. Miyake "Visible-Light-Promoted C-S Cross-Coupling via Intermolecular Charge Transfer", J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 13616-13619]. Акситиниб перечислен среди лекарств, содержащих арилсульфанильный фрагмент, которые могли бы быть синтезированы с использованием предложенного в данной работе способа. Однако практическая возможность такого синтеза осталась не исследованной. Вместе с тем известно, что акситиниб ((E)-изомер) способен изомеризоваться в соответствующий (Z)-изомер под действием излучения с длиной волны 365 нм. Обратное превращение происходит при облучении светом с длиной волны 385 нм. Таким образом, описанный выше способ фотохимического синтеза акситиниба без катализатора возможен при условии использования источника света с подходящей длиной волны. При облучении акситиниба светом с длиной волны 385 нм в водной среде не происходит реакции [2+2]-циклоприсоединения с образованием соответствующего циклического димера акситиниба. Стоит отметить, что (Z)-акситиниб проявляет в 43 раза меньшую ингибирующую активность в отношении VEGFR2 [D. Schmidt, "Axitinib - A Photoswitchable Approved Tyrosine Kinase Inhibitor", ChemMedChem, 2018, 13 (22), 2415-2426].

Прототипом способа по настоящему изобретению является способ получения акситиниба, где в ка-

честве катализатора реакции кросс-сочетания используется комбинация ацетата палладия и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантрена (Xantphos) [M. Tang, Y. Kong, B. Chu, D. Feng "Copper(I) Oxide-Mediated Cyclization of o-Haloaryl N-Tosylhydrazones: Efficient Synthesis of Indazoles", Adv. Synth. Catal. 2016, 358, 926-939]. Другим близким аналогом предлагаемого нами способа является работа, посвященная фотохимическому синтезу диарилсульфидов [Bin Liu, Chern-Hooi Lim, Garret M. Miyake "Visible-Light-Promoted C-S Cross-Coupling via Intermolecular Charge Transfer", J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 13616-13619].

Таким образом, задачей настоящего изобретения является разработка нового способа синтеза акситиниба, лишенного перечисленных выше недостатков аналогов, а также расширение арсенала технических средств, относящихся к способам синтеза акситиниба. Решение задачи повышения выхода и упрощения технологии производства фамацевтической субстанции акситиниба призвано обеспечить существенное экономическое преимущество нового способа по сравнению с известными.

**Раскрытие сущности изобретения**

Изобретение относится к химической технологии, а именно, к способу синтеза N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамида (акситиниба).

В поисках наилучшего способа синтеза акситиниба авторами изобретения была изучена реакция между (E)-6-бром-3-[2-(пиридин-2-ил)винил]-1H-индазола и 2-меркапто-N-метилбензамида в среде 1,4-диоксана в присутствии ацетата палладия, Xantphos и диизопропилэтиламина (DIPEA) при нагревании (пример 1). Выход выделенного целевого продукта реакции составил 51%. Реакцию не удавалось довести до полной конверсии исходного (E)-6-бром-3-[2-(пиридин-2-ил)винил]-1H-индазола без добавления дополнительных порций катализатора. Несмотря на это, выделенный продукт содержал примесь (E)-6-бром-3-[2-(пиридин-2-ил)винил]-1H-индазола. Вероятной причиной неполной конверсии могло являться отравление палладиевого катализатора. Содержание примесей 2-меркапто-N-метилбензамида и 2,2'-дитиобис[N-метилбензамида] составило 0,52 и 0,24 мас.%, соответственно, что превышает допустимые нормы значений предельного содержания идентифицируемых примесей согласно Государственной Фармакопеи РФ. Недостаточная чистота выделенного продукта требует введения дополнительной стадии очистки. Также в ходе проведения синтеза, выделения продукта и его сушки авторами ощущался характерный неприятный запах 2-меркапто-N-метилбензамида. Данное обстоятельство является препятствием для осуществления промышленного синтеза в условиях фармацевтического производства, так как чистые помещения должны иметь такую организацию системы вентиляции, поддерживать положительный перепад давления по отношению к окружающим зонам более низкого класса и соответствующий поток воздуха при всех условиях функционирования, а также эффективное обтекание воздухом контролируемой зоны. Соседние помещения различных классов должны иметь перепад давления 10-15 Па. Такой режим воздухообмена имеет целью создание подпора воздуха во избежание перетекания воздушных масс из более грязных помещений в чистые (ГОСТ Р 52249-2009). Использование в избытке 2-меркапто-N-метилбензамида в фармацевтическом производстве создает возможность распространения неприятного запаха, в том числе, на соседние помещения с более низким давлением. Соответственно, дальнейшую разработку способа синтеза акситиниба авторы проводили, в том числе, с учетом данного фактора.

На следующем этапе исследований авторы проверили возможность применения в синтезе акситиниба реакции образования C-S связи под действием видимого света согласно описанному способу [J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 13616-13619], при этом вместо 2-меркапто-N-метилбензамида авторы использовали комбинацию 2,2'-дитиобис[N-метилбензамида] и аскорбата калия, а вместо света широкого диапазона использовали ультрафиолет с узким диапазоном длин волн. В предлагаемом варианте способа получения акситиниба по настоящему изобретению (E)-6-бром-3-[2-(пиридин-2-ил)винил]-1H-индазол, 2,2'-дитиобис[N-метилбензамид], карбонат калия (основание), аскорбат калия (восстановитель) смешивали в диметилсульфоксиде. После продувания азотом стеклянный сосуд с реакционной смесью облучали светом. В качестве источника УФ-излучения были использованы светодиоды с длиной волны 385-390 нм, которые устанавливались в емкости с наружным покрытием из алюминиевой фольги. После окончания реакции добавляли избыток очищенной воды при перемешивании. Продукт выделяли фильтрованием. Полученное таким образом вещество представляло собой акситиниб, что подтверждено данными $^{1}$H ЯМР спектроскопии (фиг. 1). Выход находился в узком интервале от 90 до 89% даже при масштабировании загрузки. При этом замена аскорбата калия на аскорбат натрия, а также карбоната калия на карбонат цезия не сказывалась на выходе или чистоте получаемого продукта. Вместе с тем, следует отметить, что при увеличении загрузки потребовалось увеличить время облучения. Можно полагать, что дальнейшее масштабирование целесообразнее проводить в проточном реакторе, как это часто делают для фотохимических процессов. В том случае, когда в качестве основания использовался ортофосфат калия, реакция не протекала.

Таким образом, выход продукта по предлагаемому в настоящем изобретении способу существенно выше выходов в способах получения акситиниба, известных из уровня техники. Массовое содержание примеси исходного 2,2'-дитиобис[N-метилбензамида] и 2-меркапто-N-метилбензамида во всех случаях оказалось ниже уровня предельно допустимого содержания идентифицированных примесей в фармацевтических субстанциях 0,15% (см. пример 4).

В другом варианте осуществления изобретения источником облучения служили светодиоды с длиной волны УФ излучения 365 нм при прочих равных условиях. В результате был получен акситиниб с выходом 25% в виде смеси (E) и (Z)-изомеров в соотношении примерно 1:4 (см. пример 7).

Попытка провести реакцию (E)-6-бром-3-[2-(пиридин-2-ил)винил]-1H-индазола и 2,2'-дитиобис[N-метилбензамида] в присутствии карбоната калия, но без использования аскорбата калия, не привела к образованию целевого продукта акситиниба даже при длительном облучении ультрафиолетом.

Предлагаемый способ отличается, в частности тем, что необходимый для реакции 2-меркапто-N-метилбензамид генерируется in situ из 2,2'-дитиобис[N-метилбензамида] в присутствии восстановителя (аскорбата калия). При этом проблема неприятного "сернистого" запаха в значительной степени решается за счет использования вместо 2-меркапто-N-метилбензамида комбинации 2,2'-дитиобис[N-метилбензамида] и аскорбата калия даже в условиях подпора воздуха в помещении. Ранее 2,2'-дитиобис[N-метилбензамид] для синтеза акситиниба или его структурных аналогов не использовался.

Таким образом, техническими эффектами настоящего изобретения по сравнению с известными из уровня техники способами получения акситиниба являются:

1) обеспечение изобретением реализации своего назначения;

2) уменьшение числа технологических стадий получения акситиниба, начиная с (E)-6-бром-3-[2-(пиридин-2-ил)винил]-1H-индазола;

3) увеличение выхода целевого продукта реакции;

4) устранение сильного неприятного запаха, возникающего за счет использования 2-меркапто-N-метилбензамида.

Учитывая совокупность перечисленных достигнутых технических эффектов (результатов), настоящее изобретение можно считать важным техническим достижением.

**Перечень фигур чертежей**

Для пояснения сущности заявляемого технического результата к описанию приложены фиг. 1-2.

На фиг. 1 приведен $^1$H ЯМР спектр акситиниба по примеру 2, зарегистрированный на частоте 400 МГц в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО-$d_6$).

На фиг. 2 приведена хроматограмма ВЭЖХ акситиниба по примеру 3.

**Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения**

Спектры $^1$H ЯМР были зарегистрированы в насыщенном растворе в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО-$d_6$) на ЯМР-спектрометре Braker AVANCE 400 на рабочих частотах 400 МГц. Высокоэффективную хроматографию осуществляли на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany), снабженном диодно-матричным детектором с переменной длиной волны. Капиллярная кварцевая колонка -Waters Symmetry C18 (150×4,6 мм) с размером частиц 5 мкм. Все эксперименты проводили в помещениях с режимом воздухообмена, соответствующим требованиям ГОСТ Р 52249-2009 для чистых зон и помещений.

Возможность осуществления заявленной группы изобретений иллюстрируется следующими примерами, но не ограничивается только ими.

Пример 1. Получение N-метил-2-[[3-[(E)-2-(пиридин-2-ил)этенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил] бензамида.

В атмосфере азота (E)-6-бром-3-[2-(пиридин-2-ил)винил]-1H-индазол (1,0 г; 3,3 ммоль), 2-меркапто-N-метилбензамид (0,67 г; 4,0 ммоль) растворили в 10 мл 1,4-диоксана, затем добавили DIPEA (1,15 мл), Xantphos (0,19 г; 0,33 ммоль) и ацетат палладия (0,074 г; 0,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 101°C в течение 48 ч. Содержимое колбы охладили до комнатной температуры и растворитель отогнали под вакуумом. Полученный твердый продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейного эфира и тетрагидрофурана (1:10 V/V). Фракцию, содержащую продукт, упарили под вакуумом, твердый остаток высушили под вакуумом при температуре 40°C до постоянной массы. Получили 0,65 г акситиниба в виде порошка светло-бежевого цвета. Выход 51%. Чистота продукта по данным ВЭЖХ - 96,7%.

Пример 2. Получение N-метил-2-[[3-[(E)-2-(пиридин-2-ил)этенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил] бензамида.

В колбу в атмосфере азота загрузили карбонат калия (0,552 г; 4,0 ммоль), (E)-6-бром-3-[2-(пиридин-2-ил)винил]-1H-индазол (1,0 г; 3,3 ммоль), аскорбат калия (0,85 г; 4,0 ммоль) и 20 мл диметилсульфоксида при перемешивании. Реакционную смесь поместили в покрытый алюминиевой фольгой стакан объемом 400 мл, оснащённый светодиодным УФ-излучателем YT-10WUV385-0 (Китай) со следующими характеристиками: длина волны излучения 385-390 нм, мощность 10 Вт, сила тока 900-1050 мА, напряжение 9-11 В. Тремя равными порциями добавляли 2,2'-дитиобис[N-метилбензамид] (1,3 г; 4,0 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 7 ч при температуре около 25°C. Полноту протекания реакции контролировали хроматографически. После завершения реакции к реакционной массе прибавили 500 мл очищенной воды. Полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч, твердый осадок фильтровали на пористом фильтре Шотта. дополнительно промывали водой (3×100 мл) и высушивали на вакууме при температуре 40°C до постоянной массы. Маточный раствор обрабатывали водным раствором пероксида

водорода для удаления запаха содержащегося в нем небольшого количества тиола. Получили 1,15 г акситиниба в виде порошка белого цвета. Выход 90%. Чистота продукта по данным ВЭЖХ -99,7% (фиг. 2).

Пример 3. Получение N-метил-2-[[3-[(E)-2-(пиридин-2-ил)этенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил] бензамида (масштабирование).

В сосуд в атмосфере азота загрузили карбонат цезия (65,2 г; 0,2 моль), (E)-6-бром-3-[2-(пиридин-2-ил)винил]-1H-индазол (50,0 г; 0,17 моль), аскорбат натрия (39,6 г; 0,2 моль) и 400 мл диметилсульфоксида при перемешивании. Реакционную смесь поместили в покрытый алюминиевой фольгой сосуд, оснащённый светодиодным УФ-излучателем YT-10WUV385-0 (Китай) со следующими характеристиками: длина волны излучения 385-390 нм, мощность 10 Вт, сила тока 900-1050 мА, напряжение 9-11 В. Несколькими порциями добавляли 2,2'-дитиобис[N-метилбензамид] (66,4 г; 0,2 моль). Реакционную массу перемешивали в течение 38 ч при температуре около 25°C. Полноту протекания реакции контролировали хроматографически. После завершения реакции добавляли 5,0 л очищенной воды. Полученную суспензию перемешивали в течение 3 ч, фильтровали на пористом фильтре Шотта, дополнительно промывали водой (3×300 мл) и высушивали на вакууме при температуре 40°C до постоянной массы. Маточный раствор обрабатывали водным раствором пероксида водорода для удаления запаха содержащегося тиола. Получили 57,4 г акситиниба в виде порошка белого цвета. Выход 89%. Чистота продукта по данным ВЭЖХ - 99,6%. Время удерживания и характер хроматографического пика полностью совпадали с хроматограммой, приведенной на фиг. 2.

Пример 4. Количественное определение содержания 2-меркапто-N-метилбензамида и 2,2'-дитиобис[N-метилбензамида] в образцах акситиниба.

Для образцов акситиниба наличие примеси 2-меркапто-N-метилбензамида и 2,2'-дитиобис[N-метилбензамида] определяют методом ВЭЖХ в соответствии с ГФ РФ (ОФС 1.2.1.2.0005.15 "Высокоэффективная жидкостная хроматография", ОФС 1.2.1.2.0001.15 "Хроматография") на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany), снабженным диодно-матричным детектором с переменной длиной волны, на колонке Symmetry C18 (150×4,6 мм), с размером частиц 5 мкм, размером пор 100 Å.

Хроматографические условия:
длина волны детектора: 220 нм;
скорость потока: 1 мл/мин;
температура колонки: 30°C;
объем подачи: 20 мкл;
время хроматографирования: 20 мин.

Таблица 1. Содержание 2-меркапто-N-метилбензамида и 2,2'-дитиобис[N-метилбензамида] в образцах акситиниба

| | Содержание 2-меркапто-N-метилбензамида (%) | Содержание 2,2´-дитиобис[N-метилбензамида] (%) | Предельное содержание идентифицированной примеси (%) |
|---|---|---|---|
| Акситиниб по примеру **1** | 0,52 | 0,24 | 0,15 |
| Акситиниб по примеру **2** | 0,09 | 0,08 | |
| Акситиниб по примеру **3** | 0,10 | 0,11 | |

Пример 5. Получение N-метил-2-[[3-[(E)-2-(пиридин-2-ил)этенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил] бензамида без использования восстановителя.

В колбу в атмосфере азота загрузили карбонат калия (0,552 г; 4,0 ммоль), (E)-6-бром-3-[2-(пиридин-2-ил)винил]-1H-индазол (1,0 г; 3,3 ммоль) и 20 мл диметилсульфоксида при перемешивании. Реакционную смесь поместили в покрытый алюминиевой фольгой стакан объемом 400 мл, оснащённый светодиодным УФ-излучателем YT-10WUV385-0 (Китай) со следующими характеристиками: длина волны излучения 385-390 нм, мощность 10 Вт, сила тока 900-1050 мА, напряжение 9-11 В. Равными порциями добавляли 2,2'-дитиобис[N-метилбензамид] (1,3 г; 4,0 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 6 ч при температуре около 25°C и еще 14 ч при температуре около 40°C с периодическим контролем при помощи ВЭЖХ, однако образования нужного продукта не происходило.

Пример 6. Получение N-метил-2-[[3-[(E)-2-(пиридин-2-ил)этенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил] бензамида без использования восстановителя.

Синтез проводили на загрузке в условиях, аналогичных условиям по примеру 2, за исключением того, что вместо карбоната калия в качестве основания использовали эквивалентное количество ортофосфата калия. По данным ВЭЖХ протекания реакции не наблюдалось.

Пример 7. Получение N-метил-2-[[3-[(E)-2-(пиридин-2-ил)этенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]

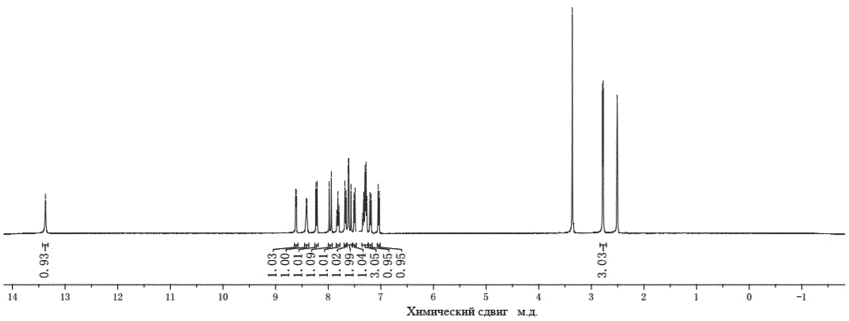
бензамида.

В колбу в атмосфере азота загрузили карбонат калия (0,552 г; 4,0 ммоль), (E)-6-бром-3-[2-(пиридин-2-ил)винил]-1H-индазол (1,0 г; 3,3 ммоль), аскорбат калия (0,85 г; 4,0 ммоль) и 20 мл диметилсульфоксида при перемешивании. Реакционную смесь поместили в покрытый алюминиевой фольгой стакан объемом 400 мл, оснащённый светодиодным УФ-излучателем NVSU233A (Китай) со следующими характеристиками: длина волны излучения 365 нм, мощность 5,88 Вт, сила тока 1400 мА, напряжение 3,6-4,0 В. Тремя равными порциями добавляли 2,2'-дитиобис[N-метилбензамид] (1,3 г; 4,0 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 14 ч при температуре около 25°C с периодическим контролем при помощи ВЭЖХ. После завершения реакции к реакционной массе прибавили 500 мл очищенной воды. Полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч, твердый осадок фильтровали на пористом фильтре Шотта, дополнительно промывали водой (3×100 мл) и высушивали на вакууме при температуре 40°C до постоянной массы. Маточный раствор обработали добавлением 37%-го раствора пероксида водорода для удаления запаха содержащегося тиола. Получили 0,32 г акситиниба в виде смеси (E)- и (Z)-изомеров в соотношении примерно 1:4 по данным $^1$H ЯМР. Выход 25%.

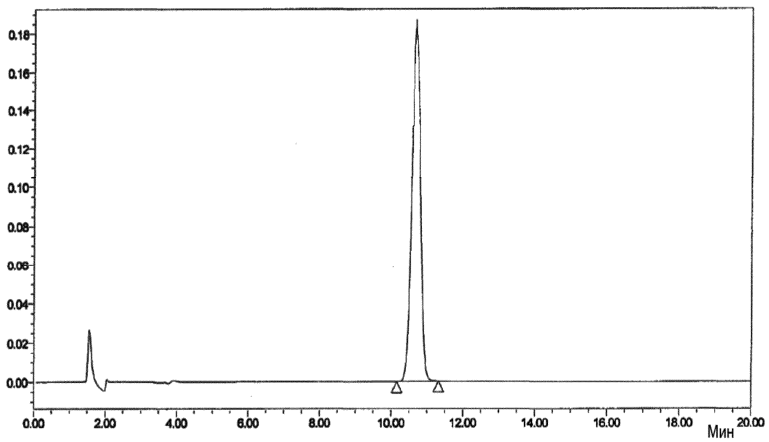
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения N-метил-2-[[3-[(E)-2-(пиридин-2-ил)этенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамида (акситиниба), включающий реакцию (E)-6-бром-3-[2-(пиридин-2-ил)винил]-1H-индазола и 2,2'-дитиобис[N-метилбензамида] в присутствии карбоната щелочного металла и аскорбата щелочного металла, отличающийся тем, что способ осуществляют без использования катализатора, но при облучении ультрафиолетом с длиной волны 385-390 нм.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве щелочного металла используют калий.




Фиг. 1




Фиг. 2