

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041517**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.10.31

(21) Номер заявки
202091633

(22) Дата подачи заявки
2020.07.31

(51) Int. Cl. **A61K 31/47** (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4-[3-ХЛОР-4-(ЦИКЛОПРОПИЛКАРБАМОИЛАМИНО)ФЕНОКСИ]-7-МЕТОКСИХИНОЛИН-6-КАРБОКСАМИДА МЕТАНСУЛЬФОНАТА**

(43) **2022.02.28**

(96) **2020000071 (RU) 2020.07.31**

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

(56) RU-C2-2328489
EP-A1-3287444
WO-A1-2019228485
WO-A1-2008087399
CN-A-103420976

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

(74) Представитель:
Москалев Е.А. (RU)

(57) Изобретение относится к способу получения 4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамида метансульфоната (ленватиниба мезилата), противоопухолевого препарата из группы ингибиторов киназ. Техническим результатом является разработка способа синтеза левватиниба мезилата, который по сравнению с известными из уровня техники аналогами лишен недостатков, связанных с использованием органических растворителей. Способ получения левватиниба мезилата заключается в том, что основание левватиниба растворяют в метансульфоновой кислоте, затем полученный раствор добавляют в воду, левватиниба мезилат выделяют фильтрованием.

041517
B1

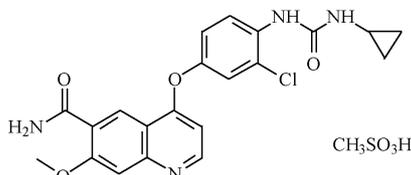
041517
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к способам получения 4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамида метансульфоната (ленватиниба мезилата), противоопухолевого препарата из группы ингибиторов киназ.

Предшествующий уровень техники

Настоящее изобретение относится к новым способам получения 4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамида метансульфоната (ленватиниба мезилата; международное непатентованное название - ленватиниб), которое характеризуется следующей структурной формулой:



Брутто-формула: $C_{21}H_{19}ClN_4O_4 \cdot CH_4O_3S$.

Молекулярная масса 522,96 (мезилат), 426,86 (основание).

Ленватиниб является пероральным мультирецепторным ингибитором тирозинкиназы, активным в отношении рецепторов васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF): VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4). Он также ингибирует другие киназы, задействованные в патологическом ангиогенезе, росте и прогрессировании опухоли, такие как рецепторы фактора роста фибробластов, FGFR1, 2, 3 и 4, а также и рецепторы тромбоцитарного фактора роста альфа-типа, такие как KIT и RET. В 2015 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило применение ленватиниба для лечения пациентов с местно-рецидивирующим или метастатическим, прогрессирующим, устойчивым к терапии радиоактивным йодом формам карциномы щитовидной железы.

Впервые кристаллические формы различных солей ленватиниба описаны в патентном семействе с датой приоритета от 25.12.2003 по заявке JP 2003-430939, включающем патент РФ № 2328489 С2 (опубл. 10.07.2008, МПК: C07D 215/48, A61K 31/47, A61P 9/10, A61P 17/06, A61P 27/02, A61P 29/00, A61P 35/00). Так в российском патенте описаны способы получения метансульфоната 4-(3-хлор-4-(циклопропиламинокарбонил)аминофенокси)-7-метокси-6-хинолинкарбоксамида (основания ленватиниба). Основной способ включает стадию смешивания основания ленватиниба, растворителя и метансульфонової кислоты для растворения. Кристаллизация продукта из раствора происходила при охлаждении нагретого раствора, а также могла быть инициирована прибавлением антирастворителя и внесением затравки нужной кристаллической формы. Ввиду крайне низкой водной растворимости ленватиниба для превращения его в мезилат использовали органические растворители, такие как уксусная кислота, метанол. Другой подход к получению ленватиниба мезилата основан на различных методах удаления растворителя из соответствующих сольватов.

В патенте США № 10246418 В2 (опубл. 02.04.2019, МПК: A61K 31/47, A61P 35/00, C07D2 15/48, C07C2 55/03) описан способ получения ленватиниба мезилата (кристаллической формы М), включающий получение суспензии основания ленватиниба в ацетонитриле, прибавление (по каплям) метансульфонової кислоты, длительное перемешивание и выделение кристаллического продукта центрифугированием. Аналогичный способ раскрывается в международной заявке WO 2018196687 (опубл. 01.11.2018, МПК: A61K 31/47; A61P 35/00; C07D 215/48) в примере 1 для получения кристаллической формы I ленватиниба мезилата из соответствующего основания в среде ацетонитрила или смеси ацетонитрил-вода под действием метансульфонової кислоты. Там же в примере 2 показана возможность быстрой трансформации известной кристаллической формы М в условиях высокой влажности.

В международной патентной заявке WO 2019092625 (опубл. 16.05.2019, МПК: A61K 31/00; C07D 213/73; C07D 215/00) описаны способы получения ленватиниба и полупродуктов для его синтеза, а также приведены примеры способов получения ленватиниба мезилата. Основание ленватиниба в диметилацетамиде нагревают до получения истинного раствора. Затем добавляют метансульфоновою кислоту в метилизобутилкетоне и перемешивают. Полученный осадок фильтруют, промывают и высушивают.

В международной заявке WO 2018122780 (опубл. 05.07.2018, МПК: A61K 31/47; C07D 215/00; C07D 215/48) описан способ получения кристаллической формы VN1 ленватиниба мезилата, согласно которому к ленватинибу (в форме основания) в метилизобутилкетоне прибавляют метансульфонокислоту и перемешивают 24 ч. Продукт выделяют фильтрованием.

В международной заявке WO 2019228485 (опубл. 05.12.2019, МПК: A61K 31/47; A61P 35/00; C07D 215/48) раскрывается способ получения кристаллической формы X ленватиниба мезилата, включающий приготовление суспензии ленватиниба (основания) в водном метаноле, прибавлении метансульфонової кислоты (по каплям), нагревании до растворения и последующей кристаллизации продукта из охлажденного до комнатной температуры раствора.

Согласно описанию к патентной заявке Китая CN 110229103 А (опубл. 13.09.2019, МПК: C07C 303/32; C07C 309/04; C07D 215/48), кристаллическая форма В ленватиниба мезилата может быть получе-

на из основания левлатиниба и метансульфоновой кислоты в среде изопропанола, пропанола, тетрагидрофурана и метилэтилкетона. Способ синтеза левлатиниба мезилата из соответствующего основания под действием метансульфоновой кислоты в среде изопропанола также описан в международной заявке WO 2017221214 A1 (опубл. 28.12.2017, МПК: A61K 31/47; C07D 215/48).

В патентной заявке Китая CN 109824590 A (опубл. 31.05.2019, МПК: C07D 215/48) описан способ получения левлатиниба мезилата из соответствующего основания, включающий использование четырёх органических растворителей: уксусной кислоты, изопропанола, изопропилацетата и этанола.

Метансульфоновая кислота широко применяется в промышленности в качестве экологически-безопасного кислотного электролита, обладающего низкой токсичностью, хорошей биоразлагаемостью и низкой летучестью. Последнее означает отсутствие рисков того, что пары кислоты могут воспламениться в рабочей зоне. Метансульфоновая кислота считается природным соединением и является частью природного круговорота (цикла) серы [M. D. Gernon et al. Environmental benefits of methanesulfonic acid: Comparative properties and advantages. *Green Chem.*, 1999, 1, 127-140]. Она также нашла нишевое применение в качестве кислотного растворителя и одновременно реагента для синтеза лекарств из группы бифосфонатов. Препараты этого класса широко используются для лечения остеопороза и других заболеваний костной ткани [A. Grim et al. The Synthesis of Risedronic Acid and Alendronate Applying Phosphorus Oxychloride and Phosphorous Acid in Methanesulfonic Acid. *Lett. Drug Design & Discov.*, 2015, 12, 253-258].

Таким образом, уровень техники, относящийся к способам получения левлатиниба мезилата из левлатиниба основания, является довольно однородным и включает в себя обязательное использование органических растворителей и метансульфоновой кислоты. Использование в качестве растворителя или дисперсионной среды воды без добавления органических растворителей из уровня техники не известно. Вместе с тем, известно, что органические растворители обладают рядом недостатков по сравнению с водой, такими как:

- 1) потенциальная пожаро- и взрывоопасность в рабочей зоне, накладывающая ограничения на объём производственного помещения, конструкцию здания и его элементов, режим воздухообмена, требования к защите от статического электричества и т.д.;
- 2) токсичность для организма человека и окружающей среды;
- 3) необходимость соблюдать нормы по остаточному содержанию органических растворителей в активной фармацевтической субстанции и готовом лекарственном средстве, а также разрабатывать и применять методы их количественного определения;
- 4) высокая вероятность образования сольватов. При этом удаление растворителя из кристаллической решетки, как правило, энергозатратно и может вести к частичным или полным полиморфным превращениям или аморфизации, что вызывает изменение свойств субстанции;
- 5) временное хранение, утилизация или регенерация отработанных растворителей;
- 6) более высокая стоимость.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является решение указанных проблем, заключающееся в предлагаемых новых способах получения левлатиниба мезилата из левлатиниба основания в водной среде без использования органических растворителей. Настоящее изобретение можно считать важным техническим достижением, обладающим ценностью для современной постиндустриальной экономики, основанной на ресурсосберегающих технологиях.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым способам получения 4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамид метансульфоната (левлатиниба мезилата), противоопухолевого препарата из группы ингибиторов киназ.

Техническим результатом заявленной группы изобретений является разработка способов синтеза левлатиниба мезилата, которые, по сравнению с известными из уровня техники способами, являются свободными от использования легковоспламеняющихся органических растворителей. Отсутствие в заявленных способах использования органических растворителей обеспечивает многочисленные положительные эффекты, вытекающие из недостатков известных аналогов, перечисленных выше.

Авторами изобретения было неожиданно обнаружено, что левлатиниба основание, которое практически нерастворимо в воде, может быть превращено в соответствующую кислотно-аддитивную соль с метансульфоновой кислотой (левлатиниба мезилат) без использования органических растворителей (со-растворителей).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения готовят суспензию левлатиниба основания в воде с добавлением необходимого по стехиометрии количества метансульфонокислоты (допускается 5%-ный избыток) и полученную суспензию перемешивают в течение времени, достаточного для полного протекания химической реакции. Необходимым условием полной конверсии исходного вещества является достаточно мелкий размер частиц, не более 0,2 мм и, соответственно, удельная поверхность порошка левлатиниба основания, позволяющие достичь диффузии метансульфонокислоты в глубину гранул. Это обеспечивает полноту конверсии основания левлатиниба в соответствующий мезилат (см. пример 1). Поскольку частицы левлатиниба основания, получаемые механическим измельчением, имеют неправильную форму, под размером частиц авторы изобретения понимают размер частиц, определяемый сито-

вым анализом на плоских ситах с ячейками квадратной формы.

Незначительный избыток метансульфоновой кислоты удаляется путём промывания твердого продукта водой. При использовании основания ленватиниба с размером частиц в интервале 0,2-0,4 мм наблюдается не совсем полная конверсия основания, а для гранул с размером 1,4-2,0 мм - еще менее полная. Степень конверсии оценивалась по содержанию мезилата в продукте реакции методом ионной хроматографии с использованием кондуктометрического детектора и метода внешнего стандарта. Типичная хроматограмма приведена на фиг. 2. Таким образом, размер частиц исходного вещества представляется существенным фактором для достижения полной конверсии в реакции.

В дополнительном варианте осуществления изобретения для получения ленватиниба мезилата в водной среде используют ленватиниба основание и ангидрид метансульфокислоты. Последний быстро гидролизуется в водной среде, генерируя метансульфокислоту *in situ*. Представленный на фиг. 1 спектр ^1H ЯМР полученного продукта соответствует ленватиниба мезилату. Отсутствие в спектре заметных побочных продуктов, в частности продуктов ацилирования исходного вещества, подтверждает применимость данного способа.

Еще один вариант осуществления изобретения заключается в том, что основание ленватиниба растворяют в метансульфоновой кислоте и полученный раствор смешивают с избытком воды. Образующуюся суспензию продукта отфильтровывают, промывают от остатков метансульфоновой кислоты водой и высушивают. Данный вариант позволяет обойтись без измельчения основания ленватиниба, однако требует существенно большего количества метансульфокислоты, чем требуется по стехиометрии. Наличие в молекуле ленватиниба только одного основного центра (атома азота хинолинового фрагмента) исключает образование двузамещенной соли (димезилата ленватиниба) в указанных условиях.

Перечень фигур

Для пояснения сущности заявляемого технического решения к описанию приложены фиг. 1, 2.

На фиг. 1 приведен ^1H ЯМР спектр ленватиниба мезилата по примеру 4, зарегистрированный на частоте 600 МГц в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMCO-d6).

На фиг. 2 приведена ионная хроматограмма ленватиниба мезилата, полученного по примеру 1.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Спектры ^1H ЯМР были зарегистрированы в насыщенном растворе в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMCO-D6) на ЯМР-спектрометре высокого разрешения Bruker AVANCE 600 на рабочих частотах 600 МГц.

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

Пример 1. Синтез ленватиниба мезилата в водной среде

Ленватиниба основание измельчают и просеивают на вибростенде через плоские сита с квадратными ячейками, отбирая фракцию гранул с номинальным размером частиц 0,1-0,2 мм (10 г, 0,0234 моль). Полученный порошок загружают в аппарат с мешалкой и прибавляют 150 мл воды, перемешивают до образования однородной суспензии и прибавляют метансульфоновую кислоту (2,36 г, 0,0246 моль). Перемешивание продолжают при температуре $20\pm 5^\circ\text{C}$ в течение 22 ч. Суспензию продукта отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл), ресуспендируют в 150 мл воды, перемешивают суспензию в течение 2 ч, снова отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл) и высушивают под вакуумом до постоянной массы при температуре $40\pm 3^\circ\text{C}$. Получают 11,89 г (выход 97%).

Пример 2. Синтез ленватиниба мезилата в водной среде (пример сравнения)

Ленватиниба основание измельчают и просеивают на вибростенде через плоские сита с квадратными ячейками, отбирая фракцию гранул с номинальным размером частиц 0,2-0,4 мм (10 г, 0,0234 моль). Полученный порошок загружают в аппарат с мешалкой и прибавляют 150 мл воды, перемешивают до образования однородной суспензии и прибавляют метансульфоновую кислоту (2,36 г, 0,0246 моль). Перемешивание продолжают при температуре $20\pm 5^\circ\text{C}$ в течение 22 ч. Суспензию продукта отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл), ресуспендируют в 150 мл воды, перемешивают суспензию в течение 2 ч, снова отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл) и высушивают под вакуумом до постоянной массы при температуре $40\pm 3^\circ\text{C}$. Получают 11,52 г (94%).

Пример 3. Синтез ленватиниба мезилата в водной среде (пример сравнения)

Ленватиниба основание измельчают и просеивают на вибростенде через плоские сита с квадратными ячейками, отбирая фракцию гранул с номинальным размером частиц 1,4-2,0 мм (10 г, 0,0234 моль). Полученный порошок загружают в аппарат с мешалкой и прибавляют 150 мл воды, перемешивают до образования однородной суспензии и прибавляют метансульфоновую кислоту (2,36 г, 0,0246 моль). Перемешивание продолжают при температуре $20\pm 5^\circ\text{C}$ в течение 22 ч. Суспензию продукта отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл), ресуспендируют в 150 мл воды, перемешивают суспензию в течение 2 ч, снова отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл) и высушивают под вакуумом до постоянной массы при температуре $40\pm 3^\circ\text{C}$. Получают 11,29 г (92%).

Пример 4. Синтез левватиниба мезилата в водной среде с использованием ангидрида метансульфоновой кислоты

Левватиниба основание измельчают и просеивают на вибростенде через плоские сита с квадратными ячейками, отбирая фракцию гранул с номинальным размером частиц 0,1-0,2 мм (10 г, 0,0234 моль). Полученный порошок загружают в аппарат с мешалкой и прибавляют 150 мл воды, перемешивают до образования однородной суспензии и прибавляют ангидрид метансульфоновой кислоты (2,14 г, 0,0123 моль). Перемешивание продолжают при температуре $20\pm 5^\circ\text{C}$ в течение 22 ч. Суспензию продукта отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл), ресуспендируют в 150 мл воды, перемешивают суспензию в течение 2 ч, снова отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл) и высушивают под вакуумом до постоянной массы при температуре $40\pm 3^\circ\text{C}$. Получают 11,64 г (95%).

Пример 5. Синтез левватиниба мезилата в водной среде с использованием ангидрида метансульфоновой кислоты (пример сравнения)

Левватиниба основание измельчают и просеивают на вибростенде через плоские сита с квадратными ячейками, отбирая фракцию гранул с номинальным размером частиц 1,4-2,0 мм (10 г, 0,0234 моль). Полученный порошок загружают в аппарат с мешалкой и прибавляют 150 мл воды, перемешивают до образования однородной суспензии и прибавляют ангидрид метансульфоновой кислоты (2,14 г, 0,0123 моль). Перемешивание продолжают при температуре $20\pm 5^\circ\text{C}$ в течение 22 ч. Суспензию продукта отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл), ресуспендируют в 150 мл воды, перемешивают суспензию в течение 2 ч, снова отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл) и высушивают под вакуумом до постоянной массы при температуре $40\pm 3^\circ\text{C}$. Получают 11,15 г (91%).

Пример 6. Синтез левватиниба мезилата в среде метансульфоновой кислоты

Левватиниба основание (2,00 г) растворяют в метансульфоновой кислоте (20,0 г) при температуре $40-45^\circ\text{C}$. Полученный раствор медленно прибавляют в 400 мл воды при интенсивном перемешивании. После окончания прибавления температуру реакционной массы снижают до 20°C и образовавшуюся суспензию перемешивают еще примерно 1 ч. Осадок отфильтровывают, промывают водой (4×10 мл) и высушивают в вакууме до постоянной массы при температуре $40\pm 3^\circ\text{C}$. Получают 1,10 г (90%).

Пример 7. Определение метансульфонокислоты в образцах левватиниба мезилата.

Содержание метансульфонокислоты определяли с помощью ионной хроматографии с использованием кондуктометрического детектора и метода внешнего стандарта. Разделение проводили в колонке из нержавеющей стали с внутренним диаметром 4,6 мм, длиной 100 мм, заполненной анионообменной смолой, содержащей четвертичные аммониевые группы, привитые к гидрофильному полиметилметакрилатному гелю с размером частиц 5 мкм (IC NI-424, Shodex). В качестве подвижной фазы использовали раствор, приготовленный из 1,1 г 4-гидроксibenзойной кислоты, 0,6 г бис(2-гидроксиэтил)иминотрис(гидроксиэтил)метан и 0,002 г моногидрата транс-1,2 диаминоциклогексан-N,N,N'-тетрауксусной кислоты в 1 л воды. Температура колонки была $+40^\circ\text{C}$, постоянная скорость тока приблизительно равнялась 1,0 мл/мин. На всех хроматограммах число теоретических тарелок для пика метансульфонат-аниона составляло не менее 1800, коэффициент асимметрии не менее 0,6 и не выше 1,2.

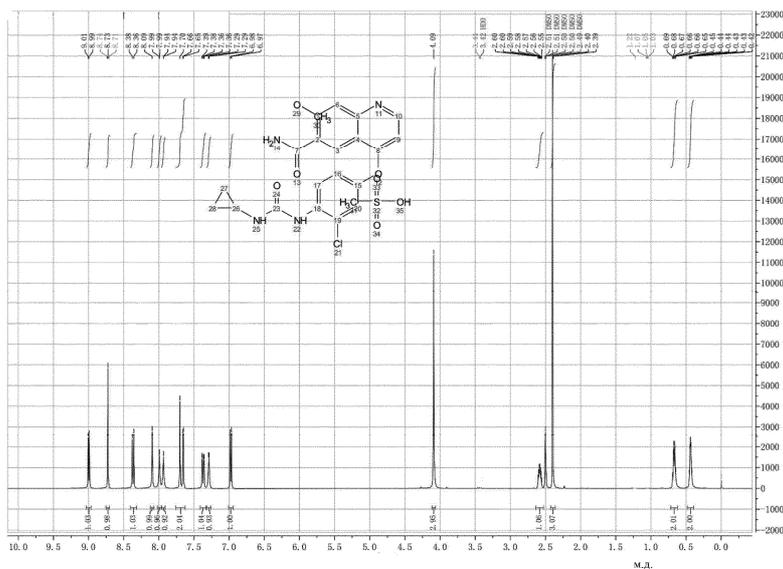
Таблица. Данные о содержании метансульфоновой кислоты в образцах по примерам 1-6

Образец по примеру №	Содержание метансульфоновой кислоты, %	Нормативное значение, %
1	18,3	18,35 \pm 1,5
2	17,1	
3	15,9	
4	18,6	
5	16,3	
6	19,5	

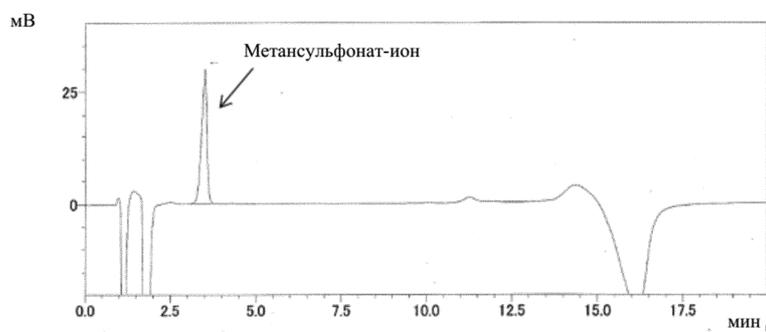
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ получения левватиниба мезилата, отличающийся тем, что основание левватиниба растворяют в метансульфоновой кислоте, затем полученный раствор добавляют в воду, левватиниба мезилат выделяют фильтрованием.

041517



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПО
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2