

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190174** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2022.08.31(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.01.31

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-[3-[3-ЦИКЛОПРОПИЛ-5-(4-ИОД-2-ФТОРАНИЛИНО)-6,8-ДИМЕТИЛ-2,4,7-ТРИОКСО-3,4,6,7-ТЕТРАГИДРО-2Н-ПИРИДО[4,3-d]ПИРИМИДИН-1-ИЛ]ФЕНИЛ]АЦЕТАМИДА ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА И ПРОДУКТ, ПОЛУЧЕННЫЙ УКАЗАННЫМ СПОСОБОМ

(96) **2021000008 (RU) 2021.01.31**

(72) Изобретатель:

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

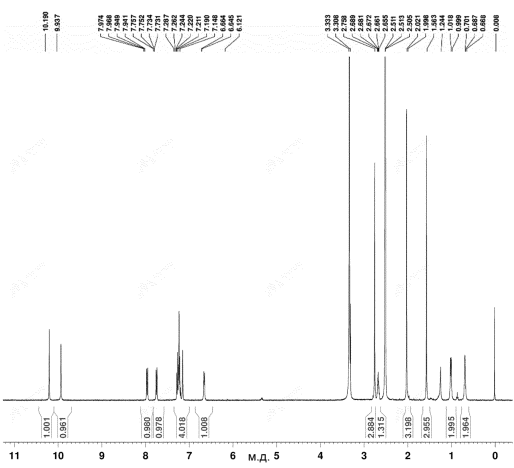
**Иванов Андрей Сергеевич, Скорняков
Юрий Владимирович, Торчинов
Георгий Юрьевич (RU)**

(74) Представитель:

Москалев Е.А. (RU)

(57) Изобретение относится к химической технологии, а именно к способу синтеза N-[3-[3-циклопропил-5-(4-иод-2-фторанилино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил]ацетамида диметилсульфоксида, противоопухолевого средства из семейства ингибиторов протеинкиназ. Технический результат заключается в уменьшении количества стадий синтеза и увеличении суммарного выхода целевого продукта. Способ получения N-[3-[3-циклопропил-5-(4-иод-2-фторанилино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил]ацетамида диметилсульфоксида из 1-циклопропил-3-(4-иод-2-фторфенил)мочевины, в котором последовательно осуществляют следующие химические превращения: взаимодействие 1-циклопропил-3-(4-иод-2-фторфенил)мочевины с метил-3-метиламино-3-оксопропионатом с образованием 6-метиламино-3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-1Н-пиримидин-2,4-диона; взаимодействие 6-метиламино-3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-1Н-пиримидин-2,4-диона с диметиловым эфиром 2-метилмалоновой кислоты с образованием 3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-5-гидрокси-6,8-диметил-1Н,8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4,7-триона; ацилирование гидроксигруппы 3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-5-гидрокси-6,8-диметил-1Н,8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4,7-триона метансульфохлоридом в присутствии основания с образованием соответствующего мезилата; взаимодействие полученного на предыдущей стадии мезилата с 3-аминоацетанилидом с образованием N-{3-[3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,7,8-гексагидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-иламино]фенил}ацетамида; перегруппировка N-{3-[3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,7,8-гексагидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-иламино]фенил}ацетамида под действием изопропилата натрия в растворе ДМСО с образованием траметиниба диметилсульфоксида.

A1**202190174****202190174****A1**



СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-[3-[3-ЦИКЛОПРОПИЛ-5-(4-ИОД-2-ФТОРАНИЛИНО)-6,8-ДИМЕТИЛ-2,4,7-ТРИОКСО-3,4,6,7-ТЕТРАГИДРО-2Н-ПИРИДО[4,3-d]ПИРИМИДИН-1-ИЛ]ФЕНИЛ]АЦЕТАМИДА ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА И ПРОДУКТ, ПОЛУЧЕННЫЙ УКАЗАННЫМ СПОСОБОМ

Описание изобретения

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к химической технологии, а именно, к способу получения N-[3-[3-циклопропил-5-(4-иод-2-фторанилино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил]ацетамида диметилсульфоксида, противоопухолевого средства из семейства ингибиторов протеинкиназ, а также к продукту, полученному указанным способом.

Предшествующий уровень техники

Сигнальный каскад митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) играет важную роль в передаче внеклеточных сигналов в ответ на клеточные реакции. Известны четыре основные подгруппы ферментов в семействе МАРК: внеклеточные регулируемые киназы (ERKs), c-Jun N-терминальные киназы (JNK/SAPK), ERK5 и группа протеинкиназ р38. Сигнальный путь ERK, в котором белки MEK являются важными компонентами, отвечает за основные клеточные функции, такие как пролиферация, выживание, дифференцировка, ангиогенез и миграция. Нарушение активации данного сигнального пути довольно часто встречается при меланоме кожи. В 40-60 % случаев заболевания этот путь активируют мутированные формы гена BRAF, что в свою очередь активирует MEK и ингибирует активность MEK-киназы. В доклинических моделях меланомы человека селективные ингибиторы MEK подавляли рост и вызывали гибель клеток в опухолях, несущих мутации BRAF и NRAS. Среди кандидатов в лекарственные средства был выделен траметиниб, обратимый и высокоселективный аллостерический ингибитор

МЕК1 и МЕК2 с противоопухолевым действием, подавляющий рост клеточных линий меланомы с мутацией гена BRAF V600.

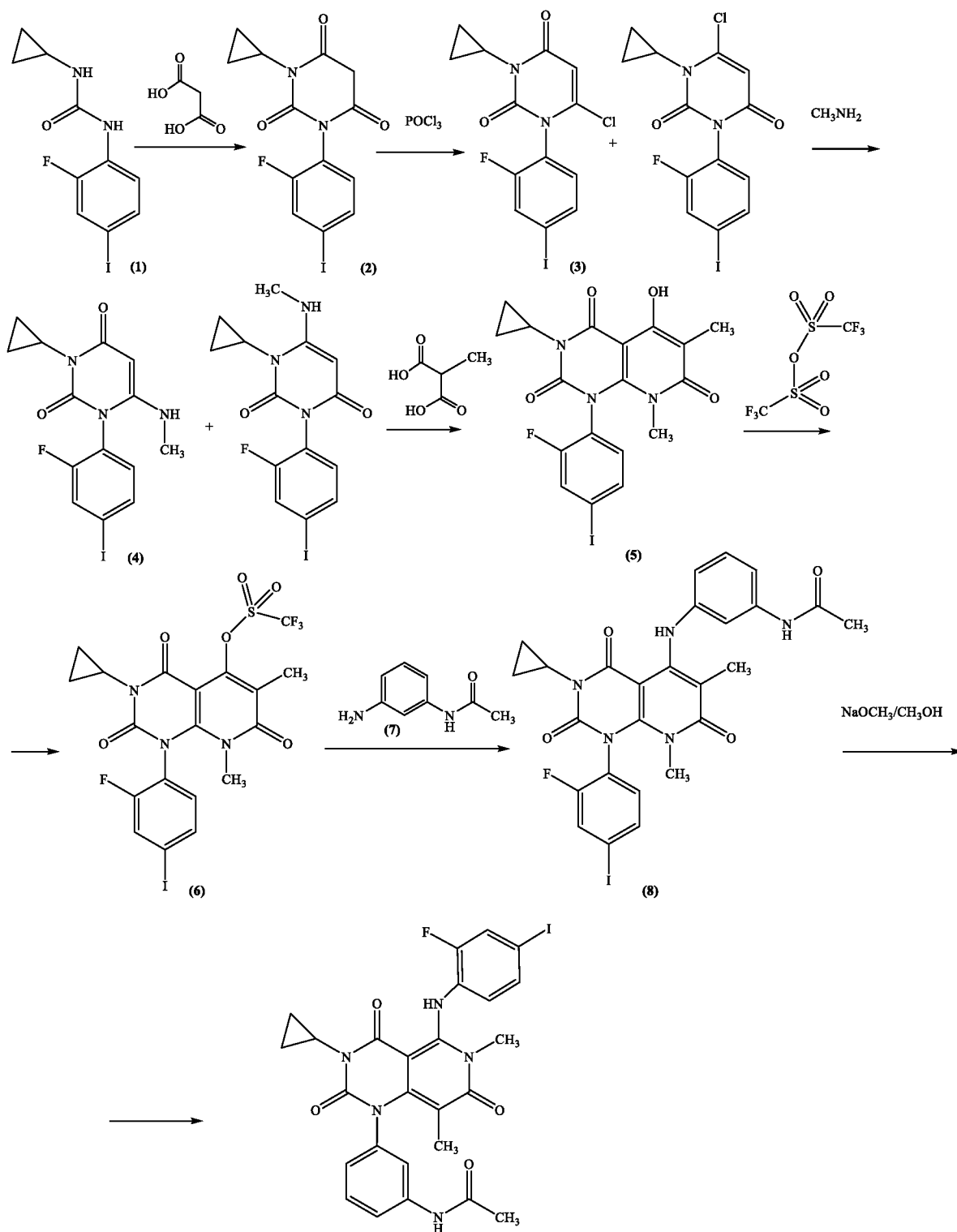
Известен лекарственный препарат на основе траметиниба диметилсульфоксида под торговым названием «Мекинист» (Mekinist). Согласно инструкции по медицинскому применению ЛП-002945-010416, «Мекинист» применяется для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600 в режиме монотерапии и в комбинации с дабрафенибом. Дабрафениб представляет собой мощный, селективный, АТФ-конкурентный ингибитор мутантных киназ гена BRAF V600, а также киназ BRAF «дикого типа» и CRAF. Комбинация двух лекарственных средств обеспечивает эффективное ингибирование проведения пролиферативного сигнала, а также оказывает синергическое действие в клеточных линиях меланомы с мутацией гена BRAF V600 *in vitro* и замедляет развитие резистентности *in vivo* в ксенотрансплантатах меланомы.

Учитывая важную роль траметиниба в лечении меланомы, разработка новых эффективных подходов к его синтезу является важной задачей, направленной на сокращение издержек при производстве фармацевтической субстанции и, как следствие, снижение её себестоимости.

На основе изученных патентных и литературных источников можно выделить несколько способов получения траметиниба, два из которых описаны в заявке РСТ JP 2005/011082 (опубл. 10.05.2005) и родственном патенте РФ №2364596 С2 (опубл. 20.07.2008, МПК: C07D 471/04, A61K 31/519, A61P35/00). В первом описанном варианте синтеза (Схема 1) 1-циклопропил-3-(2-фтор-4-иодфенил)пиримидин-2,4,6-трион **(2)** получали циклоконденсацией 1-циклопропил-3-(2-фтор-4-иодфенил)мочевины **(1)** с малоновой кислотой в среде уксусного ангидрида с добавлением ацетилхлорида. Затем соединение **(2)** обрабатывали хлорангидридом фосфорной кислоты в присутствии N,N-диметиланилина с медленным прибавлением небольшого количества воды, что приводило к образованию

хлорокиси фосфора *in situ*. В результате реакции образовывалась смесь 6-хлор-3-циклопропил-1-(2-фтор-4-иодфенил)-1Н-пиримидин-2,4-диона **(3)** и изомерного 4-хлор-3-циклопропил-1-(2-фтор-4-иодфенил)-1Н-пиримидин-2,4-диона, которую использовали на следующей стадии без разделения и очистки. Полученные продукты суспендировали в метаноле и вводили в реакцию с 40 %-ным раствором метиламина в метаноле. Соединение **(4)** без дополнительной очистки вводили в реакцию с 2-метилмалоновой кислотой и ангидридом уксусной кислоты при температуре 100 °С. 3-Циклопропил-1-(2-фтор-4-иодфенил)-5-гидрокси-6,8-диметил-1Н,8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4,7-трион **(5)** выделяли после кристаллизации из ацетона. 3-циклопропил-1-(2-фтор-4-иодфенил)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,7,8-гексагидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты **(6)** получали путем прибавления по каплям к соединению **(5)** ангидрида трифторметансульфоновой кислоты в среде хлороформа и 2,6-лутидина при охлаждении на льду. Реакционную смесь последовательно промывали раствором бикарбоната натрия, соляной кислотой и рассолом, затем кристаллизовали из изопропилового спирта. Далее соединение **(6)** вводили в реакцию с 3'-аминоацетанилидом в среде N,N-диметилацетамида и 2,6-лутидина с образованием N-{3-[3-циклопропил-1-(2-фтор-4-иодфенил)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,7,8-гексагидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-иламино]фенил}ацетамида **(8)**. На заключительной стадии соединение **(8)** подвергали действию метилата натрия в метаноле и тетрагидрофуране. После обработки уксусной кислотой и водой выделяли продукт перегруппировки в форме несольватированного основания. Суммарный выход несольватированного траметиниба на все стадии синтеза, начиная с 1-циклопропил-3-(2-фтор-4-иодфенил)мочевины **(1)**, составил 35 %. К недостаткам данного способа следует отнести отсутствие региоселективности на стадии хлорирования производного барбитуровой кислоты **(2)**, приводящей к образованию побочного продукта.

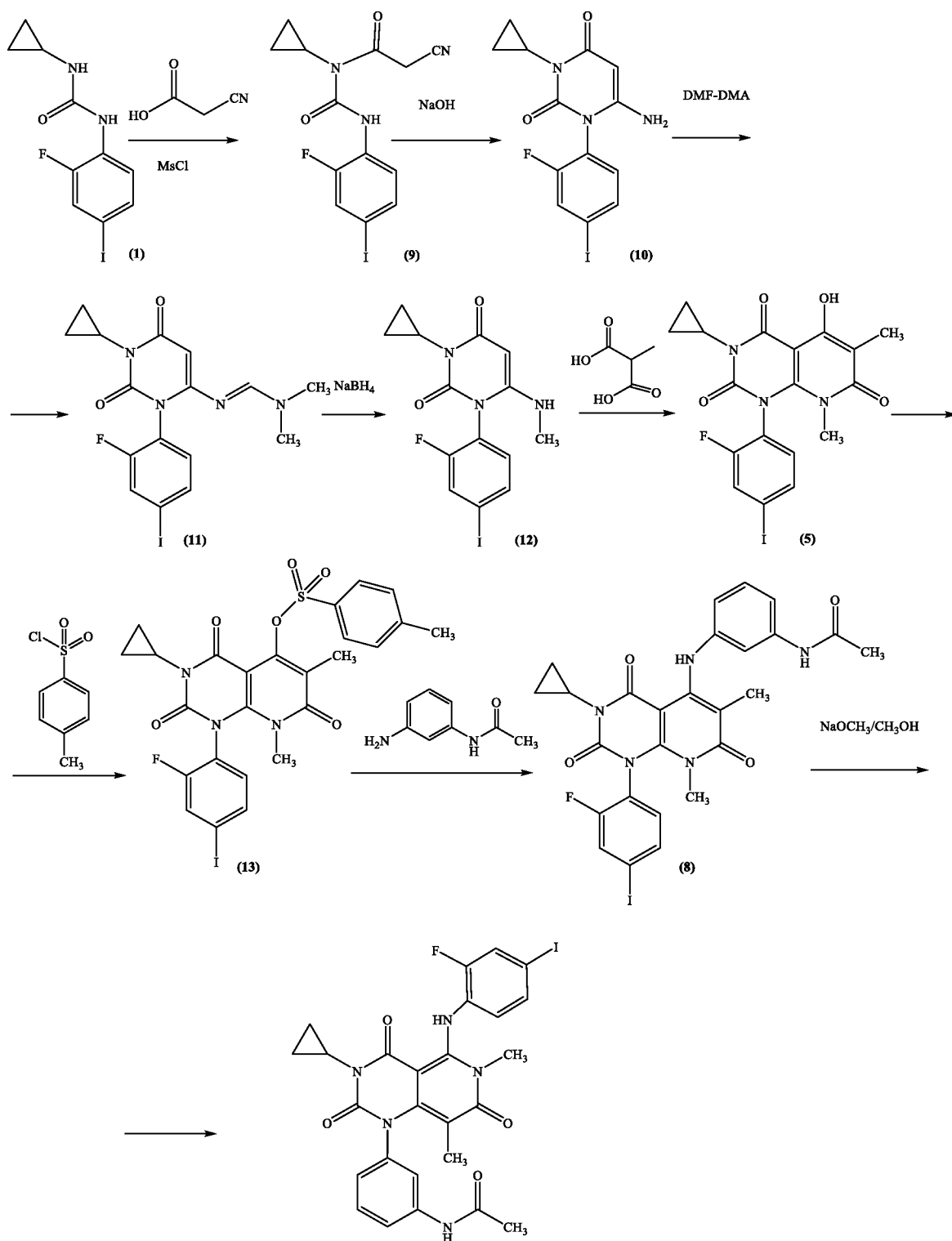
Схема 1.



В другом варианте получения (схема 2) 1-циклопропил-3-(2-фтор-4-иодфенил)мочевину (**1**) конденсировали с циануксусной кислотой в присутствии метансульфохлаорида с образованием 1-(2-цианоацетил)-1-циклопропил-3-(2-фтор-4-иодфенил)мочевины (**9**). Циклизацию с

образованием пиримидинового кольца проводили действием водного раствора гидроксида натрия на соединение (9). Полученный 6-амино-3-циклопропил-1-(2-фтор-4-иодфенил)-1H-пиримидин-2,4-дион (10) реагировал с диметилловым ацеталем N,N-диметилформаида в среде диметилформаида. На следующей стадии амидин (11) восстанавливали тетрагидроборатом натрия в смеси *трет*-бутилового и этилового спиртов. 3-Циклопропил-1-(2-фтор-4-иодфенил)-6-метиламино-1H-пиримидин-2,4-дион (12) без очистки вводили в реакцию с 2-метилмалоновой кислотой. Дальнейшие этапы синтеза описаны ранее в схеме 1. Целевой несольватированный траметиниб получали перегруппировкой N-{3-[3-циклопропил-1-(2-фтор-4-иодфенил)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,7,8-гексагидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-иламино]фенил}ацетаида (8) в тетрагидрофуране с добавлением метилата натрия в метаноле. Выход траметиниба на все стадии синтеза составил 25 %.

Схема 2.

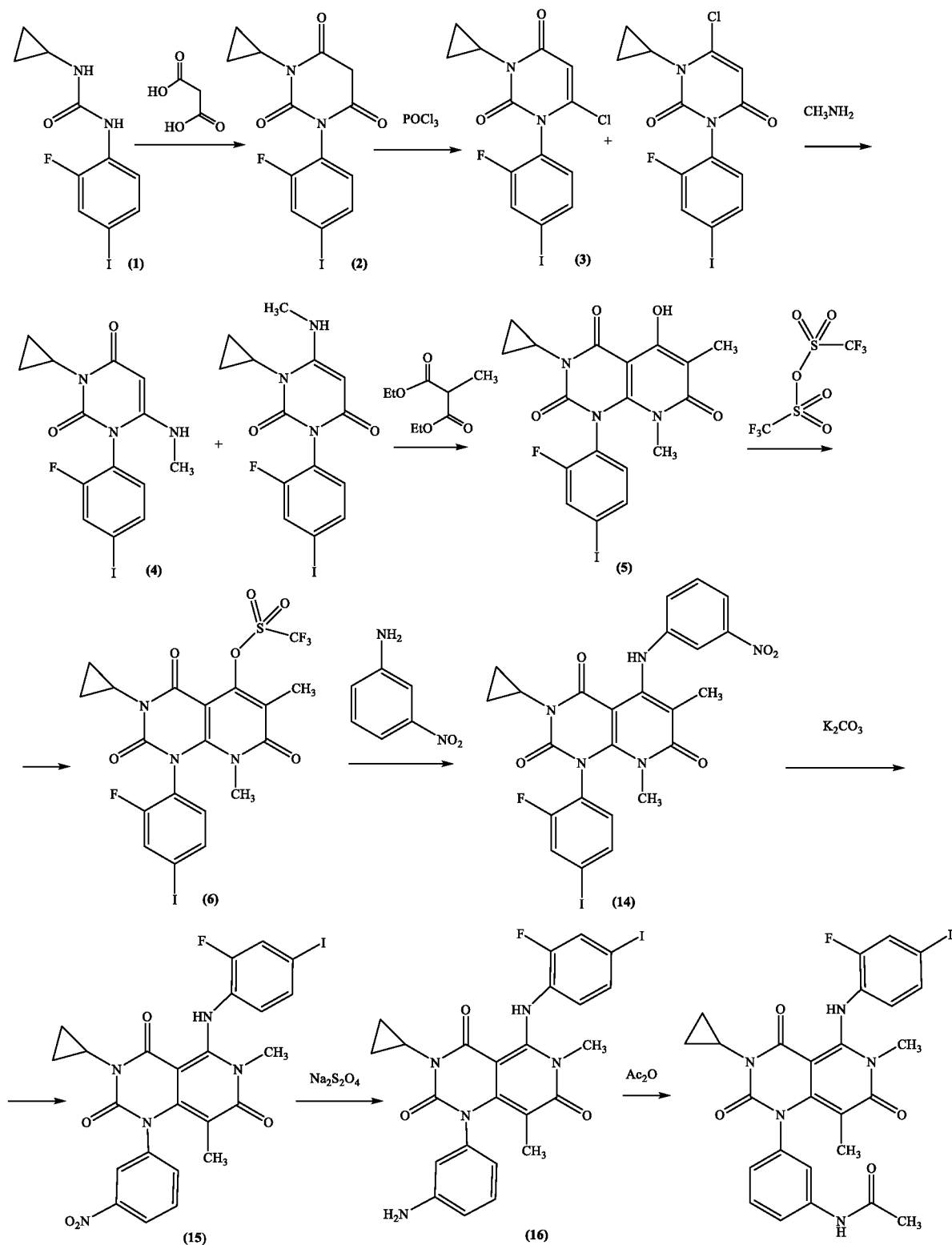


Другой вариант получения траметиниба, его сольватов, а также родственных соединений приведен в работе [H. Abe, Sh. Kikuchi, K. Hayakawa at all «Discovery of a Highly Potent and Selective MEK Inhibitor: GSK1120212 (JTP-74057 DMSO Solvate)» *ACS Med. Chem. Lett.* 2011, 2, 320–324. DOI:

10.1021/ml200004g]. Ключевой промежуточный продукт, 3-циклопропил-1-(2-фтор-4-иодфенил)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,7,8-гексагидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты **(6)** получали способами, описанными в патенте RU 2364596 С2. Далее его вводили в реакцию с 3-нитроанилином при 130 °С. После перекристаллизации из смеси ацетон/этиловый эфир выпадал осадок соединения **(14)**. Обработка карбонатом калия приводила к образованию соединения **(15)**. Нитрогруппу в соединении **(15)** восстанавливали действием гидросульфита натрия. N-ацилирование 3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-иодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил]амин **(16)** осуществляли действием уксусного ангидрида в хлороформе с добавлением пиридина. После завершения реакции и обработкой соляной кислотой проводили экстракцию продукта хлороформом. Сырец траметиниба кристаллизовали из этилацетата. Сольват траметиниба с диметилсульфоксидом получали суспендированием траметиниба в ДМСО при нагревании и последующим охлаждением до комнатной температуры. Суммарный выход траметиниба диметилсульфоксида на весь синтез составил 0,66 %. Столь низкий выход целевого продукта обусловлен линейной схемой синтеза и низким выходом (около 8 %) на стадии хлорирования 1-циклопропил-3-(2-фтор-4-иодфенил)пиримидина **(2)**. Температура плавления траметиниба в форме свободного основания составляет 180 °С согласно данным, указанным в работе. При дальнейших исследованиях полиморфизма была обнаружена более стабильная кристаллическая форма с существенно более высокой температурой плавления 300 °С, которая не проявила необходимой пероральной биодоступности. Так как траметиниб обладает слабоосновными свойствами и не образует стабильные соли с кислотами, была исследована возможность образования сольватов. Сольваты с уксусной кислотой и диметилсульфоксидом (ДМСО) имели такую же биодоступность (F = 30%), как и несольватированный траметиниб (форма с

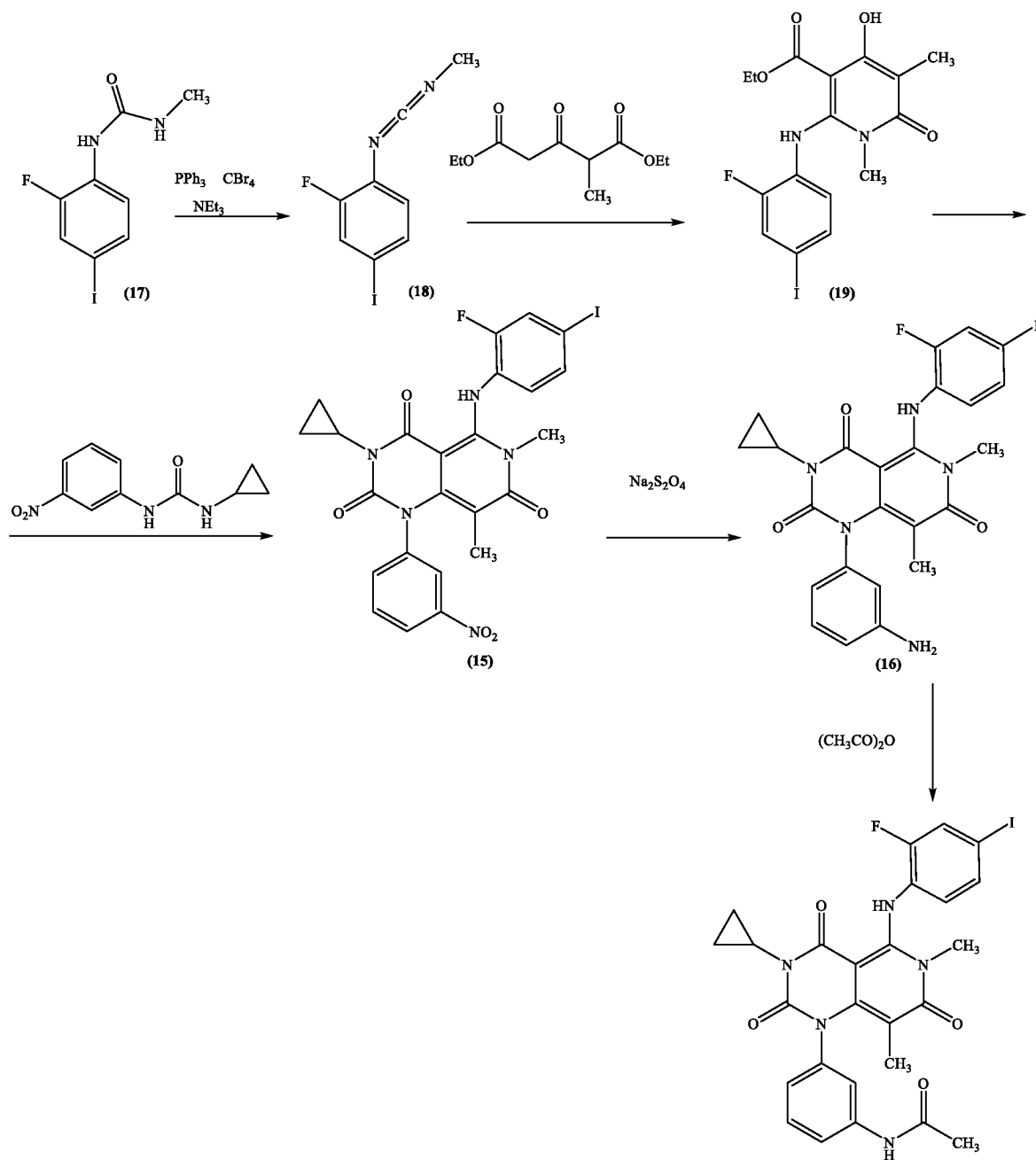
температурой плавления 180 °С) при исследовании на животных. Температура плавления каждого сольвата составляла 180 °С, однако сольват с ДМСО обладал наиболее подходящими свойствами в твердом состоянии.

Схема 3.



Вариант синтеза траметиниба (схема 4) описан в патентной заявке Китая CN 109320513 A (опубл. 12.02.2019; МПК: C07D 471/04). Общий выход траметиниба по данному способу получения составил 8,2 %. Недостатком данной схемы синтеза можно считать использование комбинации трифенилфосфина и четырехбромистого углерода на первой стадии. В результате реакции дегидратации мочевины трифенилфосфин превращается в трифенилфосфиноксид, который загрязняет продукт. Трифенилфосфиноксид печально известен своей способностью образовывать устойчивые комплексы со многими органическими веществами и тем, что крайне трудно поддается удалению. Для очистки продукта от примеси трифенилфосфиноксида может потребоваться, как минимум, одна дополнительная стадия [D.C. Batesky, M.J. Goldfogel, D.J. Weix. Removal of Triphenylphosphine Oxide by Precipitation with Zinc Chloride in Polar Solvents. *J. Org. Chem.* 2017, 82, 19, 9931–9936]. Учитывая тот факт, что в приведенных примерах не указывается дополнительной очистки реакционной массы, можно обоснованно предположить наличие некоторого количества указанного соединения в продукте **(18)**.

Схема 4



К недостаткам вышеописанных способов получения траметиниба можно отнести линейность синтеза, что сказывается на конечном выходе целевого продукта. Стоит отметить, что используемые в ряде способов пиридин и хлороформ представляют собой растворители 2-го класса токсичности. Согласно требованиям ICH (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком) и Государственной фармакопее РФ, предельно допустимое содержание остаточных органических

растворителей в фармацевтических продуктах составляет 200 м.д. (0,02 %) для пиридина и 6,0 м.д. (0,006%) для хлороформа.

Образование сольвата траметиниба с ДМСО описано в патенте Китая CN 104918937 В (опубл. 14.09.2016; МПК: C07D 417/04, A61K 31/4353, A61P 35/00). Для получения сольвата аморфную субстанцию траметиниба суспендировали в ДМСО, нагревали до растворения и перемешивали. После 2 ч перемешивания выпадал осадок, а после 3 ч суспензию охлаждали до комнатной температуры, выпавшие кристаллы отделяли фильтрованием. Продукт был охарактеризован данными рентгеноструктурного анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии. На термограмме ДСК наблюдался эндотермический пик при температуре 165-190 °С, температура плавления составила 183,8 °С. В другом варианте получения аморфный траметиниб суспендировали в ДМСО, нагревали до 80 °С. Растворитель отгоняли в вакууме. Характеристики полученного продукта совпадали с данными для сольвата траметиниба, полученного предыдущим способом.

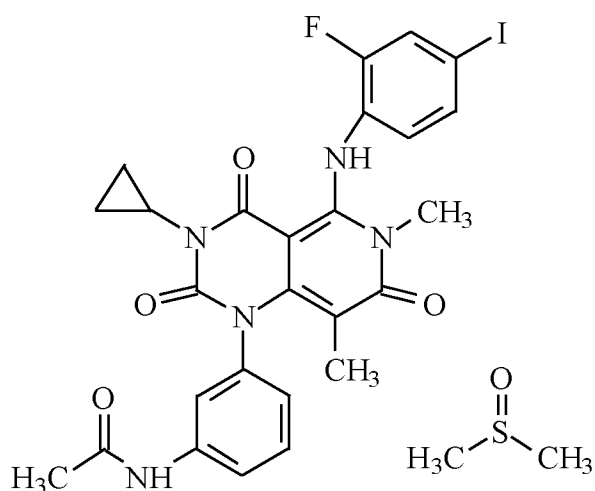
Траметиниба диметилсульфоксид, его получение, а также кристаллическая форма А несольватированного траметиниба описаны в международной публикации WO 2016169532 A1 (опубл. 27.10.2016, МПК: C07D 471/04). Сольват с ДМСО получали путем перемешивания траметиниба в форме свободного основания в диметилсульфоксиде при 80 °С. Полученную суспензию охлаждали, а выпавший осадок фильтровали. Траметиниба диметилсульфоксид был охарактеризован данными порошковой рентгеновской дифракции, дифференциальной сканирующей калориметрии и термогравиметрического анализа. На термограмме ДСК наблюдается два эндотермических пика при 186,21 °С (плавление сольвата) и при 302,57 °С (плавление траметиниба в форме свободного основания). По данным ТГА содержание диметилсульфоксида в сольвате составило 7,5 %.

Таким образом, известные способы получения траметиниба диметилсульфоксида содержат большое число стадий, а также обладают рядом дополнительных недостатков, перечисленных выше. Задачей

настоящего изобретения является разработка нового улучшенного способа получения указанного вещества - траметиниба диметилсульфоксида, лишенного недостатков упомянутых аналогов.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения N-[3-[3-циклопропил-5-(4-иод-2-фторанилино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил]ацетамида диметилсульфоксида, (международное непатентованное название – траметиниба диметилсульфоксид, GSK1120212, JTP-74057, CAS 871700-17-3), которое характеризуется следующей структурной формулой:



Брутто-формулой: $C_{26}H_{23}FIN_5O_4 \cdot C_2H_6SO$.

Молекулярной массой: 615,4 (в несольватированной форме); 693,5 (в форме сольвата с диметилсульфоксидом).

Изобретение относится также к продукту, полученному заявленным способом, а именно, к N-[3-[3-циклопропил-5-(4-иод-2-фторанилино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил]ацетамиду в форме сольвата с диметилсульфоксидом (далее траметиниба диметилсульфоксид).

В настоящем изобретении предлагается новый высокоэффективный синтез траметиниба диметилсульфоксида, отличающийся от известных из уровня техники тем, что включает меньшее количество стадий, на каждой

стадии наблюдается более высокий выход продуктов реакции, что приводит к более высокому общему выходу траметиниба диметилсульфоксида (Схема 5).

На первой стадии 1-циклопропил-3-(4-иод-2-фторфенил)мочевину конденсировали при нагревании с метил-3-метиламино-3-оксопропионатом в среде пропионового ангидрида с образованием 6-метиламино-3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-1Н-пиримидин-2,4-диона. Выход составил 87 %. На второй стадии проводили конденсацию полученного 6-метиламино-3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-1Н-пиримидин-2,4-диона с диметиловым эфиром 2-метилмалоновой кислоты в пропионовом ангидриде при 120 °С. Выделенный продукт очищали кристаллизацией из ацетона. Выход составил 85 %. На третьей стадии проводили ацилирование гидроксигруппы 3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-5-гидрокси-6,8-диметил-1Н,8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4,7-триона действием метансульфохлаорида в присутствии N-метилморфолина в качестве основания. Выход 3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,7,8-гексагидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-илового эфира метансульфоновой кислоты составил 92 % после кристаллизации из тетрагидрофурана. На четвертой стадии осуществляли взаимодействие полученного мезилата с 3-аминоацетанилидом в среде N,N-диметилацетамида и 2,6-лутидина при перемешивании при 130 °С. Продукт выделяли добавлением реакционной массы к смеси метанол-вода (1:2 V/V) и фильтрованием образовавшегося осадка. На пятой стадии полученный N-{3-[3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,7,8-гексагидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-иламино]фенил}ацетамид подвергался перегруппировке под действием изопропилата натрия (раствор в изопропанол) в среде диметилсульфоксида с образованием траметиниба в форме сольвата. Выход траметиниба диметилсульфоксида на данной стадии составил 96 %.

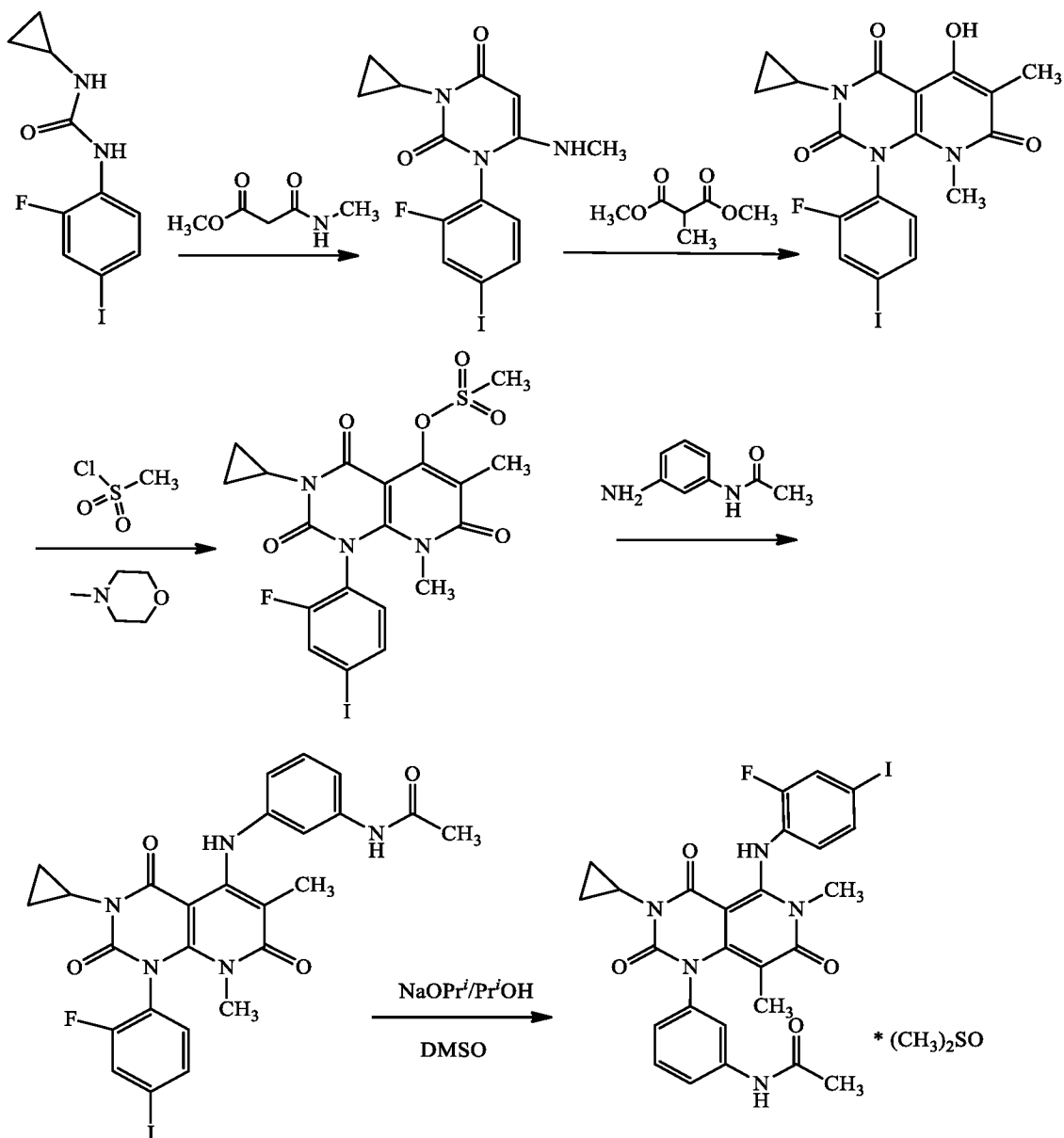
Таким образом, авторами было неожиданно обнаружено, что можно объединить стадии перегруппировки и образования сольвата в одну, сохранив

при этом достаточно высокий выход продукта. Подлинность полученного целевого продукта (траметиниба диметилсульфоксида) была подтверждена при помощи данных высокоэффективной жидкостной хроматографии, ^1H ЯМР спектроскопии, элементного анализа. Также было установлено, что температура плавления полученного траметиниба диметилсульфоксида составила $186,5 \pm 0,5$ °C что соответствовало температуре плавления коммерчески доступного образца траметиниба диметилсульфоксида (Hangzhou Sartort Biopharma Co., Ltd., Китай), причем смешанная проба не обнаруживала депрессии температуры плавления. Суммарный выход траметиниба на весь пятистадийный синтез по настоящему изобретению составил 62,7 %, что значительно превышает суммарные выходы для известных из уровня техники способов синтеза (с расчетом на то, что они начинаются с того же исходного соединения). Также следует отметить, что для получения сольвата траметиниба в форме сольвата с ДМСО авторами было выполнено всего 5 химических стадий, тогда как в патенте РФ №2364596 С2 для достижения этой же цели было проведено 8-9 стадий. Как известно, чем больше стадий в последовательном (линейном) синтезе, тем ниже суммарный выход и выше риски неудачи.

Таким образом, техническим результатом заявленного способа синтеза траметиниба диметилсульфоксида по настоящему изобретению является уменьшение количества стадий синтеза и увеличение суммарного выхода продукта. Учитывая существенную роль данного лекарственного средства в лечении онкологических заболеваний, такой технический результат можно считать важным техническим достижением, способствующим повышению доступности лекарства для пациентов, в частности, за счет снижения издержек при его производстве.

Также в качестве задачи настоящего изобретения можно рассматривать расширение арсенала известных способов получения траметиниба диметилсульфоксида.

Схема 5.



Перечень фигур чертежей

Для пояснения сущности заявляемого технического решения к описанию приложена Фиг. 1, на которой представлен ^1H ЯМР спектр траметиниба диметилсульфоксида, полученного согласно примеру 5 настоящего описания. Спектр зарегистрирован на частоте 400 МГц в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО-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.

Высокоэффективную хроматографию осуществляли на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany), снабженном диодно-матричным детектором с переменной длиной волны. Капиллярная кварцевая колонка - Atlantis T3 Column, 100Å, (4,6 × 50 мм) с размером частиц 3 мкм. Элементный анализ проводился на приборе PerkinElmer 2400 серии CHNS/O. Температуру плавления измеряли в открытом капилляре на приборе Mettler Toledo MP70.

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

Пример 1. Синтез 6-метиламино-3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-1H-пиримидин-2,4-диона.

В атмосфере азота 1-циклопропил-3-(4-иод-2-фторфенил)мочевину (30,0 г), метил 3-метиламино-3-оксопропионат (12,3 г) добавляли к ангидриду пропионовой кислоты (180 мл) и перемешивали в течение 4 ч при температуре около 70 °С. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду (500 мл) при перемешивании. Образовавшийся осадок отфильтровывали на пористом фильтре Шотта, промывали водой (3×100 мл) и высушивали до постоянной массы на вакууме. Выход – 87 % (32,8 г). MS (m/z): 402,2 [M+H]⁺. Найдено: С 41,83 %, Н 3,38 %, N 10,39 %; рассчитано: С 41,91 %, Н 3,27 %, N 10,47 %.

Пример 2. Синтез 3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-5-гидрокси-6,8-диметил-1H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4,7-триона.

В атмосфере азота к смеси 6-метиламино-3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-1H-пиримидин-2,4-диона (32,8 г) и диметилового эфира 2-метилмалоновой кислоты (12,0 г) добавляли ангидрид пропионовой кислоты (180 мл) и перемешивали при 120 °С в течение 1,5 ч. Пропионовый ангидрид

отгоняли под вакуумом. К полученному маслу добавляли ацетон (150 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры осадок фильтровали на пористом фильтре Шотта, промывали дополнительно ацетоном (3×100 мл) и высушивали на вакууме до постоянной массы. Выход – 85 % (39,0 г). MS (m/z): 484,0 [M+H]⁺. Найдено: С 44,71%, Н 3,12%, N 8,62%; рассчитано С 44,74%, Н 3,13%, N 8,70%.

Пример 3. Синтез 3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,7,8-гексагидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-илового эфира метансульфоновой кислоты.

В атмосфере азота к 3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-5-гидрокси-6,8-диметил-1Н,8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4,7-триону (39,0 г) в дихлорметане (200 мл) добавляли N-метилморфолин (11,5 мл) и при охлаждении и перемешивании прикапывали метансульфохлорид (8,0 мл). Смесь перемешивали при температуре 0±2 °С в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 3 ч. После окончания реакции последовательно промывали водным 1М раствором гидроксида натрия (200 мл), 1М раствором лимонной кислоты, затем рассолом до рН 6-7. Органическую фазу отделяли, дихлорметан отгоняли под вакуумом. Остаток суспендировали в тетрагидрофуране (250 мл), кипятили с обратным холодильником, затем охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок фильтровали на пористом фильтре Шотта и высушивали под вакуумом до постоянной массы. Выход – 92% (36,1 г). Полученное вещество хранили в морозильной камере при температуре около -20 °С, прежде чем использовать на следующей стадии синтеза (см. Пример 4).

Пример 4. Синтез N-{3-[3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,7,8-гексагидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-иламино]фенил}ацетамида.

3-Циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,7,8-гексагидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-иловый эфир метансульфоновой кислоты (36,1 г), 3'-аминоацетанилид (10,6 г), смешивали

с N,N-диметилацетамидом (75 мл) и 2,6-лутидином (8,2 мл) при перемешивании при 130 °С в течение 6 ч. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и добавляли смесь метанол/вода (200 мл, 1:2 V/V). Выпавший осадок фильтровали на пористом фильтре Шотта, промывали смесью метанол/вода того же состава и высушивали под вакуумом до постоянной массы. Выход – 96% (37,9 г). MS (m/z): 616,1 [M+H]⁺. Найдено С 50,68 %, Н 3,70 %, N 11,27 %; рассчитано С 50,74 %, Н 3,77 %, N 11,38 %.

Пример 5. Синтез N-[3-[3-циклопропил-5-(4-иод-2-фторанилино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил]ацетамида диметилсульфоксида.

В инертной атмосфере концентрированный раствор изопропилата натрия в безводном изопропанол (4,2 мл) смешивали с диметилсульфоксидом (350 мл) и загружали N-{3-[3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,7,8-гексагидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-иламино]фенил}ацетамид (37,9 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. К полученной реакционной массе добавляли 1M раствор соляной кислоты (8,9 мл) и продолжали перемешивание в течение 1 ч. К смеси приливали 400 мл очищенной воды и перемешивали в течение 2 ч. Выпавший осадок отфильтровали на пористом фильтре Шотта, высушивали до постоянной массы. Выход – 96 % (43,9 г). MS (m/z): 616,08 [M+H]⁺. Найдено С 48,37 %, Н 4,23 %, N 10,10 %; рассчитано С 48,49 %, Н 4,21 %, N 10,10 %. ¹H ЯМР спектр приведен на Фиг.1.

Пример 6. Определение содержания диметилсульфоксида в образцах сольвата траметиниба.

Содержание диметилсульфоксида определяли высокоэффективной жидкостной хроматографией на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany), снабженном диодно-матричным детектором с переменной длиной волны. Капиллярная кварцевая колонка - Atlantis T3 Column, 100Å, (4,6 × 50 мм) с размером частиц 3 мкм.

Хроматографические условия:

- Температура колонки – 40 °С;
- Скорость потока – 1,0 мл/мин;
- Подвижная фаза А/ подвижная фаза В – 100% вода/ 100% ацетонитрил;
- Время хроматографирования – 30 мин.

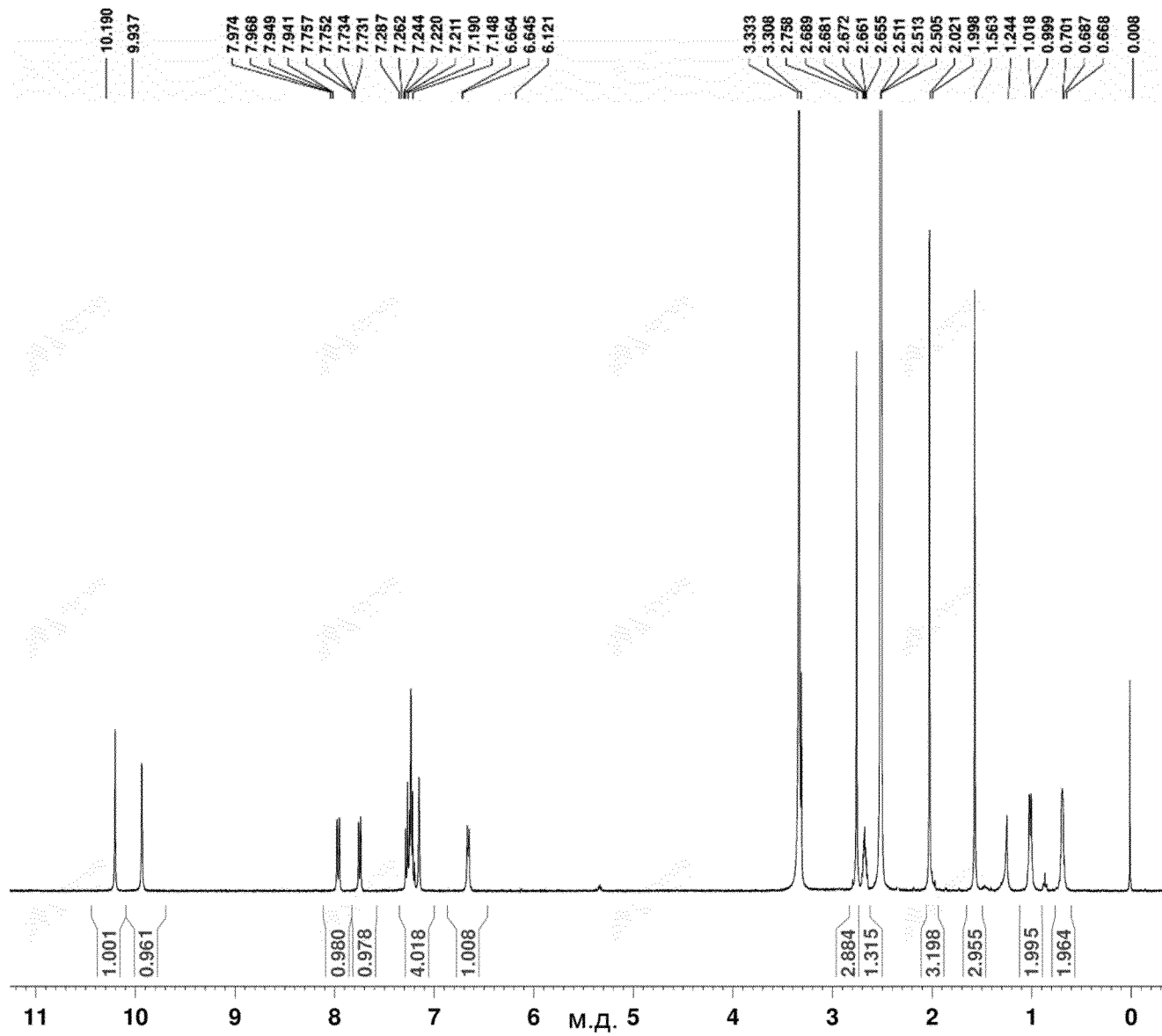
Таблица 1.

	Содержание ДМСО, %	Нормативное содержание ДМСО в образце, %
Траметиниба диметилсульфоксид по примеру 5	11,1	10,7-12,4

Формула изобретения

1. Способ получения N-[3-[3-циклопропил-5-(4-иод-2-фторанилино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил]ацетамида диметилсульфоксида из N-(4-иод-2-фторфенил)-N'-циклопропилмочевины, характеризующийся тем, что он включает следующие химических превращения:

- a) взаимодействие 1-циклопропил-3-(4-иод-2-фторфенил)мочевины с метил-3-метиламино-3-оксопропионатом с образованием 6-метиламино-3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-1H-пиримидин-2,4-диона;
 - b) взаимодействие 6-метиламино-3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-1H-пиримидин-2,4-диона с диметиловым эфиром 2-метилмалоновой кислоты с образованием 3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-5-гидрокси-6,8-диметил-1H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4,7-триона;
 - c) ацилирование гидроксигруппы 3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-5-гидрокси-6,8-диметил-1H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4,7-триона метансульфохлоридом в присутствии основания с образованием соответствующего мезилата;
 - d) взаимодействие полученного на предыдущей стадии мезилата с 3-аминоацетанилидом с образованием N-{3-[3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,7,8-гексагидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-иламино]фенил}ацетамида;
 - e) перегруппировка N-{3-[3-циклопропил-1-(4-иод-2-фторфенил)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,7,8-гексагидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-иламино]фенил}ацетамида под действием изопропилата натрия в растворе ДМСО с образованием траметиниба диметилсульфоксида.
2. Траметиниба диметилсульфоксид, отличающийся тем, что он получен способом по п.1.



Фиг. 1

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

Номер евразийской заявки:

202190174

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:
C07D 471/04 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
C07D 471/04

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

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	ABE H. et al. Discovery of a Highly Potent and Selective MEK Inhibitor: GSK1120212 (JTP-74057 DMSO Solvate). ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 2011, No.2, p. 320–324 dx.doi.org/10.1021/ml200004g	2
A	Supporting material. Preparation of compounds 8b & 1, s16-19, 23-24	1
X	WO 2016169532 A1 (ZENTIVA, K.S.) 2016-10-27 П.п. 1-4 формулы изобретения	2
A	WO 2005121142 A1 (JAPAN TOBACCO INC) 2005-12-22 production method 1 на с. 48-51, пример 4-1 на с. 144-155	1-2

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"

«T» - 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

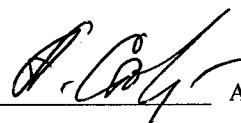
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **16/07/2021**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины



А.В. Чебан