

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091862 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.31(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.09.01

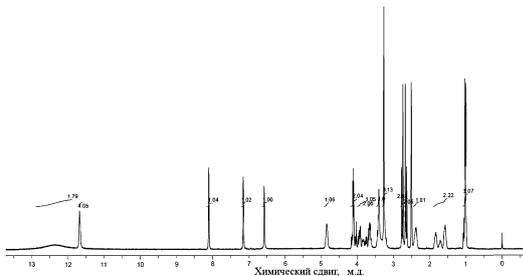
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-{(3R,4R)-4-МЕТИЛ-3-[МЕТИЛ-(7Н-ПИРРОЛО[2,3-d]ПИРИМИДИН-4-ИЛ)АМИНО]ПИПЕРИДИН-1-ИЛ}-3-ОКСОПРОПИОНИТРИЛА ЦИТРАТА И ПРОДУКТ, ПОЛУЧЕННЫЙ УКАЗАННЫМ СПОСОБОМ

(96) 2020000091 (RU) 2020.09.01

(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 3-{(3R,4R)-4-метил-3-[метил-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропионитрила цитрата (тофацитиниба цитрата). Техническим результатом является повышение выхода целевого продукта и снижение содержания примесей при значительном снижении количества используемого катализатора. Способ получения тофацитиниба цитрата включает взаимодействие (3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амин, эфира или ангидрида циануксусной кислоты в качестве ацилирующего агента и лимонной кислоты, при этом реакцию осуществляют в одну стадию в присутствии 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (TBD) или его смеси с 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (DBU) в качестве катализатора.



A1

202091862

202091862

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-{{(3R,4R)-4-МЕТИЛ-3-[МЕТИЛ-(7Н-ПИРРОЛО[2,3-d]ПИРИМИДИН-4-ИЛ)-АМИНО]-ПИПЕРИДИН-1-ИЛ}-3-ОКСОПРОПИОНИТРИЛА ЦИТРАТА И ПРОДУКТ, ПОЛУЧЕННЫЙ
УКАЗАННЫМ СПОСОБОМ

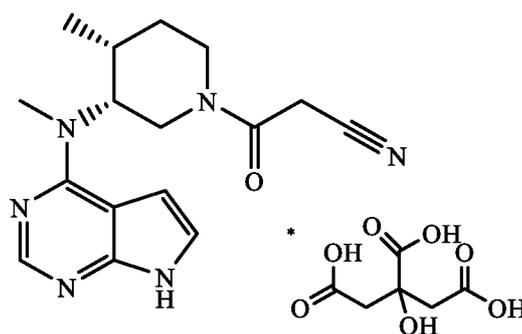
Описание изобретения

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к способам получения 3-{{(3R,4R)-4-метил-3-[метил-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропионитрила цитрата (тофацитиниба цитрата), препарата из семейства ингибиторов киназ.

Предшествующий уровень техники

Настоящее изобретение относится к новым способам получения 3-{{(3R,4R)-4-метил-3-[метил-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропионитрила цитрата (CP-690550-10, тофацитиниба цитрат, международное непатентованное название - тофацитиниб), которое характеризуется следующей структурной формулой:



Брутто-формулой: $C_{22}H_{28}N_6O_8$.

Молекулярной массой: 504,5 (в форме цитрата); 312,4 (в форме основания).

Тофацитиниба цитрат представляет собой кислотно-аддитивную соль тофацитиниба и лимонной кислоты в мольном соотношении 1:1.

Тофацитиниб относится к группе селективных иммунодепрессантов. Известны лекарственные средства на основе тофацитиниба цитрата под торговыми названиями Xeljanz, Xeljanz XR, Jakvinus (Яквинус), Tofacinix. Согласно Инструкции по применению ЛП002026-0811015, препарат «Яквинус» применяется для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), а также для лечения взрослых с хроническим бляшечным псориазом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия. Тофацитиниб представляет собой первое одобренное лекарственное средство в новом классе небιологических препаратов, ингибиторов Янус - киназы (JAK). Внутриклеточные ферменты JAK играют ключевую роль в запуске цитокин-индуцированных путей передачи сигнала, которые влияют на нормальные и патологические процессы кроветворения и функции иммунных клеток. Тофацитиниб является селективным ингибитором JAK киназы с минимальным воздействием на другие киназы. Препарат показал к JAK 3 и JAK 1 более высокую аффинность, чем к JAK 2, и ограниченную аффинность к Tyk 2. [L.J. Scott «Tofacitinib: A Review of its Use in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis», *Drugs*, 2013, 73, 857–874; DOI: 10.1007/s40265-013-0065-8].

Ревматоидный артрит – хроническое аутоиммунное заболевание, которому подвержены 0,5-1% взрослых людей. Для лечения применяют противоревматоидные препараты, которые изменяют течение заболевания, замедляя или останавливая его развитие. Небиологические препараты, такие как метотрексат, действуют через неспецифические иммуносупрессивные, противовоспалительные и цитотоксические механизмы. Биологические препараты, нацеленные на фактор некроза опухоли (инфликсимаб, этанерцепт), и антагонисты рецепторов интерлейкина (IL-6) воздействуют на специфические воспалительные медиаторы повреждения тканей. Для улучшения результатов лечения биологические препараты применяют совместно с метотрексатом. Тем не менее, около трети пациентов имеет

неадекватный терапевтический ответ или индивидуальную непереносимость препаратов, поэтому существует необходимость в поиске новых подходов к лечению.

В настоящее время тофацитиниб наряду с другими ингибиторами Янускиназы рассматриваются в качестве перспективных средств для блокирования системного и альвеолярного воспаления у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19 [смю напр. G. Schett, B. Manger, D. Simon, R. Caporali. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nature Rev. Rheumatology*, 2000, 16, 465–470]. Начата фаза II клинических испытаний тофацитиниба для лечения пневмонии, вызванной SARS-Cov-2 (NCT04332042, <https://clinicaltrials.gov/>). В России тофацитиниб внесен в перечень рекомендуемых препаратов для лечения новой короновиральной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-Cov-2 (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой короновиральной инфекции (COVID-19)» Минздрава России (версия 7 от 03.06.2020)). В качестве дополнительной терапии тофацитиниб назначается пациентам при среднетяжелой форме тяжести течения заболевания совместно с противовирусными и антибактериальными препаратами.

Анализ литературы, посвященной синтезу тофацитиниба цитрата позволяет прийти к выводу, что ключевым промежуточным продуктом синтеза является (3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амин. При этом известные из уровня техники способы синтеза и их усовершенствования направлены либо на оптимизацию способа химического синтеза данного вещества в оптически чистой форме, либо на оптимизацию его превращения в тофацитиниба цитрат. Поскольку в настоящее время (3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)амин является коммерчески доступным веществом, а наиболее значимыми с точки зрения качества активной фармацевтической субстанции являются заключительные стадии синтеза, настоящее изобретение нацелено на улучшение способа превращения (3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)амин в тофацитиниба цитрат. Из всех

известных способов наиболее совершенными в техническом плане являются те, в которых ацилирование (3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)амин и реакция образующегося тофацитиниба основания с лимонной кислотой проводятся в одну стадию без выделения и дополнительной очистки полупродуктов. Такой режим принято называть термином «one pot», поскольку все операции могут быть осуществлены в одном сосуде. Способы данной группы являются аналогами настоящего изобретения.

Синтез тофацитиниба цитрата описан в патентном семействе с датой приоритета 29.07.2005 по заявке US 60/704,011, включающем патент РФ №2384583 (МПК: C07/D 487/04, C07D 211/56). В одном варианте основание тофацитиниба получают взаимодействием (3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)амин с этилцианоацетатом в толуоле в присутствии триэтиламина. В другом варианте получения изобретения синтез проводят без выделения промежуточного соединения. (3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)амин реагирует со смесью циануксусной кислоты, триэтиламина и пивалоилхлорида в хлористом метиле при отрицательных температурах. Далее реакционную смесь обрабатывают раствором гидроксида натрия. Хлористый метилен отгоняют, твердый продукт суспендируют в ацетоне и затем добавляют раствор лимонной кислоты в воде. Осадок фильтруют и повторно кристаллизуют из смеси этанол-вода. Выход продукта по данному способу составляет 67,3%.

Известен способ получения тофацитиниба цитрата ацилированием (3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)амин этилцианоацетатом в присутствии 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) в качестве катализатора. Реакцию ведут при нагревании в бутаноле в течение 20 ч при 40 °С с последующим превращением промежуточно образующегося основания тофацитиниба в соль при помощи четырехкратного мольного избытка моногидрата лимонной кислоты. DBU используется в количестве 0,5 эквивалента. Двухстадийный синтез проводят в режиме «one

pot». Осадок продукта выделяют из бутанола фильтрованием, промывают на фильтре бутанолом и высушивают под вакуумом. Выход составил 93 %. Постулированный авторами статьи механизм каталитического аминирования, по сути, представляет собой вариант нуклеофильного катализа, при котором низко реакционноспособный этилцианоацетат трансформируется в активированный DBU-амид циануксусной кислоты, способный далее ацилировать иминогруппу субстрата. Авторы отмечают, что некоторые другие активированные производные циануксусной кислоты, такие как имидазол, легко разлагаются с образованием неидентифицируемых продуктов. Также при проведении реакции с DBU в течение 18 ч при 55 °C обнаруживались признаки разложения. [K.E. Price, *et al.* Mild and Efficient DBU-Catalyzed Amidation of Cyanoacetates, *Org. Lett.* 2009, 11 (9), 2003–2006 и вспомогательные материалы к статье]. Таким образом, вышеописанный способ представляет собой результат работы по оптимизации условий. Можно предположить, что при снижении загрузки катализатора (DBU), придется либо существенно увеличить время протекания реакции, либо поднять температуру. Оба фактора будут приводить к нежелательным побочным продуктам или неполной конверсии, что снизит качество продукта. DBU показал значительно более высокую каталитическую активность в данной реакции по сравнению с другими органическими аминами (диизопропилэтиламин, N-этилморфолин, TMEDA, 1-бутилимидазол и DMAP), но эффективность родственных DBU высокоосновных амидинов и гуанидинов не изучалась.

В другой работе, посвященной улучшению синтеза тофацитиниба цитрата, (3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)амин был превращен в цитрат тофацитиниба аналогичным способом с выходом 85%, чистотой 99,7% (по ВЭЖХ) и хиральной чистотой 99,9% (по ВЭЖХ на хиральной колонке). При этом в синтезе использовалось эквимолярное количество DBU и трехкратный мольный избыток этилцианоацетата [Y.S. Patil, *et al.* «An Improved and Efficient Process for the Preparation of Tofacitinib Citrate», *Org. Process Res. Dev.*, 2014, 18, 1714–1720].

В патенте США №9828380 В с датой приоритета 10.04.2015 (МПК: C07D 487/00, C07D 487/04) описан аналогичный способ получения тофацитиниба цитрата, включающий ацилирование этилцианоацетатом (3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7Н-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)амин (промежуточное соединение III) и превращение образующегося основания тофацитиниба в соответствующий цитрат в режиме “one pot”. Согласно примеру 5 соединение III растворяют в н-бутаноле и добавляют этилцианоацетат и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), нагревают до 50 °С. В полученный раствор вносят смесь моногидрата лимонной кислоты, воды и н-бутанола, и нагревают до 80 °С. После завершения реакции и охлаждения до 5 °С образуется осадок тофацитиниба цитрата. Выход конечного продукта, его чистота и оптическая чистота не указаны.

В патенте РФ №2315052 С2 (Опубликовано: 20.01.2008; МПК: C07D 487/04, А61К 31/519, А61Р 35/00, А61Р 25/00, C07D 239/00, C07D 207/00) описан способ промышленного синтеза тофацитиниба цитрата взаимодействием (3R,4R)-метил-(4-метил-пиперидин-3-ил)-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амин и 2,5-диоксопирролидин-1-илового (N-гидроксисукцинимидного) эфира цианоуксусной кислоты в присутствии триэтиламина. По окончании реакции раствор фильтруют, растворитель отгоняют, прибавляют дихлорметан, проводят азеотропную отгонку, остаток последовательно промывают водным гидроксидом натрия, рассолом и водой, органическую фазу концентрируют и подвергают азеотропной отгонке с ацетоном, растворяют остаток в ацетоне, фильтруют и проводят реакцию с водным раствором лимонной кислоты. Закристаллизовавшийся продукт выделяют фильтрованием. Полученный с выходом 71% технический продукт очищают обработкой водным этанолом. Выход очищенного цитрата тофацитиниба - 63%. Непромышленный вариант способа объединяет сразу три химических стадии в одну. ((3R,4R)-1-бензил-4-метил-пиперидин-3-ил)-метил-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амин подвергают восстановительному деблокированию водородом в присутствии 20%-ного гидроксида палладия на угле в этаноле, удаляют катализатор фильтрованием,

проводят реакцию с 2,5-диоксопирролидин-1-иловым (N-гидроксисукцинимидным) эфиром циануксусной кислоты. Далее после удаления растворителя при повышенном давлении, перерастворения остатка в хлористом метиле, промывания водным раствором бикарбоната натрия, осушки, перерастворения в ацетоне и реакции с тонкоизмельченной лимонной кислотой, получают продукт с выходом 66 % (без очистки).

Недостатками данных способов является, в первую очередь, образование N-гидроксисукцинимида, который образуется в ходе реакции соответствующего активированного эфира циануксусной кислоты. Учитывая высокие фармакопейные требования, предъявляемые к лекарственным средствам, полное удаление этого вещества из субстанции тофацитиниба цитрата требует тщательной очистки и контроля за остаточным содержанием. Дополнительная очистка требует использования больших объёмов растворителей и генерирует большие объёмы жидких отходов.

В патенте Китая №109053737 В с датой приоритета 16.08.2018 (МПК: C07C 51/41) заявлен способ получения цитрата тофацитиниба в режиме “one pot”. Для этого 3-{{(3R,4R)-4-метил-3-[метил-(7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}}-3-оксопропионитрил подвергают деблокированию действием смеси фенола и трифторуксусной кислоты при 40-50 °С, получая основание тофацитиниба. После завершения реакции и обработки водным раствором бикарбоната натрия к основанию тофацитиниба добавляют водный раствор лимонной кислоты. Выпавший осадок тофацитиниба цитрата фильтруют и высушивают под вакуумом. Существенным недостатком заявленных в патенте CN 109053737 В способов синтеза тофацитиниба основания и его лимоннокислой соли является использование токсичных органических растворителей. Фенол ядовит и относится к высоко опасным веществам. Он раздражает слизистую оболочку глаз, верхние дыхательные пути, кожу, вызывая химические ожоги [«Toxicological review of phenol» U.S. Environmental Protection Agency, Washington D.C., 2002. Stellman «Encyclopedia of occupational health and safety» International labour office

Geneva, 1998]. Трифторуксусная кислота в жидком и газообразном виде вызывает сильные ожоги кожных покровов и слизистых оболочек. [Prudent Practices in the Laboratory: Handling and Disposal of Chemicals, Washington D.C., 1995].

В патенте Китая №108276414 В (Опубл. 23.07.2019; МПК: C07C51/41; C07C59/265; C07D487/04) описан синтез тофацитиниба цитрата из (3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)амин, этилцианоацетата и лимонной кислоты в присутствии DBU в среде н-бутанола. Синтез проводят в проточном микрореакторе, что позволяет получить продукт с выходом 96,4 % и чистотой 99,98 %. Исходный сырьевой амин и DBU берут в эквимолярном соотношении. Кристаллизация цитрата тофацитиниба из горячего раствора происходит после выхода из реактора и охлаждения, то есть помимо микрореактора используют дополнительный сосуд для кристаллизации, что лишает смысла проведение стадии солеобразования внутри микрореактора, поскольку это создаёт риск преждевременной кристаллизации продукта (или побочных продуктов) реакции внутри микроканалов, что приведет к их забиванию и остановке процесса. Другими недостатками данного способа является высокая загрузка DBU и невозможность масштабирования технологии, основанной на микрофлюидных процессах.

Таким образом, наиболее совершенным с точки зрения выхода продукта, количеств затраченных реагентов, растворителей и вспомогательных веществ, можно считать способ, описанный в [K.E. Price, *et al.* «Mild and Efficient DBU-Catalyzed Amidation of Cyanoacetates», *Org. Lett.* 2009, 11 (9), 2003–2006, включая вспомогательные материалы к статье] и [Y.S. Patil, *et al.* «An Improved and Efficient Process for the Preparation of Tofacitinib Citrate», *Org. Process Res. Dev.*, 2014, 18, 1714–1720]. Главным недостатком данного способа является то, что катализатор DBU используется в большом количестве по отношению к субстрату (от 0,5 до 1,0 эквивалента). Для каталитического процесса такой расход катализатора считается очень большим, за исключением реакций, в которых катализатор образует устойчивый комплекс с продуктами. Учитывая

высокую температуру кипения DBU, его удаление до фармацевтически приемлемых уровней из продукта представляет собой непростую задачу. Из литературы известно, что DBU способен достаточно легко гидролизироваться как при хранении, так и в ходе синтеза. Неучтенная реакционная способность DBU стала причиной возникновения нежелательных примесей при производстве субстанции уприфосбувира (МК-3682) [A.M. Hyde, *et al.*, «Investigating the Underappreciated Hydrolytic Instability of 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene and Related Unsaturated Nitrogenous Bases», *Org. Process Res. Dev.* 2019, 23 (9), 1860–1871]. Поскольку коммерчески доступный органический катализатор DBU всегда содержит некоторое количество N-(3-аминопропил)-ε-капролактама, способного вступить в реакцию с этилцианоацетатом, уменьшение его загрузки при синтезе тофацитиниба могло бы обеспечить продукт более высокого качества за счет снижения уровней примесей.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является поиск более эффективного катализатора (или комбинации катализаторов) реакции (3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7H-пирроло[2,3-*d*]-пиримидин-4-ил)амин с эфиром циануксусной кислоты, позволяющий также провести последующую стадию солеобразования без выделения промежуточных продуктов (режим «one pot»).

Сущность изобретения

Изобретение относится к способу синтеза 3-((3R,4R)-4-метил-3-[метил-(7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-амино]пиперидин-1-ил)-3-оксoproпионитрила в форме цитрата (кислотно-аддитивной соли с лимонной кислотой в соотношении 1:1).

Решая задачу поиска эффективного катализатора (или комбинации катализаторов) реакции (3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7H-пирроло[2,3-*d*]-пиримидин-4-ил)амин с эфиром циануксусной кислоты, позволяющего провести последующую стадию солеобразования без

выделения промежуточных продуктов (режим «one pot»), авторы настоящего изобретения в первую очередь проверили гипотезу о влиянии основности катализатора. Предположение состояло в том, что эффективность DBU как органического катализатора по сравнению с другими проверенными катализаторами, такими как простые амины, производные имидазола или пиридина, связано с его высокой основностью. Действительно, для DBU $pK_aBH^+=24,3$ в среде ацетонитрила. Для того, чтобы проверить эту гипотезу, авторы исследовали реакцию (3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)амин с циануксусной кислотой в присутствии 0,5 эквивалента 2-трет-бутиламино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро-1,3,2-диазафосфорин (BEMP), имеющего $pK_aBH^+=27,6$ в ацетонитриле. Было обнаружено, что реакция быстро приводит к смеси тофацитиниба и большого числа продуктов неуставленного строения. Использование 0,1 эквивалента основания Веркаде (2,8,9-триметил-2,5,8,9-тетраза-1-фосфабицикло[3.3.3]ундекана), имеющего $pK_a=32,9$ в ацетонитриле, привело к аналогичному результату. В ходе дальнейшего поиска подходящего органического катализатора авторами было неожиданно обнаружено, что 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (TBD), обладающий $pK_aBH^+=26,0$ в ацетонитриле, способен эффективно катализировать реакцию при загрузке всего 0,05 эквивалента (5 мольных %). Еще более впечатляющий результат был достигнут при использовании комбинации катализаторов DBU и TBD, оказавшейся эффективной даже при загрузках 0,02 эквивалента DBU и 0,02 эквивалента TBD. Таким образом, авторами было установлено, что увеличение каталитической активности зависит не столько от основности органического основания, сколько от его структурных особенностей.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является реакция (3R,4R)-метил-(4-метил-пиперидин-3-ил)-(7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)амин с генерируемым *in situ* смешанным ангидридом циануксусной и лимонной кислот в тетрагидрофуране. При этом было неожиданно обнаружено, что из реакционной массы кристаллизуется тофацитиниба цитрат

в существенно чистом виде, а циануксусная кислота остается в маточном растворе.

Значительно более низкая загрузка катализатора в предлагаемом способе (по сравнению с аналогами) представляет собой важное техническое достижение, позволяющее снизить возможные нежелательные примеси в субстанции. Следует также указать и на существенные экономические и технологические преимущества предлагаемого способа, которые заключаются в следующем:

1. происходит существенная экономия катализатора, вследствие чего образуется меньшее количество отходов;
2. продуктом является более чистая субстанция, не требующая дополнительных стадий кристаллизационной очистки;
3. образующиеся в ходе реакции примеси находятся ниже порога квалификации (0,15% либо 1 мг/день), благодаря чему не требуется проведение испытаний на биологическую безопасность в соответствии с нормативными требованиями международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека (ICH).

Было проведено сравнение тофацитиниба цитрата, полученного способами по настоящему изобретению и другими способами, известными из уровня техники. Оказалось, что тофацитиниба цитрат, полученный согласно патенту Китая №109053737 В (см. пример 6), содержит недопустимое количество примеси, превышающее норматив. Это вероятно связано с тем, что условия реакции подразумевают использование агрессивных реактивов, таких как бромоводородная кислота, фенол и трифторуксусная кислота. Проведение реакции в более мягких условиях приводит к наименьшему накоплению основной примеси, представляющей собой исходный амин. Тофацитиниба цитрат, полученный известными способами согласно патенту РФ № 2384583 С (см. пример 7) и патенту США 9828380 В (см. пример 8), содержит допустимое количество примеси, но выходы целевого продукта составили 65% и 67%

соответственно. В то же время для способов получения, описанных в настоящем изобретении, выходы тофацитиниба цитрата составили 93-97 %.

Таким образом, техническим результатом способа получения тофацитиниба цитрата по изобретению по сравнению с известными из уровня техники способами, объединяющими стадию ацилирования (3R,4R)-метил-(4-метил-пиперидин-3-ил)-(7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)амин и образования кислотно-аддитивной соли с лимонной кислотой, является повышение выхода целевого продукта реакции и снижение содержания примесей, таких как примесь исходного вещества и органического катализатора при снижении загрузки катализатора до 0,1 эквивалента (предпочтительно, до 0,05 эквивалента).

Перечень фигур чертежей

Для пояснения сущности заявляемого технического решения описание сопровождается Фигурой 1.

На Фиг.1 представлен спектр ^1H ЯМР тофацитиниба цитрата по примеру 2, зарегистрированный на частоте 400 МГц в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMCO-d₆).

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Спектры ^1H ЯМР были зарегистрированы в насыщенном растворе в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО- d_6) на ЯМР-спектрометре Bruker AVANCE 400 на рабочих частотах 400 МГц.

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

Пример 1. Скрининг каталитической способности органических катализаторов в синтезе тофацитиниба цитрата

В стеклянную виалу загружают (3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)амин (0,1 г; 0,408 ммоль) и н-бутанол (0,5 мл) при встряхивании на шейкере. Свободный объем виалы заполняют сухим аргоном. Температуру в виале поднимают до 40 °С. Прибавляют этилцианоацетат (0,868 мл; 0,815 ммоль) и соответствующий органический катализатор. Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 14 ч, после чего отбирают пробу, которую анализируют по ВЭЖХ-УФ.

Таблица 1. Сравнение каталитической способности органических катализаторов

Катализатор	Количество катализатора, экв.	Степень конверсии, %	Выход продукта, %
DBU	0,5	89,8	85,0
ВЕРМР	0,5	86,6	36,1
Основание Веркаде	0,1	79,0	31,9
TBD	0,5	99,7	94,9
TBD	0,05	96,8	90,2
DIPEA ¹	0,5	34,1	30,4
NMM ²	0,5	10,9	10,7

¹ DIPEA – Диизопропилэтиламин.

² NMM - 4-метилморфолин, N-метилморфолин.

DBU+TBD	0,05+0,05	99,9	97,3
DBU+TBD	0,02+0,02	96,9	94,1
DBU+DIPEA	0,05+0,05	44,9	33,8

Пример 2. Синтез тофацитиниба цитрата с использованием TBD и DBU.

(3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)амин (1,45 г, 5,9 ммоль), этилцианоацетат (1,34 г, 11,8 ммоль), DBU (0,046 г, 0,3 ммоль) и TBD (0,0418 г, 0,3 ммоль) нагревают в 4,5 мл н-бутанола в течение около 4 часов при 40 °С. В реакционную смесь добавляют безводную лимонную кислоту (1,26 г, 6,6 ммоль), ещё 13 мл н-бутанола и 2 мл воды очищенной, нагревают до температуры около 80 °С. Образовавшийся раствор охлаждают до температуры около 20 °С, перемешивают при этой температуре еще около 1 ч. Осадок продукта тофацитиниба цитрата фильтруют, промывают на фильтре н-бутанолом (5 мл), водой (5 мл) и высушивают под вакуумом при температуре около 40 °С до постоянной массы. Получают 2,83 г тофацитиниба цитрата. Выход 95%. Структура полученного соединения подтверждена данными ¹H ЯМР спектроскопии (Фиг. 1).

Пример 3. Синтез тофацитиниба цитрата с использованием TBD (вариант).

(3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)амин (1,45 г, 5,9 ммоль), этилцианоацетат (1,34 г, 11,8 ммоль), TBD (0,0821 г, 0,59 ммоль) нагревают в 4,5 мл н-бутанола в течение около 4 часов при 40 °С. В реакционную смесь добавляют моногидрат лимонной кислоты (1,39 г, 6,6 ммоль), ещё 13 мл н-бутанола и 2 мл воды очищенной, нагревают до температуры около 80 °С. Образовавшийся раствор охлаждают до температуры около 20 °С, перемешивают при этой температуре еще около 1 ч. Осадок продукта тофацитиниба цитрата фильтруют, промывают на фильтре 95% водным этанолом (5 мл), водой (5 мл) и

высушивают под вакуумом при температуре около 40 °С до постоянной массы. Получают 2,77 г тофацитиниба цитрата. Выход 93%.

Пример 4. Синтез тофацитиниба цитрата с использованием метилцианоацетата, TBD и DBU.

(3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)амин (1,45 г, 5,9 ммоль), метилцианоацетат (1,17 г, 11,8 ммоль), DBU (0,046 г, 0,3 ммоль) и TBD (0,0418 г, 0,3 ммоль) нагревают в 4,5 мл н-бутанола в течение около 4 часов при 40 °С. В реакционную смесь добавляют моногидрат лимонной кислоты (1,39 г, 6,6 ммоль), ещё 13 мл н-бутанола и 2 мл воды очищенной, нагревают до температуры около 80 °С. Образовавшийся раствор охлаждают до температуры около 20 °С, перемешивают при этой температуре еще около 1 ч. Осадок продукта тофацитиниба цитрата фильтруют, промывают на фильтре этанолом (5 мл), водой (5 мл) и высушивают под вакуумом при температуре около 40 °С до постоянной массы. Получают 2,85 г тофацитиниба цитрата. Выход 96%.

Пример 5. Синтез тофацитиниба цитрата с использованием ангидрида циануксусной кислоты и TBD.

Ангидрид циануксусной кислоты (1,0 г, 6,6 ммоль) смешивают с растертой в порошок безводной лимонной кислотой (1,26 г, 6,6 ммоль) в 20 мл тетрагидрофурана и нагревают до полного растворения лимонной кислоты. В полученный раствор добавляют (3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)амин (1,45 г, 5,9 ммоль) и TBD (0,0418 г, 0,3 ммоль), доводят до кипения и перемешивают в течение 12 ч. Далее реакционную массу охлаждают до температуры около 5 °С, выделившийся осадок отфильтровывают на пористом фильтре Шотта (S3) и промывают 3×20 мл воды очищенной. Полученный продукт высушивают под вакуумом при температуре около 40 °С до постоянной массы. Получают 2,88 г тофацитиниба цитрата в виде белого аморфного порошка (по данным оптической микроскопии в поляризованном свете). Выход 97 %.

Пример 6. Получение тофацитиниба цитрата известным способом (пример 8 патента CN 109053737 B).

В атмосфере азота 3-((3R,4R)-4-метил-3-[метил-(7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил)-3-оксопропионитрил (30,0 г; 0,064 моль) суспендируют с 17 мл раствора бромоводородной кислоты, добавляют 6,3 мл фенола и 5,4 мл трифторуксусной кислоты, нагревают до 40-50°С. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, окончание реакции контролируют при помощи ТСХ. После завершения реакции температуру понижают до комнатной и добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия до рН 7 и перемешивают 1 ч. Затем приливают 10 мл водного раствора лимонной кислоты и перемешивают в течение 2 ч при нагревании до 35-40°С. Выпавший осадок фильтруют через пористый фильтр Шотта и высушивают под вакуумом до постоянной массы. Выход тофацитиниба цитрата составил 26,45 г (86 %).

Пример 7. Синтез тофацитиниба цитрата известным способом (пример 13 патента РФ №2384583 С2).

В атмосфере азота метил-(4-метилпиперидин-3-ил)-(7Н-пирроло[2,3d]пиримидин-4-ил)амин (25,0 г, 0,102 моль) растворяют в хлористом метиле (250 мл) при перемешивании. Отдельно готовят раствор циануксусной кислоты (18,2 г, 0,214 моль) в хлористом метиле (375 мл) с добавлением триэтиламина (30,1 мл) при температуре от -15°С до -5°С. В полученную смесь добавляют пивалоилхлорид (25,6 мл) при поддержании температуры ниже 0°С. Через 2,5 ч прибавляют раствор метил-(4-метилпиперидин-3-ил)-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амин. После перемешивания в течение 1 часа температуру поднимают до значений 21-23°С и вносят 125 мл 1М раствора гидроксида натрия. После расслоения органический слой промывают водой. Хлористый метилен отгоняют в вакууме, осадок растворяют в ацетоне (500 мл) при нагревании до 55-65°С и добавляют раствор лимонной кислоты (20,76 г, 0,107 моль) в воде (25 мл), оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 5 ч. Выпавший осадок фильтруют на пористом фильтре и промывают ацетоном (2×100 мл). Далее твердый продукт суспендируют в смеси 95%-й этанол – вода (200 мл- 200 мл) и нагревают до температуры 75-85°С. Через 4 ч температуру

понижают 21-23 °С и оставляют при перемешивании ещё на 4 ч. Твердый осадок фильтруют на пористом фильтре Шотта, промывают 95% -м этанолом (2×100 мл), высушивают под вакуумом до постоянной массы. Выход тофацитиниба цитрата составил 33,42 г (65%).

Пример 8. Получение тофацитиниба цитрата известным способом (пример 5 патента США №9828380 В).

Метил-(4-метилпиперидин-3-ил)-(7Н-пирролло[2,3d]пиримидин-4-ил)амин (44,0 г, 0,179 моль) растворяют в *n*-бутаноле (132 мл) и добавляют этилцианоацетат (36,8 мл; 0,345 моль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (12,9 мл; 0,086 моль). Раствор нагревают до 50 °С и перемешивают в течение 24 ч. К полученному раствору добавляют моногидрат лимонной кислоты (72,7 г), воду (66 мл) и *n*-бутанол (176 мл). Смесь перемешивают в течение 1 ч при температуре 80 °С, затем в течение 1 ч при комнатной температуре и при температуре 5 °С в течение 2 ч. Осадок фильтруют через пористый фильтр Шотта (S3), промывают *n*-бутанолом (2×88 мл) и водой (44 мл), высушивают до постоянной массы. Выход тофацитиниба цитрата составил 61,35 г (68 %).

Пример 9. Определение единичной примеси в образце тофацитиниба цитрата.

Для образцов тофацитиниба цитрата наличие примеси (3R,4R)-метил-(4-метил-пиперидин-3-ил)-(7Н-пирролло[2,3d]-пиримидин-4-ил)амин 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. Капиллярная кварцевая колонка - Kromasil C-18 размером 250 мм×4,6 мм, заполненная октадецилсиланом C18 с размером частиц 5 мкм.

Таблица 2. Остаточное содержание (3R,4R)-метил-(4-метил-пиперидин-3-ил)-(7H-пирроло[2,3d]-пиримидин-4-ил)амин в образцах тофацитиниба цитрата

Номер примера	Содержание примеси, %	Предельное содержание единичной примеси, %
2	0,10	0,2
3	0,14	
4	0,10	
5	0,11	
6	0,36	
7	0,25	
8	0,29	

Пример 10. Определение содержания 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена и в образцах тофацитиниба цитрата.

Количественное содержание 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена и 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена в образцах тофацитиниба цитрата определяют методом высокоэффективной хроматографии 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.

Таблица 3. Содержание 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена и 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена в образцах тофацитиниба цитрата

Номер примера	Содержание DBU, %	Содержание TBD, %	Предельное содержание, %
2	0,10	0,08	0,15
3	-	0,12	
4	0,07	0,09	
5	-	0,10	
6	-	-	
7	-	-	
8	0,11	-	

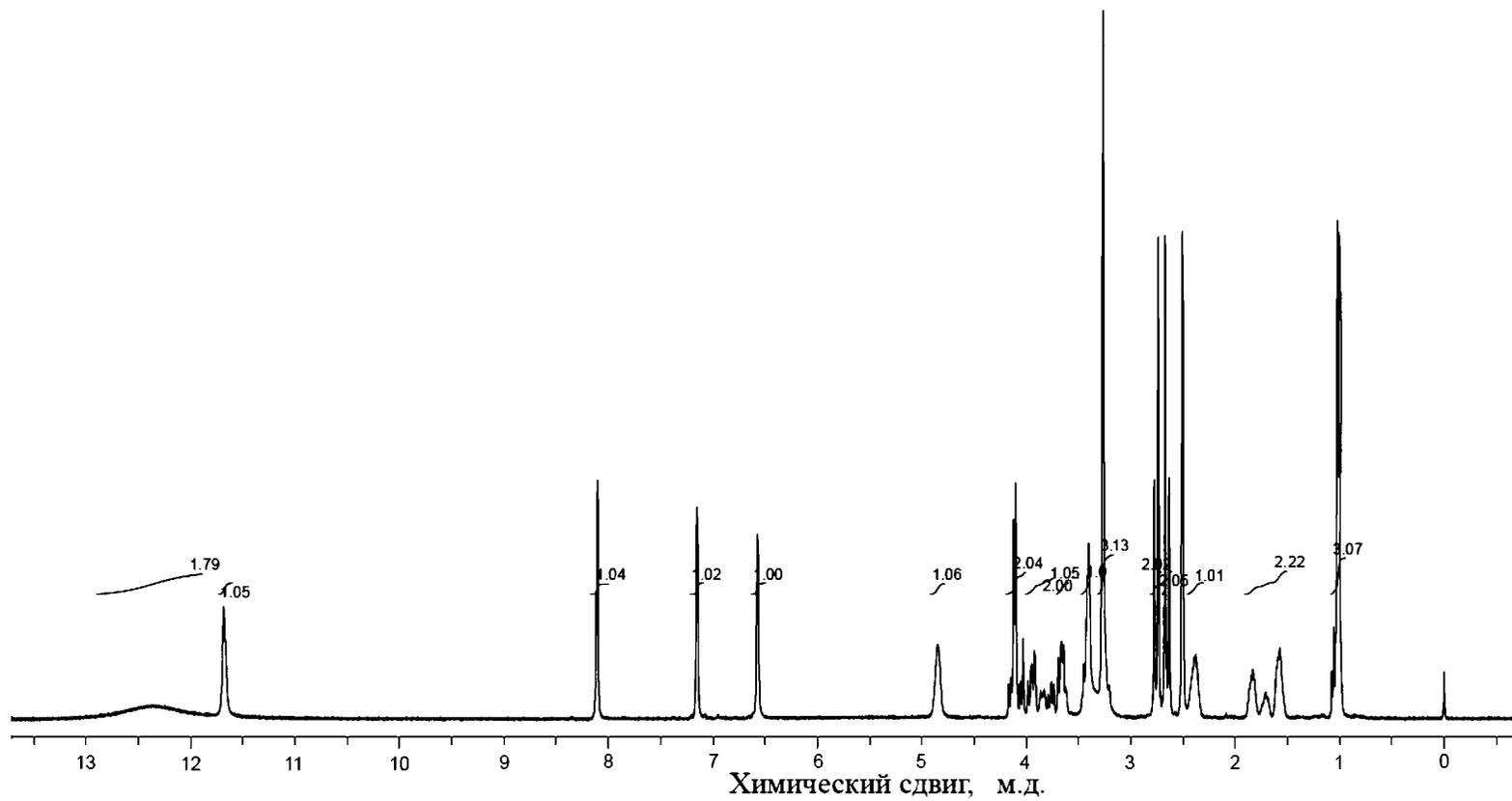
Предел количественного обнаружения 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена и 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена – 0,03 %, предел обнаружения – 0,01%.

Хроматографические условия:

- капиллярная кварцевая колонка размером 150 мм×4,6 мм, толщина неподвижной фазы 5,0 мкм;
- температура колонки – 25 °С;
- температура инжектора – 160 °С;
- детектор – пламенно-ионизационный (ПИД);
- скорость подачи воздуха для ПИД – 450 мл/мин;
- скорость подачи водорода для ПИД – 45 мл/мин;
- температура детектора – 250 °С;
- газ-носитель – гелий;
- скорость газа-носителя – 0,8 мл/мин;
- время регистрации – 35 мин.

Формула изобретения

1. Способ получения тофацитиниба цитрата, включающий взаимодействие (3R,4R)-(4-метилпиперидин-3-ил)метил-(7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)амин, эфира или ангидрида циануксусной кислоты в качестве ацилирующего агента и лимонной кислоты, отличающийся тем, что реакцию осуществляют в одну стадию в присутствии 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (TBD) или его смеси с 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (DBU) в качестве катализатора.
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный катализатор используют в количестве не более 0,1 эквивалента.
3. Способ по п.1, отличающийся тем, что содержание единичной примеси в полученном продукте не превышает 0,2 %.
4. Тофацитиниба цитрат, отличающийся тем, что он получен способом по любому из п.п.1-3.



Фиг. 1

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

Номер евразийской заявки:

202091862

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
C07D 487/04, C07D 211/56, A61K 31/519, A61P 1/04, A61P 17/06, A61P 19/02

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, Espacenet, Patentscope, USPTO, J-PlatPat, K-PION, KIPRIS, SIPO, Reaxys, Google Scholar

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	KRISTIN E. PRICE et al. Mild and Efficient DBU-Catalyzed Amidation of Cyanoacetates. ORGANIC LETTERS, 2009, Vol. 11, No. 9, p. 2003-2006 DOI: 10.1021/ol900435t	1
X	весь документ	4
Y	US 2016/0297825 A1 (JACOPO BONANOMI et al.) 2016-10-13	1
X	фигура 1, пример 5	4
Y	YOGESH S. PATIL et al. An Improved and Efficient Process for the Preparation of Tofacitinib Citrate. ORGANIC PROCESS RESEARCH & DEVELOPMENT, 2014, Vol. 18, p. 1714-1720 DOI: 10.1021/op500274j	1
X	весь документ	4
Y	MATTHEW K. KIESEWETTER et al. Cyclic Guanidine Organic Catalysts: What Is Magic About Triazabicyclodecene? THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 2009, vol. 74, p. 9490-9496 DOI: 10.1021/jo902369g	1, 2
X	весь документ	
Y	CYRILLE SABOT et al. A convenient aminolysis of esters catalyzed by 1,5,7-triazabicyclo [4.4.0]dec-5-ene (TBD) under solvent-free conditions. TETRAHEDRON LETTERS, 2007, Vol. 48, p. 3863-3866 DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.03.146	1, 2
X	весь документ, в частности, схема 2, таблица 2 строка 10, схема 3	

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: **20/05/2021**

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



А.В. Чебан

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202091862

ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ (продолжение графы В)

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	BRIGITA VIGANTE et al. Direct Aminolysis of Ethoxycarbonylmethyl 1,4-Dihydropyridine -3-carboxylates. MOLECULES, 2015, Vol. 20, p. 20341–20354 DOI: 10.3390/molecules201119697 весь документ, в частности, схема 2 строка 9	1, 2
X	WO 03/048162 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2003-06-12 с. 1 формула II строки 15-18, с. 4-5 схемы 1-2, с. 9-11 примеры 1-3	4
X	WO 2007/012953 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2007-02-01 с. 23-24 примеры 11-13	4