

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091852 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.31

(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.08.31

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-[3-[5-(2-АМИНОПИРИМИДИН-4-ИЛ)-2-ТРЕТ-БУТИЛ-1,3-ТИАЗОЛ-4-ИЛ]-2-ФТОРФЕНИЛ]-2,6-ДИФТОРБЕНЗОСУЛЬФОНАМИДА МЕТАНСУЛЬФОНАТА И ПРОДУКТ, ПОЛУЧЕННЫЙ УКАЗАННЫМ СПОСОБОМ

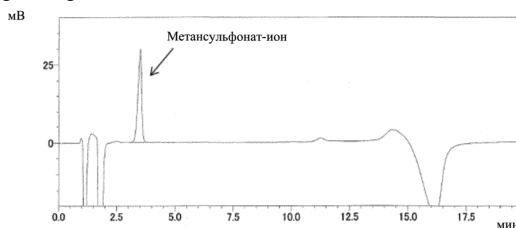
(96) 2020000086 (RU) 2020.08.31

(72) Изобретатель:

(71) Заявитель:
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"АКСЕЛЬФАРМ" (RU)

Иванов Андрей Сергеевич, Скорняков
Юрий Владимирович, Торчинов
Георгий Юрьевич (RU)

(57) Изобретение относится к способу получения N-[3-[5-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-трет-бутил-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил]-2,6-дифторбензосульфонамида метансульфоната (дабрафениба мезилата), противоопухолевого средства из группы ингибиторов киназ, а также продукту, полученному указанным способом. Техническим результатом является уменьшение пожаро- и взрывоопасности в рабочей зоне получения дабрафениба мезилата, снижение токсичности способа и получаемого продукта, уменьшение вероятности образования сольватов, полиморфных превращений и аморфизации продукта при производстве дабрафениба мезилата. Способ получения дабрафениба мезилата из основания дабрафениба и метансульфоновой кислоты или её ангидрида заключается в том, что синтез проводят в водной среде с использованием в качестве сырья основания дабрафениба с размером частиц до 0,2 мм.



A1

202091852

202091852

A1

МПК: А61К31/506; А61К31/5377; А61К31/541;
А61Р35/00; С07D417/04; С07D417/14

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-[3-[5-(2-АМИНОПИРИМИДИН-4-ИЛ)-
2-ТРЕТ-БУТИЛ-1,3-ТИАЗОЛ-4-ИЛ]-2-ФТОРФЕНИЛ]-2,6-
ДИФТОРБЕНЗОСУЛЬФОНАМИДА МЕТАНСУЛЬФОНАТА И ПРОДУКТ,
ПОЛУЧЕННЫЙ УКАЗАННЫМ СПОСОБОМ

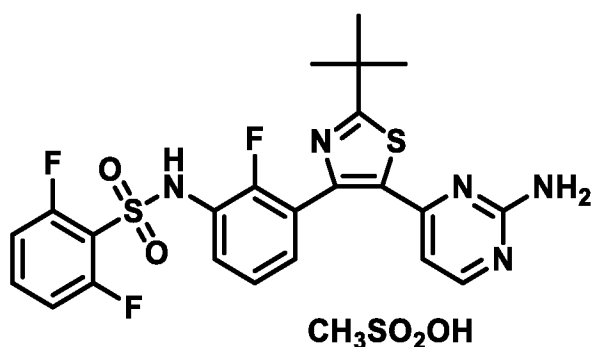
Описание изобретения

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к способу получения N-[3-[5-(2-аминопириимидин-4-ил)-2-трет-бутил-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил]-2,6-дифторбензосульфонамида метансульфоната (дабрафениба мезилата), противоопухолевого средства из группы ингибиторов киназ, а также продукту, полученному указанным способом.

Предшествующий уровень техники

Настоящее изобретение относится к новым способам получения известного соединения N-[3-[5-(2-аминопириимидин-4-ил)-2-трет-бутил-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил]-2,6-дифторбензосульфонамида мезилата (дабрафениба мезилата; GSK2118436 мезилат, международное непатентованное название - дабрафениб), которое характеризуется следующей структурной формулой:



Брутто формула:

$C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2 \times CH_3SO_2OH$

Молекулярная масса:

519,56 (основание); 615,66 (мезилат)

CAS: 1195765-45-7

Дабрафениб является мощным селективным конкурирующим с АТФ ингибитором RAF-киназ со значениями половины максимальной ингибирующей концентрации IC_{50} для изоферментов BRAF V600E, BRAF V600K и BRAF V600D, составляющими 0,65 нмоль, 0,5 нмоль и 1,84 нмоль, соответственно. Онкогенные мутации гена BRAF ведут к конститутивной активации пути RAS/RAF/MEK/ERK и стимуляции роста опухолевых клеток. Мутации гена BRAF с высокой частотой выявляются при специфических новообразованиях, включая меланому (примерно в 50 % случаев). Наиболее часто наблюдающаяся мутация гена BRAF - V600E, а также следующая наиболее распространенная мутация V600K, которые составляют 95 % от мутаций гена BRAF у всех больных раком. В редких случаях могут выявляться другие мутации, такие как V600D, V600G и V600R. Дабрафениб также ингибирует изоферменты CRAF и BRAF дикого типа, IC_{50} для которых составляют 5,0 нмоль и 3,2 нмоль, соответственно. Дабрафениб ингибирует рост клеток меланомы, несущих мутацию гена BRAF V600, как *in vitro*, так и *in vivo* [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тафинлар в форме капсул (ЛП 002274-111013), далее ИМП Тафинлар].

В евразийском патенте №019349 В1 (опубл. 31.03.2014, МПК: A01N43/42), а также в международной заявке WO2009137391 А3 (опубл. 12.11.2009, МПК: А61К31/506; А61К31/5377; А61К31/541; А61Р35/00; С07D417/04; С07D417/14), относящейся к тому же патентному семейству, описан способ синтеза дабрафениба мезилата из основания дабрафениба и эквимольного количества метансульфоновой кислоты в изопропанол. Образовавшийся осадок фильтруют и промывают диэтиловым эфиром. Выход составляет 83%. Альтернативным способом дабрафениба мезилат получают из дабрафениба основания и избытка метансульфоновой кислоты в среде водного ацетонитрила с использованием затравочной суспензии целевого продукта 1,0 % масс./масс в ацетонитриле. Выход составляет 85,1 %. Идентичные способы раскрываются в международных публикациях WO2011047238 А1 (опубл. 21.04.2011), WO2015087279 А1 (опубл. 18.06.2015; МПК:

A61K31/506; A61K31/519; A61K39/395; A61P35/00; A61P35/02; A61P35/04), WO2017037587 A1 (опубл. 09.03.2017; A61K31/4439; A61K31/506; A61K31/519; A61P35/00), WO2017037573 A1 (опубл. 09.03.2017), WO2014195852 A1 (опубл. 11.12.2014) и WO2014066606 A2 (опубл. 01.05.2014).

В международной публикации WO2015003571 A1 (опубл. 15.01.2015; МПК: A61 K31/506; A61 P35/00; C07 D417/04) описан способ синтеза кристаллической формы I дабрафениба мезилата из дабрафениба основания и эквимольного количества метансульфоновой кислоты в изопропанол. Образовавшийся осадок фильтруют и промывают диэтиловым эфиром. Выход составляет 87%. Использование диэтилового эфира в промышленном производстве крайне нежелательно не только ввиду его высокой летучести, но также и из-за склонности к образованию взрывчатых пероксидных соединений. Последние накапливаются в диэтиловом эфире при хранении в присутствии воздуха и/или на свету [D.E. Clark, Peroxides and Peroxide - Forming Compounds, *Chem. Health Safety*, 2001, 8 (5), 12-21].

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 при производстве. 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. Grün *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 дабрафениба мезилата из дабрафениба основания, является довольно однородным и включает в себя обязательное использование органических растворителей и метансульфоновой кислоты. Применение 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. Спецификой фармацевтического производства является необходимость поддерживать в чистой производственной зоне 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 [ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», дата введения 01.01.2010]. В условиях повышенного давления воздуха облегчается распространение паров растворителей, в том числе, в соседние помещения.
- 2) токсичность для организма человека и окружающей среды;
- 3) необходимость соблюдения нормы по остаточному содержанию органических растворителей в активной фармацевтической субстанции и готовом лекарственном средстве, а также разработки и применения методов их количественного определения;
- 4) высокая вероятность образования сольватов. При этом удаление растворителя из кристаллической решетки, как правило, энергозатратно и может приводить 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 дабрафениба мезилата из дабрафениба 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 способу получения *N*-[3-[5-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-трет-бутил-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил]-2,6-дифторбензосульфонамида метансульфоната (дабрафениба мезилата), противоопухолевого средства из группы ингибиторов киназ, а также продукту, полученному указанным способом.

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

Техническим результатом заявленной группы изобретений является снижение пожаро- и взрывоопасности в рабочей зоне получения дабрафениба мезилата, снижение токсичности способа и получаемого продукта, уменьшение вероятности образования сольватов, полиморфных превращений и аморфизации продукта при производстве дабрафениба мезилата. Предлагаемые способы синтеза дабрафениба мезилата по сравнению с известными из уровня техники способами исключают использование

легковоспламеняющихся органических растворителей. Отсутствие в заявленных способах органических растворителей обеспечивает многочисленные положительные эффекты, перечисленные выше.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения готовят суспензию дабрафениба основания в воде с добавлением необходимого по стехиометрии количества метансульфокислоты (допускается 5%-ный избыток) и полученную суспензию перемешивают в течение времени, требуемого для полного протекания химической реакции. Достаточно малый размер частиц (не более 0,2 мм) и, соответственно, большая удельная поверхность порошка дабрафениба основания, позволяют достичь диффузии метансульфоновой кислоты в глубину гранул и обеспечить полноту конверсии основания дабрафениба в соответствующий мезилат (см. Пример 1). Поскольку частицы дабрафениба основания, получаемые механическим измельчением, имеют неправильную форму, под размером частиц авторы понимают размер частиц, определяемый ситовым анализом на плоских ситах с ячейками квадратной формы. Незначительный избыток метансульфоновой кислоты удаляется путём промывания твердого продукта водой. При использовании основания дабрафениба с размером частиц в интервале 0,2-0,4 мм наблюдается не совсем полная конверсия дабрафениба основания, а для гранул с размером 1,4-2,0 мм – еще менее полная. Степень конверсии оценивается 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, было неожиданно обнаружено, что размер частиц исходного вещества является существенным фактором для достижения полной конверсии в реакции.

В дополнительном варианте осуществления изобретения для получения дабрафениба мезилата в водной среде используют дабрафениба основание и ангидрид метансульфокислоты. Последний быстро гидролизует в водной среде, генерируя метансульфокислоту *in situ*. Представленный на Фиг. 1 спектр ^1H ЯМР полученного продукта соответствует молекулярной структуре

дабрафениба мезилата и спектру кристаллической формы IV дабрафениба мезилата, приведенного на Фиг.5 патента США №9884856 В2 (опубл. 06.02.2018). Он также близок к описанию протонного спектра дабрафениба мезилата, приведенного в публикациях WO2017037587 А1, WO2017037573 А1 и WO2015087279 А1, за исключением сигнала, соответствующего метильной группе мезилата, который в указанных источниках описан как триплет вместо положенного синглета интенсивностью 3 протонных единицы. Отсутствие в спектре заметных побочных продуктов, в частности, продуктов ацилирования исходного вещества, подтверждает применимость данного способа.

В обоих вариантах способа, учитывая отсутствие легколетучих реагентов и органических растворителей, процесс синтеза дабрафениба мезилата можно проводить без обратного холодильника. Это позволяет обойтись меньшим количеством оборудования, что особенно важно при крупномасштабном производстве. Образующиеся жидкие отходы не представляют собой опасности ввиду низкой растворимости основания дабрафениба и его мезилата в воде (при помощи ALOGPS 2.1 было рассчитано значение 0,00262 мг/мл) и низкой токсичности метансульфоната. После нейтрализации небольшого избытка метансульфоновой кислоты водные отходы могут быть сброшены в канализацию.

Перечень фигур чертежей

Для пояснения сущности заявляемой группы изобретений к описанию прилагаются Фигуры 1-2.

На Фиг. 1 приведен ^1H ЯМР спектр дабрафениба мезилата, полученного по примеру 4, зарегистрированный на частоте 600 МГц в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО- d_6).

На Фиг. 2 приведена ионная хроматограмма дабрафениба мезилата, полученного по примеру 1.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Спектры ^1H ЯМР были зарегистрированы в насыщенном растворе в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMSO- D_6) на ЯМР-спектрометре высокого разрешения Bruker AVANCE 600 на рабочих частотах 600 МГц. Определение содержания остаточных растворителей в полученных образцах проводили на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором (ПИД) и устройством парофазного отбора, оснащеном капиллярной колонкой, заполненной DB 624, имеющей длину 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм и толщину пленки 1,4 мкм. Газ-носитель - гелий $\geq 99,99\%$ (V/V).

Кристалличность полученных образцов дабрафениба мезилата определяли методом оптической микроскопии в поляризованном свете в соответствии с Общей фармакопейной статьёй 1.1.0018.15 «Кристалличность».

Все операции проводили в чистом помещении, соответствующем требованиям ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».

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

Пример 1. Синтез дабрафениба мезилата в водной среде

Дабрафениба основание измельчают и просеивают на вибростенде через сита, отбирая фракцию гранул с номинальным размером частиц 0,1-0,2 мм (5,0 г, 0,00962 моль). Полученный порошок загружают в колбу без обратного холодильника и прибавляют 80 мл воды, перемешивают до образования однородной суспензии и прибавляют метансульфоновую кислоту (0,01010 моль). Перемешивание продолжают при температуре 20 ± 5 °С в течение 22 ч. Суспензию продукта отфильтровывают, промывают на фильтре водой (12 мл), ресуспендируют в 80 мл воды, перемешивают суспензию в течение 1 ч, снова отфильтровывают, промывают на фильтре водой (12 мл) и высушивают под вакуумом до постоянной массы при температуре 40 ± 5 °С. Получают 5,74 г дабрафениба мезилата (выход 97 %). Водные отходы нейтрализуют до pH 7 ± 1 и сливают в канализацию. Спектр ^1H ЯМР (600 MHz, DMSO- D_6): δ 10,92 (с,

1Н, NH); 8,06 (д, 1Н); 7,71 (м, 1Н); 7,20-7,50 (м, 7Н); 6,02 (м, 1Н); 2,33 (с, 3Н); 1,41 (с, 9Н) м.д.

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

Дабрафениба основание измельчают и просеивают на вибростенде через сита, отбирая фракцию гранул с номинальным размером частиц 0,2-0,4 мм (5,0 г, 0,00962 моль). Полученный порошок загружают в колбу без обратного холодильника и прибавляют 80 мл воды, перемешивают до образования однородной суспензии и прибавляют метансульфоновую кислоту (0,01010 моль). Перемешивание продолжают при температуре 20 ± 5 °С в течение 22 ч. Суспензию продукта отфильтровывают, промывают на фильтре водой (12 мл), ресуспендируют в 80 мл воды, перемешивают суспензию в течение 1 ч, снова отфильтровывают, промывают на фильтре водой (12 мл) и высушивают под вакуумом до постоянной массы при температуре 40 ± 5 °С. Получают 5,68 г дабрафениба мезилата (выход 96 %). Водные отходы нейтрализуют до pH 7 ± 1 и сливают в канализацию.

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

Дабрафениба основание измельчают и просеивают на вибростенде через сита, отбирая фракцию гранул с номинальным размером частиц 1,4-2,0 мм (5,0 г, 0,00962 моль). Полученный порошок загружают в колбу без обратного холодильника и прибавляют 80 мл воды, перемешивают до образования однородной суспензии и прибавляют метансульфоновую кислоту (0,01010 моль). Перемешивание продолжают при температуре 20 ± 5 °С в течение 22 ч. Суспензию продукта отфильтровывают, промывают на фильтре водой (12 мл), ресуспендируют в 80 мл воды, перемешивают суспензию в течение 1 ч, снова отфильтровывают, промывают на фильтре водой (12 мл) и высушивают под вакуумом до постоянной массы при температуре 40 ± 5 °С. Получают 5,50 г дабрафениба мезилата (выход 93 %). Водные отходы нейтрализуют до pH 7 ± 1 и сливают в канализацию.

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

Дабрафениба основание измельчают и просеивают на вибростенде через сита, отбирая фракцию гранул с номинальным размером частиц 0,1-0,2 мм (5,0 г, 0,00962 моль). Полученный порошок загружают в колбу без обратного холодильника и прибавляют 75 мл воды, перемешивают до образования однородной суспензии и прибавляют ангидрид метансульфоновой кислоты (9,92 г, 0,0053 моль). Перемешивание продолжают при температуре 20 ± 5 °С в течение 22 ч. Суспензию продукта отфильтровывают, промывают на фильтре водой (15 мл), ресуспендируют в 80 мл воды, перемешивают суспензию в течение 1,5 ч, снова отфильтровывают, промывают на фильтре водой (15 мл) и высушивают под вакуумом до постоянной массы при температуре 40 ± 5 °С. Получают 5,61 г дабрафениба мезилата (95%). Спектр ^1H ЯМР полученного продукта приведен на Фиг.1. Водные отходы нейтрализуют до pH 7 ± 1 и сливают в канализацию.

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

Дабрафениба основание измельчают и просеивают на вибростенде через сита, отбирая фракцию гранул с номинальным размером частиц 1,4-2,0 мм (5,0 г, 0,00962 моль). Полученный порошок загружают в колбу без обратного холодильника и прибавляют 75 мл воды, перемешивают до образования однородной суспензии и прибавляют ангидрид метансульфоновой кислоты (9,92 г, 0,0053 моль). Перемешивание продолжают при температуре 20 ± 5 °С в течение 22 ч. Суспензию продукта отфильтровывают, промывают на фильтре водой (15 мл), ресуспендируют в 80 мл воды, перемешивают суспензию в течение 1,5 ч, снова отфильтровывают, промывают на фильтре водой (15 мл) и высушивают под вакуумом до постоянной массы при температуре 40 ± 5 °С. Получают 5,39 г дабрафениба мезилата (выход 91%). Водные отходы нейтрализуют до pH 7 ± 1 и сливают в канализацию.

Пример 6. Количественное определение метансульфокислоты в образцах дабрафениба мезилата.

Содержание метансульфокислоты в образцах дабрафениба мезилата 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(гидроксиметил)метан и 0,002 г моногидрата транс-1,2-диаминоциклогексан-*N,N,N',N'*-тетрауксусной кислоты в 1 л воды. Температура колонки была +40 °С, 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. Погрешность методики составила $\pm 0,4$ %.

Таблица 1 - Содержание метансульфоновой кислоты в образцах по примерам 1-5.

Образец по примеру №	Содержание метансульфоновой кислоты, %	Нормативное значение содержания метансульфоновой кислоты, %
1	15,6	15,6 \pm 1,0
2	15,3	
3	13,5	
4	15,7	
5	13,0	

Пример 7а. Синтез дабрафениба мезилата в среде изопропанола (пример сравнения)

Дабрафениба основание (5,0 г, 0,00962 моль) загрузили в колбу, оснащенную обратным холодильником для улавливания паров растворителя, и прибавили 90 мл безводного изопропанола. Содержимое колбы перемешивали до образования однородной суспензии, затем прибавили метансульфоновую кислоту (0,01010 моль). Реакционную смесь нагревали при 60 ± 5 °С в течение 30 мин, затем охлаждали при перемешивании в течение около 40 минут до температуры 10 ± 5 °С. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли на фильтре безводным изопропанолом (10 мл), и высушили под вакуумом до постоянной массы при температуре 40 ± 5 °С. Фильтрат собирали в отдельную ёмкость для передачи на регенерацию. При выполнении операций дозирования растворителя, фильтрования осадка и промывания его на фильтре ощущался характерный запах изопропанола. Получили 4,61 г дабрафениба мезилата в виде аморфного порошка (выход 78 %). Остаточное содержание изопропанола в продукте – 0,25% по данным ГЖХ. После хранения образца продукта в течение 3 месяцев при комнатной температуре в закупоренной вialsе, вещество самопроизвольно закристаллизовалось.

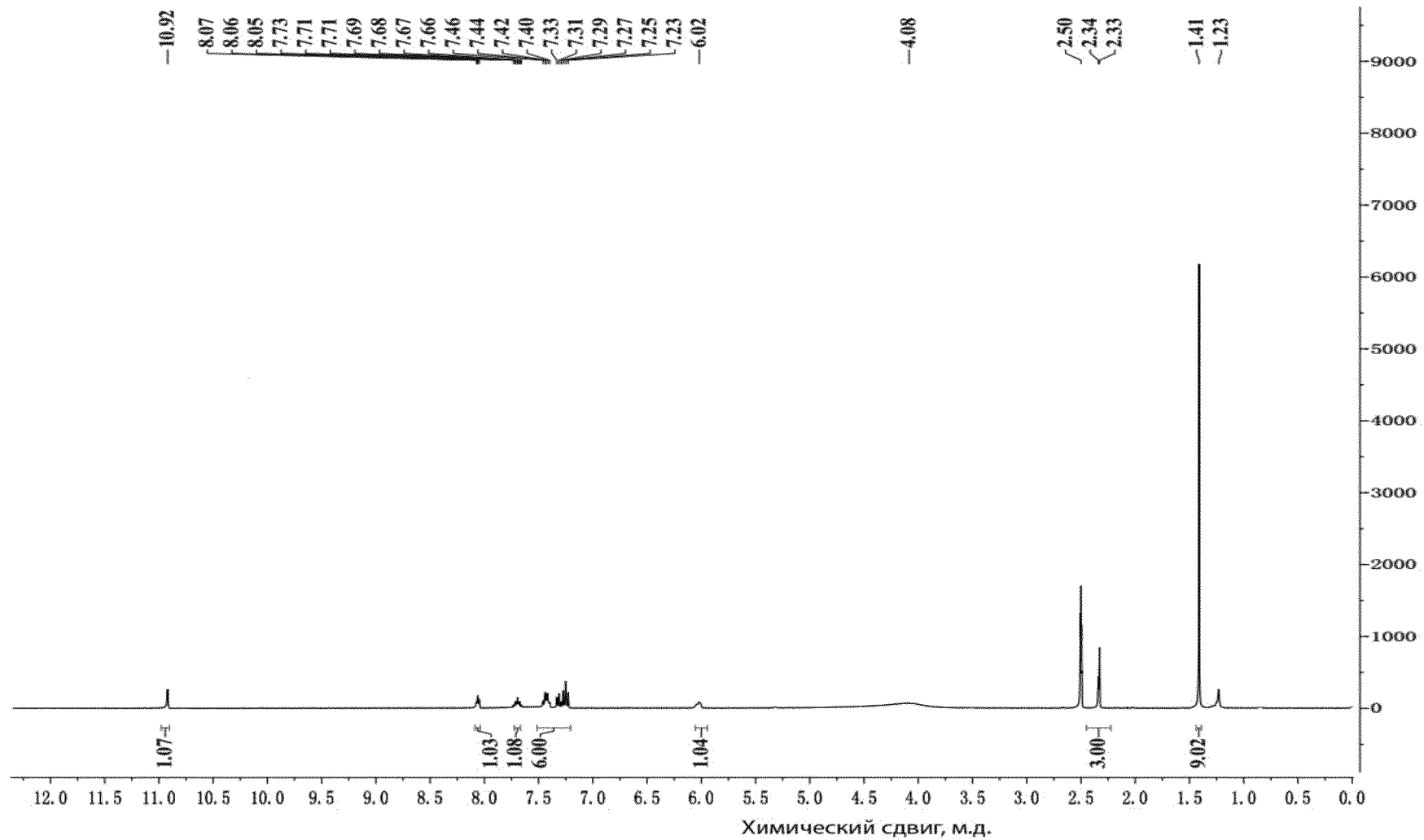
Пример 7б. Синтез дабрафениба мезилата в среде водного этилцеллозольва (пример сравнения)

Методика эксперимента была аналогична Примеру 7а, за исключением того, что вместо метансульфоновой кислоты использовали ангидрид метансульфоновой кислоты в уменьшенном вдвое мольном количестве, а в качестве растворителя использовали смесь этилцеллозольв-вода в соотношении 90:10 (V/V). После отсушки дабрафениба мезилат был получен в виде кристаллического порошка с остаточным содержанием этилцеллозольва 12,7%. Выход 89% в расчёте на сольват дабрафениба мезилат – этилцеллозольв (1:1). При выполнении операций дозирования растворителя, фильтрования осадка и промывания его на фильтре ощущался характерный запах этилцеллозольва.

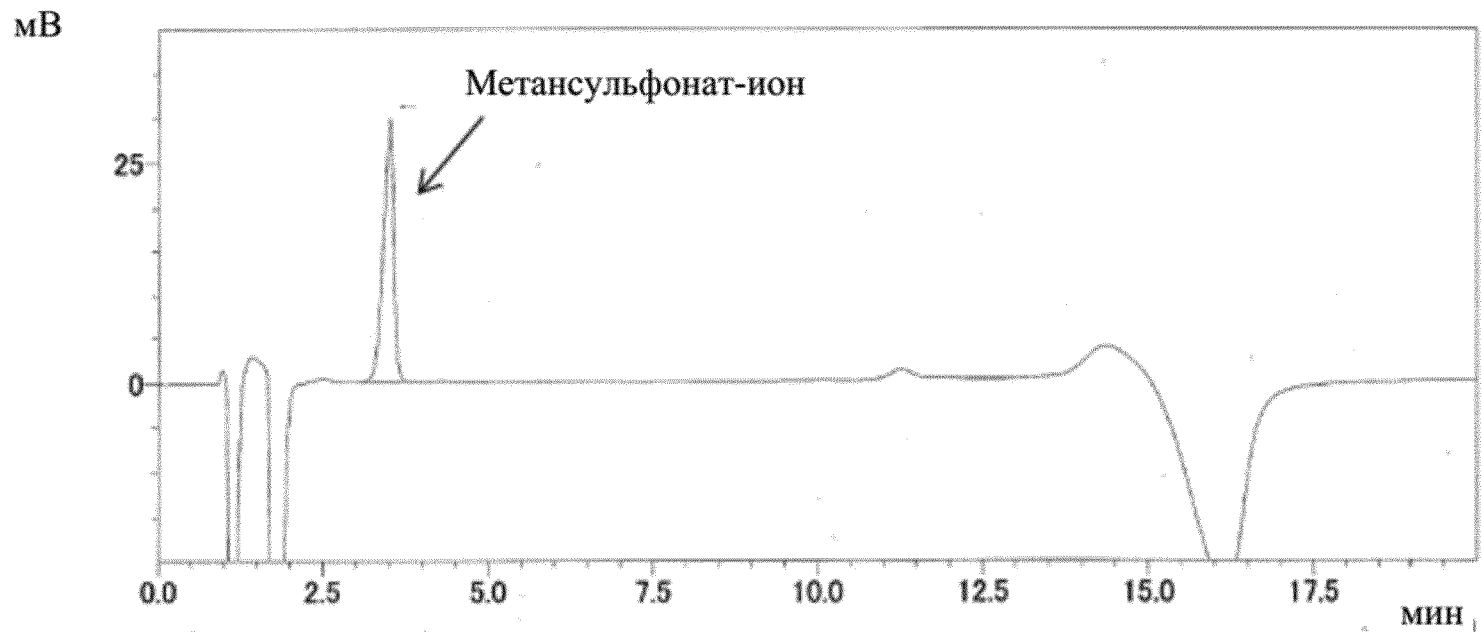
Формула изобретения

1. Способ получения дабрафениба мезилата из основания дабрафениба и метансульфоновой кислоты или её ангидрида, *отличающийся тем, что* синтез проводят в водной среде с использованием в качестве сырья основания дабрафениба с размером частиц до 0,2 мм.

2. Дабрафениба мезилат, отличающийся тем, что он получен способом по п.1.



Фиг. 1



Фиг. 2

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202091852

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 31/506 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
A61K 31/506, C07D 417/04, A61P 35/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, Espacenet, Patentscope, Google Scholar, Reaxys

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	WO 2009/137391 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2009-11-12 стр. 206-207, примеры 58d, 58e	1
X	пример 58, п.14 формулы	2
Y	RU 2203888 C2 (ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ИНК.) 2003-05-10 Пример 3	1
Y	Pei L. et al, Synthesis, Characterization, and Pharmacodynamics Study of Enrofloxacin Mesylate, DRUG DESIGN, DEVELOPMENT AND THERAPY, 2020, Vol. 14, p. 715-730 doi:10.2147/dddt.s239307 стр. 717, раздел «Синтез энрофлоксацин мезилата»	1
Y	Aoki M. et al, 5-(7-Methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl-pyrimidin-2-ylamine mesylate, 2017, Vol. 2, part 9, x1712926, IUCrData, - iucrdata.iucr.org doi.org/10.1107/S2414314617012925 стр. 1-2, раздел «Синтез и кристаллизация»	1

последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **14/06/2021**

Уполномоченное лицо:
Заместитель начальника Управления экспертизы
Начальник отдела химии и медицины


А.В. Чебан