

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044028**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.18

(21) Номер заявки
202190225

(22) Дата подачи заявки
2019.07.17

(51) Int. Cl. **C07D 403/04** (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) КСИНАФОАТНАЯ СОЛЬ СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩЕГО JAK

(31) 62/699,955; 62/866,013

(32) 2018.07.18; 2019.06.25

(33) US

(43) 2021.06.01

(86) PCT/EP2019/069252

(87) WO 2020/016302 2020.01.23

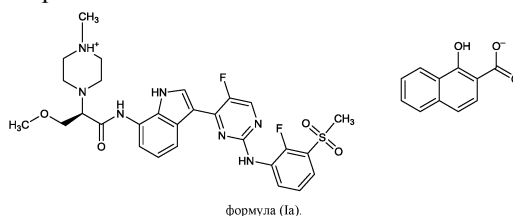
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АстраЗенека АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Петтерсен Анна Матильда Ангелика (SE), Маккейб Джеймс (GB), Аурелль Карл-Юхан (SE)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(56) WO-A1-2017050938
WO-A1-2018134213

(57) Изобретение относится к солям соединений формулы (I), полученным в виде ксинафоатной (1-гидрокси-2-нафтоатной) соли (формула (Ia)), их содержащим фармацевтически приемлемым композициям и способам их применения.

**B1****044028****044028****B1**

Предпосылки изобретения

Ожидается, что новая соль формулы (I) по настоящему изобретению будет применимой для лечения или профилактики состояний, полностью или частично опосредованных Янус-киназами (или JAK), которые представляют собой семейство цитоплазматических белковых тирозинкиназ, включающее JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Каждая из киназ JAK является селективной в отношении рецепторов определенных цитокинов, хотя несколько киназ JAK могут взаимодействовать с определенным цитокином или сигнальными путями. Исследования указывают на то, что JAK3 связывается с общей гамма-цепью (γ c) различных цитокиновых рецепторов. В частности, JAK3 селективно связывается с рецепторами и является частью пути передачи сигнала цитокинов IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21. Киназа JAK1, среди прочих, взаимодействует с рецепторами цитокинов IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 и IL-21. При связывании определенных цитокинов с их рецепторами (например, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21) происходит олигомеризация рецепторов, что приводит к тому, что цитоплазматические хвосты связанных киназ JAK оказываются на близком расстоянии и способствуют транс-фосфорилированию остатков тирозина киназы JAK. Данное транс-фосфорилирование приводит к активации киназы JAK.

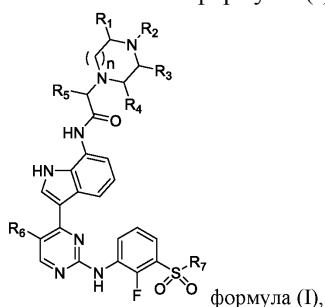
Фосфорилированные киназы JAK связываются с различными белками-переносчиками сигнала и активаторами транскрипции (STAT). Такие белки STAT, которые представляют собой ДНК-связывающие белки, активированные путем фосфорилирования остатков тирозина, выполняют функцию как сигнальных молекул, так и факторов транскрипции, и в конечном счете связываются с конкретными последовательностями ДНК, присутствующими в промоторах цитокин-восприимчивых генов (Leonard et al. (2000), J. Allergy Clin. Immunol. 105:877-888). Передача сигнала JAK/STAT вовлечена в опосредование многих видов аномального иммунного ответа, таких как виды аллергии, астма, аутоиммунные заболевания, такие как отторжение трансплантата (аллотрансплантата), ревматоидный артрит, амиотрофический латеральный склероз и рассеянный склероз, а также при солидных злокачественных опухолях и видах гемобластоза, таких как лейкоз и лимфомы. Для обзора касательно фармацевтического вмешательства в функционирование сигнального пути JAK/STAT см. Frank, (1999), Mol. Med. 5:432:456, и Seidel et al. (2000), Oncogene 19:2645-2656, и Vijayakrishnan et al., Trends Pharmacol. Sci 2011, 32, 25-34, и Flanagan et al., J. Med. Chem. 2014, 57, 5023-5038.

Учитывая важность киназ JAK, соединения, которые модулируют сигнальный путь JAK, могут быть применимыми для лечения заболеваний или состояний, которые связаны с функционированием лимфоцитов, макрофагов или тучных клеток (Kudlacz et al. (2004) Am. J. Transplant 4:51-57; Changelian (2003) Science 302:875-878). Состояния, при которых рассматривается терапевтическая применимость нацеливания на сигнальный путь JAK или модуляции киназ JAK, включают лейкоз, лимфому, отторжение трансплантата (например, отторжение трансплантата островковых клеток поджелудочной железы, области применения, связанные с трансплантацией костного мозга (например, реакция "трансплантат против хозяина"), аутоиммунные заболевания (например, диабет) и воспаление (например, астма, аллергические реакции).

С учетом множества состояний, при которых предполагается получение пользы от лечения, предусматривающего модуляцию сигнального пути JAK, очевидно, что новые соединения и новые формы соединений, которые модулируют сигнальный путь JAK, и способы применения таких соединений должны обеспечить значительные терапевтические преимущества для широкого ряда пациентов.

Краткое описание

Настоящее изобретение относится к новым солям формулы (I)



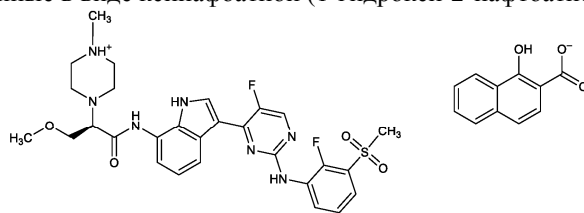
фармацевтическим композициям, содержащим соли формулы (I), и способам их применения.

Соединения формулы (I) описаны в международной патентной заявке PCT/EP 2018/051038, раскрывающей класс соединений, ингибирующих JAK, и включающих (R)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид - см. пример 35. В международной патентной заявке PCT/EP 2018/051038 описаны дополнительные соединения, ингибирующие JAK, включая различные соли (R)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид.

Соединения формулы (I), раскрытые в данном документе, представляют собой соединения, полу-

ченные в виде новых солей, которые являются применимыми в лечении состояний, которое предусматривает нацеливание на сигнальный путь JAK или ингибирование киназ JAK, в частности JAK1.

По меньшей мере в одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (I), полученные в виде ксинафоатной (1-гидрокси-2-нафтоатной) соли (формула (Ia))

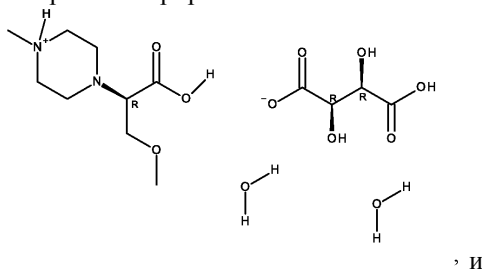


формула (Ia),

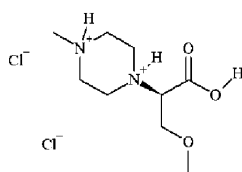
4-[(2R)-1-[(3-{5-фтор-2-[2-фтор-3-(метансульфонил)анилино]пиримидин-4-ил}-1H-индол-7-ил)амино]-3-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1-метилпиперазин-1-ия 1-гидроксинафталин-2-карбоксилат.

Ксинафоатная соль по настоящему изобретению характеризуется стехиометрией ксинафоевой кислоты 1:1 (как показано выше). В данном документе также раскрыт способ получения ксинафоатной соли формулы (Ia). Кроме того, раскрыты фармацевтические композиции, содержащие ксинафоатную соль формулы (Ia) и фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество или носитель. В другом варианте осуществления раскрыты способы лечения нарушения, связанного с JAK, у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающие введение субъекту эффективного количества ксинафоатной соли формулы (Ia). В другом варианте осуществления раскрыта ксинафоатная соль формулы (Ia) для применения в лечении нарушения, связанного с JAK. В другом варианте осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие ксинафоатную соль формулы (Ia), для применения в лечении нарушения, связанного с JAK. В другом варианте осуществления раскрыто применение ксинафоатной соли формулы (Ia) в изготовлении лекарственного препарата для лечения нарушения, связанного с JAK. Также раскрыт новый способ получения ксинафоатной соли формулы (Ia) и двух новых промежуточных соединений:

гидрата 4-[(1R)-1-карбокси-2-метоксиэтил]-1-метилпиперазин-1-ия (2R,3R)-3-карбокси-2,3-дигидроксипропаноата (1:1:2), как проиллюстрировано ниже



дихлорида 1-[(1R)-1-карбокси-2-метоксиэтил]-4-метилпиперазин-1,4-диия, как проиллюстрировано ниже



Описание фигур

На чертеже показана порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) для 4-[(2R)-1-[(3-{5-фтор-2-[2-фтор-3-(метансульфонил)анилино]пиримидин-4-ил}-1H-индол-7-ил)амино]-3-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1-метилпиперазин-1-ия 1-гидроксинафталин-2-карбоксилата.

Подробное описание

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты твердые формы соединений формулы (I) и (Ia). Термин "твердая форма" включает полиморфы, кристаллические соли, сольваты, гидраты и аморфные формы соединений формулы (I) и (Ia). Согласно по меньшей мере одному варианту осуществления настоящего изобретения соли по настоящему изобретению являются кристаллическими. Соли могут также находиться как в сольватированных, так и в несольватированных формах, таких как, например, гидратированные формы. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные и несольватированные формы соединений формулы (I). Термин "сольват" предусматривает кристаллические структуры одного и того же химического вещества, которые при этом содержат молекулы растворителя внутри молекулярной упаковки кристаллической структуры. Термин "гидраты" предусматривает кристаллические структуры одного того же химического вещества, которые при этом содержат молекулы воды в молекулярной упаковке кристаллической структуры.

Соединения могут находиться в виде различных форм кристаллической структуры, известных как полиморфы. Используемый в данном документе термин "полиморф" означает кристаллическую форму, имеющую одинаковый химический состав, но различное пространственное расположение молекул, атомов и/или ионов, образующих кристалл. Хотя полиморфы имеют одинаковый химический состав, они могут иметь различающуюся геометрическую конфигурацию, и, следовательно, они могут проявлять разные физические свойства, такие как плотность, твердость, точка плавления, жесткость, стойкость, стабильность, растворимость и т.д.

Общеизвестно, что характеристики твердых веществ можно определить с применением традиционных методик, таких как порошковая рентгеновская дифракция (XRPD), дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), термогравиметрический анализ (TGA), инфракрасная спектроскопия диффузного отражения с Фурье-преобразованием (DRIFT), спектроскопия в ближней инфракрасной области (NIR), жидкостная и/или твердотельная спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Содержание воды в таких твердых веществах можно определить с помощью анализа по Карлу Фишеру.

Описанные в данном документе твердые формы обеспечивают по сути такие же рентгенограммы XRPD, что и рентгенограммы XRPD, показанные на фигурах, и характеризуются различными значениями угла 2-тета (2θ), показанными в таблицах, включенных в данный документ. Специалист в данной области техники поймет, что можно получить рентгенограмму XRPD или дифрактограмму, которые характеризуются одним или несколькими значениями погрешности измерения в зависимости от условий регистрации измерений, таких как используемое оборудование или прибор. Аналогичным образом, общеизвестно, что значения интенсивности на рентгенограмме XRPD могут колебаться в зависимости от условий измерения или получения образца исходя из предпочтительной ориентации. Специалисты в области XRPD, кроме того, поймут, что на относительную интенсивность пиков также могут влиять, например, зерна с размером более 30 мкм и неоднородными соотношениями сторон. Специалисту в данной области техники понятно, что на положение отражений могут влиять точная высота, на которой находится образец в дифрактометре, а также калибровка нуля на дифрактометре. Незначительное влияние также может оказывать плоскостность поверхности образца.

Вследствие приведенных причин предоставленные данные касательно дифрактограммы не следует рассматривать как абсолютные значения (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffraction' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), 'Chemical Crystallography', Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), 'X-Ray Diffraction Procedures'). Также следует понимать, что твердые формы, включенные в данный документ, не ограничиваются формами, которые обеспечивают рентгенограммы XRPD, идентичные рентгенограмме XRPD, показанной на фигурах, и при этом любые твердые формы, обеспечивающие рентгенограммы XRPD по сути такие же, что и рентгенограммы, показанные на фигурах, находятся в пределах объема соответствующего варианта осуществления. Специалист в области XRPD способен сделать вывод о существенной степени идентичности рентгенограмм XRPD. Как правило, погрешность измерения угла дифракции при XRPD составляет примерно $2\theta (\pm 0,2^\circ)$, и такой уровень погрешности измерения следует принять во внимание при анализировании порошковой рентгеновской дифрактограммы на фигурах и при прочтении данных, содержащихся в таблицах, включенных в данный документ.

Форма А.

По меньшей мере в одном варианте осуществления раскрыта форма А, представляющая собой ксинафотную соль 4- $\{(2R)-1-[(3-\{5\text{-фтор-2-[2-фтор-3-(метансульфонил)анилино]пиримидин-4-ил}\}-1H\text{-индол-7-ил)амино}]-3\text{-метокси-1-оксопропан-2-ил}\}-1\text{-метилпиперазин-1-ия 1-гидроксинафталин-2-карбоксилат}$.

В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется тем, что она обеспечивает порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XRPD), как показано на фиг. 1.

В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах 2-тета ($\pm 2^\circ$), выбранный из пиков, перечисленных в табл. 1. Будет понятно, что значения угла 2-тета порошковой рентгеновской дифрактограммы могут слегка варьироваться от одного устройства к другому или от одного образца к другому, и поэтому приведенные значения не следует рассматривать как абсолютные.

В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется тем, что обеспечивает по меньшей мере одно из следующих значений угла 2θ , измеренных с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения: $15,0^\circ$ и $21,0^\circ$ и $22,6^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется тем, что обеспечивает по меньшей мере одно из следующих значений угла 2θ , измеренных с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения: $8,2$, $8,9$, $11,2$, $14,2$, $15,0$, $15,3$, $16,2$, $17,5$, $21,0$, $22,6$, $23,0$, $23,7$, $24,6$ и $26,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления степень кристалличности формы А составляет более приблизительно 60%, например, более приблизительно 80%, как например более приблизительно 90%, и по меньшей мере в одном варианте осуществления более приблизительно 95%. В еще одном варианте осуществления степень кристалличности составляет более приблизительно 98%.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусматривается способ получения формы А, включающий:

- (i) растворение 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она в форме свободного основания в подходящем растворителе, таком как DMSO;
- (ii) растворение ксинафоевой кислоты в подходящем растворителе, таком как DMSO;
- (iii) смешивание двух растворов;
- (iv) необязательно добавление затравочных кристаллов ксинафоевой соли 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;
- (v) обеспечение кристаллизации ксинафоевой соли 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она и
- (vi) выделение ксинафоевой соли 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она. В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусматривается способ получения двух новых промежуточных соединений, представляющих собой гидрат 4-[(1R)-1-карбокси-2-метоксиэтил]-1-метилпиперазин-1-ия (2R,3R)-3-карбокси-2,3-дигидроксипропаноата (1:1:2) и дихлорид 1-[(1R)-1-карбокси-2-метоксиэтил]-4-метилпиперазин-1,4-дий, включающий:

- (i) растворение 3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноата лития в дистиллированной воде при pH 4;
- (ii) растворение L-(+)-винной кислоты в дистиллированной воде;
- (iii) смешивание двух растворов из стадии (i) и стадии (ii) в подходящем растворителе, таком как этанол, с инициацией кристаллизации;
- (iv) перемешивание смеси из стадии (iii) в течение 20 ч при комнатной температуре;
- (v) добавление подходящего растворителя к смеси из стадии (iv), такого как этанол, и охлаждение перед осуществлением фильтрации с получением продукта, представляющего собой гидрат 4-[(1R)-1-карбокси-2-метоксиэтил]-1-метилпиперазин-1-ия (2R,3R)-3-карбокси-2,3-дигидроксипропаноата (1:1:2);
- (vi) сбор продукта стадии (v) и высушивание в течение 72 ч при пониженном давлении;
- (vii) растворение продукта стадии (vi) в дистиллированной воде;
- (viii) проведение катионного обмена по отношению к продукту стадии (vii) и
- (ix) элюирование продукта стадии (viii) с помощью 2 М HCl и выпаривание этого раствора до сухого состояния, что инициирует кристаллизацию дихлорида 1-[(1R)-1-карбокси-2-метоксиэтил]-4-метилпиперазин-1,4-дия.

Фармацевтические композиции и способы применения

Новые соли, представленные в данном документе, можно вводить путем ингаляции в виде микронизированных твердых частиц без каких-либо дополнительных вспомогательных веществ, разбавителей или носителей. По меньшей мере в одном варианте осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие форму А в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в форме, подходящей для введения путем ингаляции (например, в виде тонкодисперсного порошка или жидкого аэрозоля) или для введения путем инсуффляции (например, в виде тонкодисперсного порошка) с применением подходящего устройства.

Композиции по настоящему изобретению можно получать с помощью традиционных процедур с применением традиционных фармацевтических вспомогательных веществ, общеизвестных в данной области техники. Например, композиции, предназначенные для ингаляции, могут содержать, например, микронизированную лактозу или другие подходящие вспомогательные вещества в количестве не более 90% вес./вес. композиции.

Если требуется, можно осуществлять помол или микронизацию новых солей перед составлением для обеспечения однородного распределения частиц по размеру. Например, форму А можно подвергать помолу с обеспечением среднего размера частиц, составляющего от приблизительно 1 до 3 мкм. Подходящие способы помола и микронизации являются общеизвестными. (Midoux et al. (1999), Powder Technology, 104:113 -120).

Форма А по настоящему изобретению, как ожидается, будет пригодна при лечении заболеваний или медицинских состояний, опосредованных полностью или частично JAK, в частности JAK1, т.е. форму А можно применять для получения эффекта ингибирования JAK у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении. Например, форму А по настоящему изобретению можно применять для ингибирования киназ JAK in vivo в качестве терапевтического подхода к лечению или предупреждению заболеваний, частично или полностью опосредованных активностью киназ JAK (называемых в данном документе "заболеваниями, опосредованными киназой JAK"). Неограничивающие примеры заболеваний, опосредованных киназой JAK, которые можно лечить или предупреждать, включают лечение обструктивных, рестриктивных или воспалительных заболеваний дыхательных путей каких-либо типа, этиологии или патогенеза, в частности, обструктивного, рестриктивного или воспалительного заболевания дыхательных путей, в том числе, как указано выше, астмы, в частности, атопической астмы, аллергической астмы, неатопической астмы, бронхиальной астмы, неаллергической астмы, эмфизематозной астмы, астмы, вы-

званной физической нагрузкой, астмы, вызванной эмоциональным состоянием, приобретенной астмы, обусловленной факторами окружающей среды, инфекционной астмы, ассоциированной с бактериальной, грибковой, протозойной и/или вирусной инфекцией, бронхолита, кашлевого варианта астмы, астмы, индуцированной лекарственным средством, и т.п., ринита или синусита с различными этиологиями, в том числе без ограничения сезонного аллергического ринита, круглогодичного аллергического ринита, вазомоторного ринита, синусита, в том числе острого, хронического синусита, этмоидита, гайморита или сфероидального синусита; хронического обструктивного заболевания легких (COPD), хронического обструктивного заболевания легкого (COLD), хронического обструктивного заболевания дыхательных путей (COAD) или обструкции малых дыхательных путей, в том числе без ограничения хронического бронхита, эмфиземы легких, бронхоэктаза, муковисцидоза, облитерирующего бронхолита; бронхита, в том числе, в частности, острого бронхита, острого гортанно-трахеального бронхита, хронического бронхита, сухого бронхита, продуктивного бронхита, инфекционного астматического бронхита, стафилококкового или стрептококкового бронхита и везикулярного бронхита.

Соответственно, в одном аспекте настоящего изобретения раскрыты способы лечения заболеваний, опосредованных киназой JAK, у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающие введение субъекту эффективного количества ксинафоатной соли соединения формулы (Ia) или эффективного количества формы А. Также раскрыты способы лечения заболеваний, опосредованных киназой JAK, у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающие введение субъекту фармацевтически приемлемой композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (Ia) или эффективное количество формы А.

В одном аспекте также раскрыта ксинафоатная соль соединения формулы (Ia) для применения в лечении заболеваний, опосредованных киназой JAK, у нуждающегося в этом субъекта. В другом аспекте раскрыты фармацевтически приемлемые композиции, содержащие ксинафоатную соль соединения формулы (Ia), для применения в лечении заболеваний, опосредованных киназой JAK, у нуждающегося в этом субъекта. В одном аспекте также в данном документе раскрыта форма А для применения в лечении заболеваний, опосредованных киназой JAK, у нуждающегося в этом субъекта. В другом аспекте раскрыты фармацевтически приемлемые композиции, содержащие форму А, для применения в лечении заболеваний, опосредованных киназой JAK, у нуждающегося в этом субъекта.

В одном аспекте также раскрыто применение ксинафоатной соли соединения формулы (Ia) в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении заболеваний, опосредованных киназой JAK, у нуждающегося в этом субъекта. В одном аспекте также раскрыто применение формы А в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении заболеваний, опосредованных киназой JAK, у нуждающегося в этом субъекта.

В одном аспекте настоящего изобретения раскрыты способы лечения астмы у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающие введение субъекту эффективного количества ксинафоатной соли соединения формулы (Ia) или эффективного количества формы А. Также раскрыты способы лечения астмы у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающие введение субъекту фармацевтически приемлемой композиции, содержащей эффективное количество ксинафоатной соли соединения формулы (Ia) или эффективное количество формы А.

В одном аспекте также раскрыта ксинафоатная соль соединения формулы (Ia) для применения в лечении астмы у нуждающегося в этом субъекта. В другом аспекте раскрыты фармацевтически приемлемые композиции, содержащие ксинафоатную соль соединения формулы (Ia), для применения в лечении астмы у нуждающегося в этом субъекта. В одном аспекте также раскрыта форма А для применения в лечении астмы у нуждающегося в этом субъекта. В другом аспекте раскрыты фармацевтически приемлемые композиции, содержащие форму А, для применения в лечении астмы у нуждающегося в этом субъекта.

В одном аспекте также раскрыто применение ксинафоатной соли соединения формулы (Ia) в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении астмы у нуждающегося в этом субъекта. В одном аспекте также раскрыто применение формы А в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении астмы у нуждающегося в этом субъекта.

Соответственно в одном аспекте настоящего изобретения раскрыты способы лечения COPD у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающие введение субъекту эффективного количества ксинафоатной соли соединения формулы (Ia) или эффективного количества формы А. Также раскрыты способы лечения COPD у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающие введение субъекту фармацевтически приемлемой композиции, содержащей эффективное количество ксинафоатной соли соединения формулы (Ia) или эффективное количество формы А.

В одном аспекте также раскрыта ксинафоатная соль соединения формулы (Ia) для применения в лечении COPD у нуждающегося в этом субъекта. В другом аспекте раскрыты фармацевтически приемлемые композиции, содержащие ксинафоатную соль соединения формулы (Ia), для применения в лечении COPD у нуждающегося в этом субъекта. В одном аспекте также раскрыта форма А для применения в лечении COPD у нуждающегося в этом субъекта. В другом аспекте раскрыты фармацевтически приемлемые композиции, содержащие форму А, для применения в лечении COPD у нуждающегося в этом субъекта.

В одном аспекте также раскрыто применение ксинафоатной соли соединения формулы (Ia) в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении COPD у нуждающегося в этом субъекта. В одном аспекте также раскрыто применение формы A в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении COPD у нуждающегося в этом субъекта.

Примеры

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано посредством следующих примеров, которые предназначены для пояснения нескольких вариантов осуществления настоящего изобретения. Такие примеры не предназначены и не должны восприниматься как ограничивающие объем настоящего изобретения. Будет ясно, что настоящее изобретение можно осуществлять на практике отличным от конкретно описанного в данном документе образом. Многочисленные модификации и вариации настоящего изобретения являются возможными, учитывая идеи, изложенные в данном документе, и, следовательно, они находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что новые соли формулы (I) обладают предпочтительными свойствами по сравнению с, например, соединениями формулы (I) в форме свободного основания. Например, ксинафоатная соль обладает благоприятными механическими и физико-химическими свойствами (т.е. является негигроскопичной).

В примерах, если не указано иное:

(i) значения выхода приведены только в иллюстративных целях и не обязательно являются максимально достигаемыми;

(ii) данные ЯМР, если они приведены, представлены в форме значений дельта для основных диагностических протонов, приведенных в частях на миллион (ppm), с применением пердейттеродиметилсульфоксида (DMSO-d₆) в качестве растворителя, если не указано иное, использовали следующие сокращения: s - синглет; d - дублет; t - триплет; q - квартет; m - мультиплет; br - широкий;

(iii) химические символы имеют их обычные значения; используются единицы и символы системы СИ;

(iv) соотношения растворителей приведены в единицах объем:объем (об./об.);

(v) анализ с помощью порошковой рентгеновской дифракции проводили, как описано в примерах;

(vi) в примерах, приведенных ниже, количество молей и указанный выход относятся к исходным материалам и реагентам, составляющим 100% вес./вес., тем самым учитывается чистота применяемых материалов.

Пример 1.

Промежуточное соединение 1: 7-нитро-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-индол

Стадия 1.

Добавляли раствор NaOH (599 г, 14986,55 ммоль) в воде (1500 мл) к перемешиваемой смеси 7-нитро-1Н-индола (243 г, 1498,65 ммоль) и гидросульфата тетрабутиламмония (50,9 г, 149,87 ммоль) в DCM (3000 мл) при 25°C в течение периода, составляющего 5 мин, в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин. Добавляли 4-метилфенилсульфонилхлорид (371 г, 1948,25 ммоль) в атмосфере воздуха и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (2000 мл) и последовательно промывали с помощью воды (2×500 мл), 10% водного K₂CO₃ (2×500 мл) и 1 М HCl (2×500 мл), и насыщенного раствора NaCl (2×500 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Когда оставалось примерно 200 мл DCM, добавляли EtOAc (500 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Когда оставалось примерно 200 мл EtOAc, добавляли МТВЕ (1000 мл). Осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью МТВЕ (1000 мл) и высушивали под вакуумом с получением 7-нитро-1-тозил-1Н-индола (402 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,39 (s, 3H), 7,09 (d, 1H), 7,40-7,55 (m, 3H), 7,75-7,85 (m, 3H), 7,95-8,00 (m, 1H), 8,06 (d, 1H);

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=317.

Стадия 2.

Добавляли по каплям бром (81 мл, 1580 ммоль) к 7-нитро-1-тозил-1Н-индолу (50 г, 158 ммоль) в CCl₄ (1000 мл) при 80°C. Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали in vacuo, и остаток промывали с помощью EtOAc с получением 3-бром-7-нитро-1-тозил-1Н-индола (53 г, 85%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,41 (s, 3H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,85-7,92 (m, 3H), 7,96 (d, 1H), 8,49 (s, 1H);

масса/заряд (ES⁻), [M-H]⁺=393.

Стадия 3.

Раствор 3-бром-7-нитро-1-тозил-1Н-индола (200 г, 506 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (193 г, 759 ммоль), ацетата калия (99 г, 1012 ммоль) и PdCl₂(dppf) (18,5 г, 25,3 ммоль) в 1,4-диоксане (1500 мл) три раза дегазировали с помощью азота и реакционную смесь переме-

шивали при 90°C в течение 8 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Твердое вещество обрабатывали водой, фильтровали, промывали метанолом и высушивали *in vacuo* с получением 7-нитро-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-индола (150 г, 67%) в виде серого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,41 (s, 12H), 2,47 (s, 3H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,29-8,32 (d, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=443.

Промежуточное соединение 5: 2-фтор-3-(метилсульфонил)анилин

Стадия 1.

Добавляли одной порцией йодид меди(I) (1,002 г, 5,26 ммоль) к 3-бром-2-фторанилину (5 г, 26,31 ммоль), N1,N2-диметилэтан-1,2-диамину (0,464 г, 5,26 ммоль) и йодиду натрия (7,89 г, 52,63 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 25°C в течение периода, составляющего 1 мин, в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 110°C в течение 1 дня. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента от 5 до 30% EtOAc в петролейном эфире в качестве подвижной фазы. Очищенные фракции выпаривали *in vacuo* с получением 2-фтор-3-йоданилина (5,00 г, 80%) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 5,32 (bs, 2H), 6,59-6,83 (m, 2H), 6,83-6,93 (m, 1H);

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=238.

Стадия 2.

Добавляли йодид меди(I) (0,402 г, 2,11 ммоль) к 2-фтор-3-йоданилину (5,00 г, 21,10 ммоль), метансульфинату натрия (3,23 г, 31,64 ммоль), N1,N2-диметилэтан-1,2-диамину (0,558 г, 6,33 ммоль) в DMSO (20 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 95°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с применением смеси EtOAc/петролейный эфир 1:1 с получением 2-фтор-3-(метилсульфонил)анилина (3,20 г, 80%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при отстаивании.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,20 (s, 3H), 3,96 (bs, 2H), 6,97-7,13 (m, 2H), 7,20-7,31 (m, 1H);

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=190.

Промежуточное соединение 18: 3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-амин

Стадия 1.

В реактор объемом 1 л, оснащенный термометром и впускным отверстием для азота, загружали раствор карбоната калия (40,9 мл, 678,28 ммоль). Смесь три раза дегазировали с помощью N₂ при комнатной температуре (23°C). Добавляли 7-нитро-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-индол, промежуточное соединение 1 (100 г, 226,09 ммоль), 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (49,1 г, 293,92 ммоль) и метил-THF (1000 мл), и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Полученную смесь 3 раза дегазировали азотом. Добавляли аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия и дихлорметана (9,23 г, 11,30 ммоль) в реакционную смесь и полученную смесь дегазировали, снова заполняли (3×N₂) и перемешивали при 23°C в течение ночи с получением желтого осадка. Загружали гептан (500 мл) в реакционную смесь при комнатной температуре и перемешивали в течение 10 мин. Затем перемешивание прекращали и обеспечивали осаждение осадка. Реакционную смесь охлаждали до 5°C и перемешивали в течение 1 ч. Осадок фильтровали через стеклянную воронку, промывали водой до достижения водой нейтрального pH (13 об., промывка путем замещения, 1,3 л). Затем осадок на фильтре промывали смесью EtOAc/гептан 1:1 (5×2 об., 1л) при комнатной температуре, гептаном (2×200 мл, 2×2 об.) и твердое вещество высушивали под вакуумом при 35°C в течение ночи с получением 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-7-нитро-1-тозил-1Н-индола (97 г, фактический выход 89%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,41 (s, 3H), 7,51 (d, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,01 (dd, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,81 (dd, 1H), 9,01 (d, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=447,2.

Стадия 2.

Добавляли 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-7-нитро-1-тозил-1Н-индол (89,5 г, 200,30 ммоль), гидрохлорид 2-фтор-3-(метилсульфонил)анилина, промежуточное соединение 5 (54,2 г, 240,36 ммоль), Pd₂(dba)₃ (9,17 г, 10,01 ммоль) и 2'-(дициклогексилфосфино)-N,N-диметил-[1,1'-бифенил]-2-амин (7,88 г, 20,03 ммоль) в реактор объемом 2 л в атмосфере азота. Добавляли дегазированный 2-2-метилтетрагидрофуран (1000 мл) и раствор карбоната цезия (137 г, 420,62 ммоль) в воде (450 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь дегазировали (×7). Затем реакционную смесь нагревали до 72,6°C и затем перемешивали в течение ночи.

Реакционную смесь охлаждали до 4-5°C и перемешивали в течение по меньшей мере 30 мин. Твердое вещество фильтровали на воронке Бюхнера, промывали холодным 2-2-метилтетрагидрофураном (300 мл, 3 об.), водой (3×300 мл, 3 об.) и смесью EtOAc/гептан 1:2 (3×300 мл, 3 об.) и высушивали под вакуу-

мом при 40°C с получением 5-фтор-N-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)-4-(7-нитро-1-тозил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (77,89 г, фактический выход 65%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,56-2,64 (m, 3H), 3,42 (d, 3H), 7,52-7,64 (m, 4H), 7,73 (t, 1H), 7,98-8,09 (m, 3H), 8,22 (t, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 9,89 (s, 1H);

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=600,2.

Стадия 3.

Загружали 5-фтор-N-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)-4-(7-нитро-1-тозил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (97,7 г, 129,87 ммоль) в реактор объемом 5 л при комнатной температуре. Добавляли смесь THF (100 мл) и 3,8 М NaOH (водн.) (1000 мл) с получением коричневой нерастворимой смеси. Смесь нагревали с обратным холодильником до 75°C и перемешивали в течение выходных. В реакционную смесь загружали THF (10 об.) и гептан (10 об.). Затем обеспечивали ее охлаждение до 17°C в течение 40 мин, перемешивали в течение 60 мин и твердое вещество фильтровали на воронке Бюхнера. Осадок на фильтре промывали 1 М лимонной кислотой (500 мл, до достижения нейтрального pH), водой (5×300 мл, до достижения нейтрального pH) с последующим промыванием смесью гептан/EtOAc (4 × 400 мл). Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением 5-фтор-N-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)-4-(7-нитро-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (55,0 г, 95%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,27-3,38 (m, 3H), 7,30 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,64 (t, 1H), 8,11-8,29 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 9,60 (s, 1H), 12,57 (s, 1H);

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=446,2.

Стадия 4.

В перемешиваемую суспензию 5-фтор-N-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)-4-(7-нитро-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (59,5 г, 123,5 ммоль, 92,5% по весу) в смеси THF/EtOH 2:1 (600 мл) при комнатной температуре и в атмосфере азота добавляли 10% Pd/C (12,0 г, 123,5 ммоль, 50% влажн.) и раствор формиата аммония (46,8 г, 741,4 ммоль) в воде (50 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до 70°C и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли 12 г активированного угля и смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 40°C и фильтровали на воронке Бюхнера (бумага) в атмосфере азота. Осадок на фильтре промывали с помощью смеси THF/EtOH (160 мл). Фильтрат концентрировали до 4 об., и полученную взвесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали в атмосфере азота. Твердое вещество промывали водой (2 об.), этанолом (2 об.) и высушивали в атмосфере азота/в вакууме при 40°C с получением 3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амин (44,3 г, 86%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,28 (s, 3H), 5,20 (bs, 2H), 6,43 (dd, 1H), 6,78 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,09-8,25 (m, 2H), 8,38 (d, 1H), 9,34 (s, 1H), 11,57 (s, 1H); масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=416,3.

Промежуточное соединение 28. Метил-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноат

Суспендировали 1-метилпиперазин (100 г, 988,4 ммоль) и карбонат калия (164 г, 1186 ммоль) в сухом ацетонитриле (800 мл) в атмосфере азота. Добавляли метил-2-бром-3-метоксипропаноат (201 г, 988,4 ммоль) во взвесь при 50-60°C в течение периода, составляющего 40 мин. Полученную смесь нагревали в атмосфере азота при 61°C в течение 23 ч и затем охлаждали до 20°C. Твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат выпаривали с получением масляного остатка, который растворяли в 1 М HCl (1000 мл). Затем регулировали pH до 1 с помощью 4 М HCl (~300 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (200 мл). Повышали основность водного раствора с помощью насыщенного раствора Na₂CO₃ (1000 мл) до достижения pH 9 и экстрагировали с помощью DCM (2×500 мл). Затем повышали pH водной фазы до 10-11 с помощью гидроксида натрия и полученное экстрагировали с помощью DCM (2×500 мл). Четыре органические фазы объединяли и выпаривали in vacuo с получением метил-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноата (181 г, 85%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,07 (s, 3H), 2,14-2,34 (m, 4H), 2,39-2,52 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 3,22 (dd, 1H), 3,42 (dd, 1H), 3,48-3,56 (m, 4H).

Промежуточное соединение 48: 3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноат лития

Добавляли раствор гидроксида лития (0,321 г, 13,39 ммоль) в воде (5 мл) в раствор метил-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноата, промежуточного соединения 28 (1,93 г, 8,92 ммоль), в THF (5 мл). Добавляли несколько капель MeOH до тех пор, пока реакционная смесь не становилась прозрачной. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 24 ч. Органические вещества выпаривали in vacuo. Остаток разбавляли водой и лиофилизировали (×3) с получением 3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноата лития (1,92 г, 103%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 2,06 (s, 3H), 2,48 (bs, 8H), 2,99 (t, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,46 - 3,57 (m, 2H).

Синтез соединения формулы (Ia) в форме свободного основания

Растворяли 3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноат лития, промежуточное соединение 48 (430 мг, 2,06 ммоль), 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат(V) (785 мг, 2,06 ммоль) и DIPEA (1,068 мл, 6,11 ммоль) в DMF (10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и затем добавляли 3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-

(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-амин, промежуточное соединение 18 (635 мг, 1,53 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., затем разбавляли с помощью DCM (75 мл) и 5% Na₂CO₃ (водн.) (50 мл), встряхивали и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенные органические фазы высушивали с применением разделителя фаз, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Соединение очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (10 мкм, 250×50 мм) с применением градиента от 15 до 65% ацетонитрила в буфере H₂O/ACN/NH₃ 95/5/0,2 в течение 20 мин при скорости потока 100 мл/мин. Соединения выявляли посредством УФ при 220 нм. Продукты, соответствующие пикам, собирали и лиофилизировали. Затем полученное кристаллизировали из ацетонитрила и твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью минимального количества ацетонитрила и высушивали *in vacuo*.

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC на колонке CelluCoat (250×30 мм, 5 мкм) с применением смеси 25% IPA/DEA 100:0,5 в CO₂ при 150 бар при скорости потока 140 мл/мин. Энантиомеры выявляли посредством УФ при 270 нм. Первый элюированный энантиомер собирали и лиофилизировали с получением N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида.

Второй элюированный энантиомер собирали и лиофилизировали. Остаток перекристаллизовывали путем перемешивания суспензии в смеси EtOH/вода (3:1) (5 мл), нагревали до 70°C с применением масляной бани и добавляли затравку. Затем температуру масляной бани устанавливали на 23°C, и обеспечивали медленное охлаждение суспензии до комнатной температуры. Перемешивание продолжали в течение 5 дней с получением взвеси молочного цвета, содержащей короткие игловидные кристаллы с примешанными длинными игловидными кристаллами. Суспензию нагревали до 70°C при перемешивании, затем нагревание и перемешивание останавливали и обеспечивали медленное охлаждение смеси до комнатной температуры (2×). Оставались только тонкие длинные игловидные кристаллы. Обеспечивали отстаивание суспензии в течение более недели без перемешивания. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали *in vacuo* при 40°C с получением (R)-N-(3-(5-фтор-2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида (186 мг, 20%, э.и. 99,4%) в виде белых игловидных кристаллов.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 2,14 (s, 3H), 2,23-2,45 (m, 4H), 2,57-2,67 (m, 2H), 2,69-2,78 (m, 2H), 3,26-3,34 (m, 6H), 3,50 (t, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,79 (dd, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,4-7,55 (m, 2H), 7,62 (t, 1H), 8,13-8,33 (m, 3H), 8,44 (d, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 11,48 (s, 1H).

¹⁹F ЯМР (470 МГц, DMSO-d₆) δ -120,52, -147,75; масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=600,5.

Синтез ксинафотной соли формулы (1a)

Загружали (R)-N-(3-(5-фтор-2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида (345 г, 563,82 ммоль) в реактор объемом 10 л с этилацетатом (20 об.) (7 л) и метанолом (4 об.) (1,4 л) ("раствор SM"). Температуру рубашки устанавливали на 65°C. Растворяли 1-гидрокси-2-нафтоиную кислоту (106 г, 563,82 ммоль) в метаноле (1,5 об.) (0,7 л) и этилацетате (1,5 об.) (0,7 л) в реакторе объемом 2 л и нагревали до 50°C. Раствор ксинафоевой кислоты дополнительно фильтровали через целит с удалением нерастворимых веществ и промывали с помощью EtOAc/MeOH (2:1, 150 мл). Раствор SM дополнительно фильтровали через фильтр из целита, и SM кристаллизировался в приемной емкости благодаря охлаждению, но не в фильтре. Время фильтрации составляло 30 мин для ~9 л. Суспензию SM повторно загружали в реактор и нагревали до 65°C для повторного растворения. Раствор ксинафоевой кислоты добавляли в реактор объемом 20 л с температурой рубашки, установленной на 70°C. В раствор (раствор SM + раствор ксинафоевой кислоты) вводили затравку из кристаллического материала (R)-N-(3-(5-фтор-2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида, и при этом кристаллизация начиналась незамедлительно. Воздушный поток азота пропускали через свободное пространство в конденсатор для отгонки MeOH. Добавляли этилацетат (2 л) в течение 5 мин для компенсации потери азеотропа и ~3 л отгоняли. Перегонку завершали (собирали 5 л). Начинали процесс охлаждения с линейным изменением температуры. От 75 до 10°C в течение 600 мин, затем выдерживали при 10°C. Твердое вещество отфильтровывали с применением шоттовской воронки РЗ. Фильтрация проходила очень быстро. Твердое вещество промывали при помощи реактора с этилацетатом (2 л) и оставляли сушиться в воронке в атмосфере азота. Твердое вещество переносили в сушильную емкость и высушивали в вакуумной печи при 40°C.

Исходная масса: 426 г.

(4-((2R)-1-[(3-{5-Фтор-2-[2-фтор-3-(метансульфонил)анилино]пиримидин-4-ил}-1Н-индол-7-ил)амино]-3-метокси-1-оксопропан-2-ил)-1-метилпиперазин-1-ия 1-гидроксинафталин-2-карбоксилат (420 г, 95%) получали в виде грязно-белого кристаллического твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 0,97 (s, 0H), 1,78 (s, 0H), 2,29 (s, 3H), 2,58-3,03 (m, 8H), 3,09 (s, 7H), 3,37-3,72 (m, 3H), 3,83 (s, 0H), 6,69-6,97 (m, 2H), 7,11-7,36 (m, 4H), 7,42 (s, 1H), 7,54 (t, 2H), 7,86-8,16 (m, 4H), 8,24 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 11,52 (s, 1H).

Для проведения XRPD образец устанавливали на подложку из монокристалла кремния (SSC) и регистрировали порошковую рентгеновскую дифракцию с помощью Theta-Theta Bruker D8 Advance (длина волны рентгеновского излучения 1,5418 Å, излучение Cu с никелевым фильтром, напряжение 40 кВ, эмиссия нити накала 40 мА). Использовали щель Соллера 2,5° и противорассеивающую щель 3 мм, а образцы вращали во время измерения. Образцы сканировали в диапазоне значений угла 2-тета 2-50° с применением ширины шага 0,02° и времени измерения на шаг 0,04° с⁻¹ с применением PSD детектора LynxEye 3° (щель детектора 10,5 мм).

Таблица 1. Положения (°2θ) и значения интенсивности пиков XRPD

Следующие определения применяли для относительной интенсивности (%): 25-100%, vs (очень сильная); 10-25%, s (сильная); 3-10%, m (средняя); 1-3%, w (слабая).

Угол 2-тета (°2θ)	Относительная интенсивность
8,2	m
8,9	m
11,2	m
14,2	m
15,0	s
15,3	s
16,2	s
17,5	m
21,0	s
22,6	s
23,0	m
23,7	m
24,6	m
26,2	m

Пример 2.

Исходя из кристаллической структуры (полученной с использованием дифракции рентгеновских лучей на монокристалле, SXRД) соединения формулы (Ia) в форме свободного основания определяли, что форма представляет собой нестехиометрический гидрат. Это также дополнительно подтверждали гравиметрическим анализом сорбции паров (GVS), поскольку поглощение воды 2% вес./вес. наблюдалось при относительной влажности 0-80%, и при этом соединение продемонстрировало потерю веса 5% вес./вес. при температуре от комнатной температуре (к.т.) до 120°C.

Соответственно, проводили солевой скрининг и из 20 протестированных противоионов для трех солей (солей фосфорной, серной и ксинафоевой кислот) увеличивали вес (5 г), и проводили дальнейший анализ. Соли фосфорной и серной кислот продемонстрировали меньшую степень кристалличности по сравнению с солью ксинафоевой кислоты, а также продемонстрировали потерю веса 3,2% вес./вес. при температуре в диапазоне от к.т. до 120°C (соль серной кислоты) и 5,4% вес./вес. при температуре в диапазоне от к.т. до 120°C (соль фосфорной кислоты). Гравиметрический анализ сорбции для этих двух солей не проводили, поскольку они показали такие неприемлемые свойства твердого состояния по сравнению с ксинафоатом, и при этом свойства были аналогичными свойствам свободного основания или хуже них.

Кристаллическая структура (исходя из SXRД) ксинафоатной соли показала, что эта соль была солью 1:1, которая не являлась нестехиометрическим гидратом, а являлась безводной формой соединения формулы (Ia) в форме свободного основания. Смоделированную порошковую рентгенограмму, полученную с помощью SXRД, накладывали на экспериментальные данные порошковой рентгеновской дифракции (PXRД), указывающие на то, что структура монокристалла была такой же, как и в основном объеме.

Независимый скрининг полиморфов показал, что нестехиометрический гидрат соединения формулы (Ia) в форме свободного основания является наиболее стабильной формой, идентифицированной при условиях окружающей среды, и что шансы на получение безводной свободной формы следует рассматривать как очень низкие. Скрининг проводили на Alмас, включая более 110 экспериментов со скринингом на основе растворителей и без растворителей. Было обнаружено, что ксинафоатная соль представляет собой негигроскопичную форму соединения формулы (Ia), демонстрирующую абсорбцию 0,2% вес./вес. при относительной влажности 0-80% и демонстрирующую потерю веса 0,2% вес./вес. при нагревании соединения до температуры в диапазоне от комнатной температуры до 120°C, в то время как было обнаружено, что соединение формулы (Ia) в форме свободного основания является слегка гигро-

скопичным, демонстрируя абсорбцию 1,7% вес./вес. при относительной влажности 0-80% и демонстрируя потерю веса 5% вес./вес. при температуре от комнатной температуры (к.т.) до 120°C.

Форма	Поглощение воды при отн. влаж. 0-80% (% вес/вес)	Потеря веса в диапазоне от к. т. до 120°C (% вес/вес)	Степень кристалличности согласно PXRD
Соединение формулы (Ia) в форме свободного основания	~ 1,7	~ 5	Высокая степень кристалличности
Ксинафотная соль соединения формулы (Ia)	~ 0,2	~ 0,2	Высокая степень кристалличности
Фосфорнокислая соль соединения формулы (Ia)	Нет данных	~ 5,4	Низкая степень кристалличности
Сернокислая соль соединения формулы (Ia)	Нет данных	~ 3,2	Низкая степень кристалличности

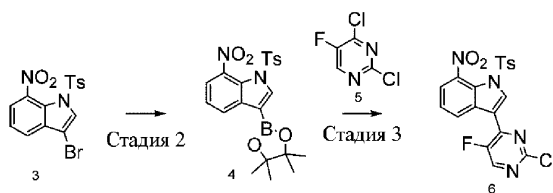
Пример 3.

Альтернативный путь синтеза ксинафотной соли формулы (Ia) дополнительно описан ниже.



Стадия 1. 2-Фтор-3-(метилсульфонил)анилин (2)

В инертизированный реактор добавляли 2-фтор-3-броманилин (1), 930 г, 1 экв., 4,9 моль и метансульфинат натрия, 3 экв., 1,5 кг, затем DMSO, 5 л. Содержимое реактора инерттизировали 5 раз и перемешивали в течение 30 мин при 20-30°C. Йодид меди(I), 0,2 экв., 187 г и 1,2-диметилендиамин, 0,4 экв., 173 г добавляли в реактор, который затем подвергали инерттизации 3 раза. Реакционную смесь перемешивали при 110-120°C в течение 17 ч, прежде чем она считалась готовой к обработке. Смесь охлаждали до 20-30°C и добавляли воду 10 л, затем этилацетат 10 л. Смесь перемешивали в течение 30 мин и органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали дважды с помощью этилацетата (2×10 л). Объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния и растворяли в 2 л этилацетата. Раствор неочищенного продукта фильтровали через короткую колонку с диоксидом кремния и колонку промывали с помощью 10 л смеси этилацетат/петролейный эфир 1:1. Элюат затем концентрировали до 2 л. К этому раствору медленно добавляли гептан, 1 л, в течение 2 ч при 20-30°C. Осажденный продукт отфильтровывали и высушивали при 40-50°C при пониженном давлении с получением 0,6 кг, 65% требуемого продукта.



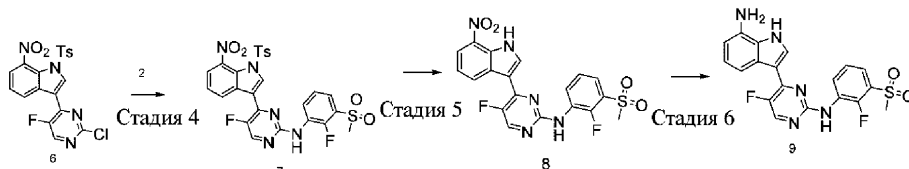
Стадия 2. 7-Нитро-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-индол (4)

В инерттизированный реактор добавляли 3-бром-7-нитро-1-(p-толилсульфонил)индол (3), 1,2 кг, 3 моль, и бис(пинаколато)диборан, 1,14 кг, 4,5 моль, 1,5 экв., затем калия ацетат, 590 г, 6 моль, 2 экв. Содержание реактора затем инерттизировали, и загружали 8,4 л 1,4-диоксана. Реактор подвергали инерттизации 3 раза, затем добавляли Pd(PPh₃)₄, 0,01 экв., 35 г. Реакционную смесь нагревали до 95-100°C и перемешивали в течение 18 ч. Отбирали образец для HPLC и смесь охлаждали до 20-30°C. 2-Метил-THF, 8,4 л и 8,4 л воды добавляли к реакционной смеси, которую затем перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли и три раза промывали с помощью 8,4 л 10% хлорида натрия (водн.). Органический раствор выпаривали до сухого состояния и при этом выпаривание осуществляли совместно с ацетонитрилом 6 л. Наконец добавляли 6 л ацетонитрила и смесь перемешивали при 20-30°C в течение 2 ч, затем охлаждали до 0-5°C и перемешивали в течение 2 ч, затем фильтровали. Отфильтрованный продукт высушивали при 40-50°C при пониженном давлении с получением 1 кг (75%) требуемого продукта (4).

Стадия 3 3-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-7-нитро-1-тозил-1Н-индол (6)

В инерттизированный реактор добавляли 7-нитро-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-

тозил-1Н-индол, (4), 1 кг, 2,26 моль, и 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (5), 442 г, 1,2 экв., затем 4 л 2-МетНФ. Раствор карбоната калия, 937 г (3 экв.), в 2 л воды загружали в реактор, который затем подвергали инертизации 5 раз. Катализатор Pd(dppf)Cl₂-DCM, 92 г, 0,05 экв (113 ммоль), добавляли в реактор, который затем подвергали инертизации 3 раза, и смесь перемешивали при 20-30°C в течение 17 ч. Отбирали образец для LCMS и добавляли 4 л н-гептана в реактор в течение 2 ч при 20-30°C. Осадок перемешивали в течение дополнительных 30 мин перед тем, как продукт отфильтровывали, и промывали водой 7 л, до достижения фильтратом нейтрального показателя (pH 7-8). Влажный осадок на фильтре получали в форме взвеси в этилацетате, 3 л (3 об.) и фильтровали. Наконец, осадок на фильтре промывали с помощью 1 л этилацетата и высушивали при 40-50°C при пониженном давлении с получением 0,9 кг (89%) требуемого продукта (6).



Стадия 4. 5-Фтор-N-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)-4-(7-нитро-1-тозил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (7)

В инертизированный реактор добавляли Pd₂(dba)₃, 124 г (0,05 экв.) и DavePhos, 106 г (0,1 экв.), затем 2-метилтетрагидрофуран 3 л. Реактор подвергали инертизации 3 раза и содержимое перемешивали в течение 30 мин при 20-30°C. Загружали в реактор 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-7-нитро-1-тозил-1Н-индол (6), 1 экв., 1,2 кг, 2,7 моль, и 2-фтор-3-(метилсульфонил)анилингидрохлорид, (2) 1 экв., 610 г, 2,7 моль, затем 2-метилтетрагидрофуран, 3 л. После этого карбонат цезия, 1,1 экв., 970 г, в воде, 2,4 л добавляли в реактор, который затем снова подвергали инертизации 3 раза. Реакционную смесь перемешивали при 75-80°C в течение 18 ч, после чего реакцию считали завершённой. Реакционную смесь охлаждали до 20-30°C и осажённый продукт отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали с помощью 2-метилтетрагидрофурана, 5 л, затем водой, 5 л, и, наконец, ацетоном, 5 л. Продукт высушивали при 40-50°C при пониженном давлении с получением 1,3 кг требуемого продукта (7) (80%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 2,40 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 7,43-7,54 (m, 4H), 7,65 (t, 1H), 7,93 (dd, 3H), 8,13 (t, 1H), 8,57-8,66 (m, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,79 (s, 1H).

Стадия 5. 5-Фтор-N-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)-4-(7-нитро-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (8)

В инертизированный реактор добавляли 5-фтор-N-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)-4-(7-нитро-1-тозил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (7), 1,10 кг, 1 экв., 1,84 моль, затем THF, 5,5 л. В реактор добавляли 2,2 л водн. раствора 4 М NaOH, и полученную смесь перемешивали при 65-70°C в течение 45 ч, после чего достигался полный гидролиз. Добавляли МТБЕ, 6,6 л, в течение 3 ч при перемешивании при 15-25°C, что приводило к получению мелкодисперсного осадка. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой до достижения нейтральности. Наконец, осадок промывали метанолом, 2,2 л. Требуемый продукт высушивали при 40-50°C при пониженном давлении с получением 0,70 кг (84%) требуемого продукта (8).

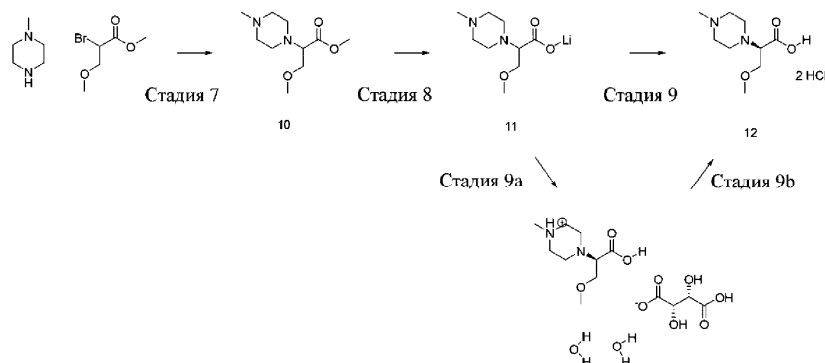
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 3,33 (s, 3H), 7,30 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 8,06-8,26 (m, 3H), 8,51 (d, 1H), 8,97 (d, 1H), 9,60 (s, 1H), 12,56 (s, 1H).

Стадия 6. 3-(5-Фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-амин (9)

В инертизированный реактор объемом 25 л, предварительно нагретый до 55°C, загружали 5-фтор-N-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)-4-(7-нитро-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (8) (578 г, 1,26 моль), затем THF, 8,5 л. К суспензии добавляли формиат аммония (475 г, 7,53 моль) в 2,3 л воды, затем Pd/C (170 г, 80 ммоль Pd) и, наконец, 4,3 л этанола в течение 5 мин. Конечную смесь нагревали от комнатной температуры до 43°C. Реакцию инициировали добавлением этанола, что проявлялось выделением газа. В течение 1 ч превращение завершалось, что контролировали с помощью UPLC-MS. Реакционную смесь фильтровали в горячем состоянии для удаления Pd/C. Реактор промывали с помощью 3 л горячей смеси THF/этанол 2:1 (55°C), которую также собирали путем пропускания через фильтр. Фильтрат выпаривали до получения полутвердой смеси, которую растирали с 2,5 л этанола в атмосфере азота в течение ночи. Продукт отфильтровывали и высушивали при 40°C in vacuo. Выход: 508 г, анализ 100%. Точка плавления: 236°C (начало DSC), HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ масса/заряд расч. для C₁₉H₁₅F₂N₅O₂S 416,0987; Найденное значение 416,0996.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 3,29 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,44 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,56-7,75 (m, 2H), 8,08-8,25 (m, 2H), 8,39 (d, 1H), 9,35 (s, 1H), 11,58 (s, 1H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -147,61, -120,58.



Стадия 7. Метил-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноат (10)

В стеклянный реактор в атмосфере азота добавляли карбонат калия, 396 г, 1,3 экв., затем 1,8 л сухого ацетонитрила, Sigma-Aldrich 34851N (0,004% вода) и 1-метилпиперазин, 99%, 234 г, 2,3 моль, 1,05 экв. Температуру рубашки устанавливали на 60°C. К полученной взвеси добавляли метил-2-бром-3-метоксипропаноат, 448 г, 97%, 2,2 моль, 300 мл в 200 мл сухого ацетонитрила при 60°C в течение 1 ч, поддерживая температуру реакции ниже температуры кипения. Через 19 ч с помощью ЯМР было установлено, что превращение прошло на 99%. Реакцию завершали через 24 ч. Содержание реактора фильтровали через тарельчатый фильтр из целита. Осадок на фильтре промывали с помощью 500 мл ацетонитрила, и объединенные органические слои выпаривали до состояния масла. Неочищенный продукт в виде масла растворяли в 1 л изопропилацетата и экстрагировали с помощью 200 мл воды с удалением солей. Продукт хорошо растворяется в воде, и для извлечения материала необходима обратная промывка изопропилацетатом (данную промывку водой можно не проводить, поскольку она требует большого количества дополнительной работы, приводящей лишь к незначительному повышению чистоты продукта). Объединенные изопропилацетатные экстракты выпаривали при пониженном давлении при 60°C. Это обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (10) в виде желтого масла (471 г, 99% вес/вес, выход 98%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,16 (s, 3H), 2,33 (m, 4H), 2,55 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,31 (dd, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,61 (s, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 45,97, 50,01, 51,32, 55,20, 59,09, 67,03, 70,71, 170,85. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ масса/заряд расч. для C₁₀H₂₁N₂O₃ 217,1552;

Найденное значение 217,1547.

Стадия 8. 3-Метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноат лития (11)

В реакторе объемом 5 л в атмосфере азота к раствору 87 г LiOH·H₂O (98%), 1,07 экв., в 1 л чистой воды добавляли раствор метил-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноата (441 г, 2000 ммоль) в 1 л THF и 300 мл метанола. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 72 ч, после чего с помощью ЯМР было установлено, что превращение прошло полностью. Реакционную смесь выпаривали до состояния масла, которое затвердевало в виде пены после высушивания in vacuo при 40°C, с получением указанного в заголовке соединения (11) (435 г, 97% вес/вес, выход 93%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,24 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,64 (m, 4H), 3,02 (dd, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,72 (dd, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO) δ 45,9, 49,76, 55,01, 57,91, 70,18, 72,18. HRMS (ESI⁺): [M_{acid}+H]⁺ масса/заряд расч. для C₉H₁₉N₂O₃ 203,1396; Найденное значение 203,1388.

Стадия 9. Хроматография

Энантиомеры 11 (180 г, 865 ммоль) разделяли посредством хиральной сверхкритической флюидной хроматографии с применением Lux Cellulose-4 (5 мкм, 250×50 мм) с подвижной фазой из 25% MeOH/NH₃ 100/0,5 в CO₂ при 120 бар, при 30°C, со скоростью потока 420 г/мин и обнаружения при 215 нм. Собирали второе элюированное соединение и выпаривали с получением (R)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты указанного в заголовке соединения (80 г, э.и. 99,6%).

Стадия 9a. Разделение солей

L-(+)-Виннокислая соль (R)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты

В атмосфере азота в реакторе с перемешиванием растворяли 3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноат лития, 208 г, 1 моль, в 625 мл дистиллированной воды, и регулировали pH до 4 с помощью 3,8 M HCl, 340 мл. Температура повышалась от комнатной до 33°C. L-(+)-Винную кислоту, 145 г, 0,97 моль, растворяли в 170 мл дистиллированной воды и добавляли к предыдущему раствору, затем добавляли 300 мл этанола (99,5% вес./вес.). Кристаллизацию можно было индуцировать затравкой, однако перемешивание в течение ночи при комнатной температуре (20-21°C) также инициировало кристаллизацию. Перед фильтрацией медленно добавляли 200 мл этанола (99,5% вес./вес.), реакционную смесь охлаждали до 10°C и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Продукт отфильтровывали и промывали с помощью 300 мл холодного этанола (99,5% вес./вес.). Собранные кристаллы продукта высушивали in

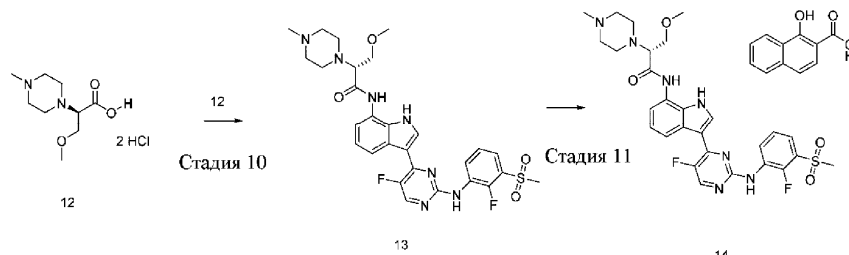
вакцию при 40°C в течение 72 ч. Выход составил 144 г, Mw=388,37 (2 молекулы кристаллической воды в соответствии с рентгеновским структурным анализом кристалла), 0,37 моль, 74%. Точка плавления: 139°C (пик, DSC). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 2,98 (s, 3H), δ 2,84 (s, 3H), δ 3,45-3,71 (m, 8H), δ 3,84 (t, 1H), δ 3,92 (dd, 2H), δ 4,53 (s, 4H), δ 4,79 (s, 4H) + дополнительная вода из растворителя.

Данные относительно кристалла. C₁₃H₂₈N₂O₁₁, M_r=388,37, орторомбический, P2₁2₁2₁ (№ 19), a=7,1515(4) Å, b=13,9607(7) Å, c=17,6138(11) Å, α=β=γ=90°, V=1758,56(17) Å³, T=100(2) K, Z=4, T=1, μ(CuKα)=1,109, 10608 измеренных отражений, 3096 уникальных (R_{int}=0,0898), которые применяли во всех расчетах. Конечный wR₂ составлял 0,2209 (все данные) и R₁ составлял 0,0670 (I>2(I)).

Стадия 9b. Дигидрохлоридная соль (R)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты (12)

40 г L-(+)-виннокислой соли (R)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты растворяли в 200 мл теплой дистиллированной воды и загружали на 300 мл катионообменной смолы Dowex 50WX2-100 в колонке, прибл. 200 г в своей H-форме (подвергнутой промыванию дистиллированной водой до нейтрального состояния). Колонку элюировали дистиллированной водой (~700 мл, 2-3 объема колонки) до тех пор, пока после добавления она не достигла нейтрального pH. Затем аминокислоту элюировали 2 М HCl, 900 мл (3 объема колонки), с получением 28 г, 90% (сухой вес) HCl-соли аминокислоты в виде масла, которое вскоре кристаллизовалось. Некоторое количество материала могло все еще находиться на колонке, поскольку не имелось детектора, подключенного к устройству для ионного обмена. ЯМР. Анализ 93%, содержание воды 2,24% (KF). 21 г продукта растворяли в 5 об. абсолютного этанола, нагреваемого с обратным холодильником, (если материал некристаллический, достаточно 3 об.), 100 мл, и оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды. Когда процесс кристаллизации подошел к концу, 3 об. MTBE, 60 мл, добавляли медленно для уменьшения растворимости соли. Продукт отфильтровывали и высушивали при 40°C при пониженном давлении в течение 17 ч. Точка плавления: 141,6 (DSC, начало, 3°C/мин). Содержание воды: 6,12% (6,18% для одной молекулы кристаллической воды), анализ ЯМР, 97,5%. Выход: 70%, 14 г. Соль является растворимой в этаноле, что делает ее неидеальным растворителем для перекристаллизации, однако к соли добавляется вода. Маточный раствор содержит недостающие 30%, которые можно получить из него.

¹H ЯМР(400 МГц, D₂O) δ 2,99 (s, 3H), δ 3,33 (s, 3H), δ 3,53 (t, 2H), δ 3,66 (m, 2H), δ 3,85 (t, 2H), δ 3,96 (m, 1), δ 3,98 (d, 2H), δ 4,32 (t, 1H), δ 4,79 (s, 2H) + дополнительная вода из растворителя.



Стадия 10 (R)-N-(3-(5-Фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид (13)

В инертизированный криореактор объемом 10 л при комнатной температуре загружали (R)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропановую кислоту, 2HCl (12) (430 г, 1187,6 ммоль), затем 3 л DMF (6 об.). К светло-коричневому раствору загружали 3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амин (9) (449 г, 1079,6 ммоль). Полученный темно-коричневый прозрачный раствор охлаждали до -20°C (температуру рубашки устанавливали на -30°C). В реактор добавляли пиридин, 1,3 л, в течение 5 мин. Существенного экзотермического эффекта не наблюдали. При -20°C очень медленно добавляли ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР) в DMF (1,9 л, 3239 ммоль), не превышая при этом -13°C. Температуру рубашки устанавливали на -40°C вследствие экзотермической реакции. Добавление завершали через 75 мин. После 2/3 процедуры добавления отбирали образец и проводили SFC-MS, при этом выявляли почти полное преобразование. Полное преобразование происходило после полного осуществления процедуры добавления. Конечный анализ UPLC-MS. Реакционную смесь гасили посредством медленного добавления воды при -15°C в течение 1 ч. Погашенную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин при -15°C. Реактор большего объема с 8,5% NaHCO₃ (14 л) подготавливали заранее и охлаждали до +5°C для минимизации образования пены, при этом погашенную реакционную смесь переносили медленно в реактор, содержащий 8,5% NaHCO₃ (14 л), с помощью короткой трубки под давлением. После добавления в течение 1 ч добавляли дополнительные 18 л насыщенного раствора бикарбоната, вследствие чего продукт начинал осаждаться из прозрачного раствора. Смесь осажденного продукта перемешивали в течение 30 мин при +5°C. Неочищенный глиноподобный продукт отфильтровывали. Продукт фильтровался плохо, и проведение процедуры заняло значительное время. Продукт высушивали при 40°C при пониженном давлении в течение 72 ч. Выход со-

ставил 665 г при анализируемом 87% (81%).

Сухой неочищенный материал 665 г при анализируемой чистоте 87% загружали в инертизированный реактор и добавляли 13 л ацетонитрила. Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником, начиная с температуры окружающей среды. Добавляли ацетонитрил, 2 л, для улучшения растворимости продукта. Непрозрачный раствор фильтровали до прозрачного состояния, в результате чего в некоторой степени начиналась кристаллизация. Фильтрация была затруднена, и нерастворимый материал забивал фильтр. Возникла необходимость возврата находящегося на фильтре раствора продукта в реактор, когда происходило засорение. В целом объем увеличился вдвое во время фильтрации, которая потребовала больших временных затрат. Отфильтрованный до прозрачного состояния органический материал переносили в другой реактор и объем уменьшали до 13 л. Кристаллизацию инициировали при нагревании с обратным холодильником (прозрачный раствор) с медленным охлаждением до 5°C в течение 24 ч. Продукт отфильтровывали и промывали с помощью 2 об. холодного ацетонитрила. Продукт высушивали при пониженном давлении в течении ночи при 40°C. Выход: 364 г, 63%, чистота 98% (ЯМР).

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ масса/заряд рассчит. для C₂₈H₃₁F₂N₇O₄S 600,2204; Найденное значение 600,2199.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 2,14 (s, 3H), 2,35 (s, 4H), 2,55-2,68 (m, 2H), 2,68-2,85 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,51 (t, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,79 (dd, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,39-7,57 (m, 2H), 7,62 (td, 1H), 8,11-8,33 (m, 3H), 8,44 (d, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 11,53 (s, 1H).

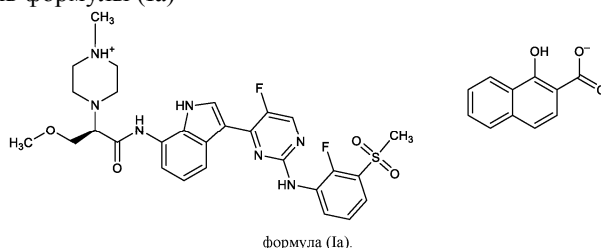
Стадия 11. Ксинафоатная соль (R)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида (14)

(R)-N-(3-(5-Фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида (13) (345 г, 563,82 ммоль) загружали в инертизированный реактор объемом 10 л. При этом загружали этилацетат (7 л, 20 об.) и метанол (1,4 л, 4 об.). Смесь нагревали до 65°C до полного растворения всего содержимого. Раствор дополнительно фильтровали в горячем состоянии через фильтр из целита. В фильтрате происходила кристаллизация. Взвесь фильтрата переносили обратно в реактор и нагревали до 60°C до полного повторного растворения. 1-Гидрокси-2-нафтойную кислоту (106 г, 563,82 ммоль) загружали в инертизированный реактор объемом 2 л. Загружали метанол (0,7 л, 1,5 об.) и этилацетат (0,7 л, 1,5 об.) и смесь нагревали до 50°C до полного растворения всего содержимого. Раствор дополнительно фильтровали и фильтр промывали с помощью смеси EtOAc/MeOH (2:1, 150 мл). Полученный раствор добавляли в реактор объемом 10 л при 60°C с получением прозрачного раствора, который перемешивали в течение 10 мин. В раствор вводили затравку в виде кристаллического материала (7 г) с предыдущей партии. Инициация кристаллизации происходила незамедлительно. Растворитель отгоняли при атмосферном давлении и температуре рубашки 75°C с использованием проходящего через свободное пространство потока азота до тех пор, пока температура нагревания с обратным холодильником не превышала 70°C. Собирали 5 л дистиллята и в реактор добавляли EtOAc (2 л) для компенсации потери объема. Реактор медленно охлаждали до 10°C в течение 10 ч и выдерживали при этой температуре в течение 4 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали при помощи реактора с этилацетатом (2 л). Твердое вещество высушивали под вакуумом при 40°C. Получали ксинафоатную соль (R)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида (14) (420 г, выход 95%) в виде грязно-белого кристаллического твердого вещества. Чистота (ЯМР): 97,7%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) % 2,29 (s, 3H), 2,58-3,03 (m, 8H), 3,09 (s, 7H), 3,37-3,72 (m, 3H), 6,69-6,97 (m, 2H), 7,11-7,36 (m, 4H), 7,42 (s, 1H), 7,54 (t, 2H), 7,86-8,16 (m, 4H), 8,24 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 11,52 (s, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -147,71, -120,45. Температура плавления: 189°C (DSC, пик) HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ масса/заряд рассчит. для C₂₈H₃₁F₂N₇O₄S 600,2204; Найденное значение 600,2199 (исходное).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ксинафоатная соль формулы (Ia)



2. Соль по п.1, которая находится в кристаллической форме.

3. Фармацевтическая композиция, содержащая ксинафоатную соль по п.1 в сочетании с фармацев-

тически приемлемым вспомогательным веществом, разбавителем или носителем.

4. Фармацевтическая композиция, содержащая ксинафоатную соль по п.2 в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, разбавителем или носителем.

5. Кристаллическая форма А соединения формулы (Ia), как она определена в п.1.

6. Кристаллическая форма А по п.5, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой с конкретными пиками при 15,0° и 21,0°, и 22,6° ($\pm 0,1^\circ$).

7. Кристаллическая форма А по п.5, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой с конкретными пиками при 8,2°, 8,9°, 11,2°, 14,2°, 15,0°, 15,3°, 16,2°, 17,5°, 21,0°, 22,6°, 23,0°, 23,7°, 24,6° и 26,2° ($\pm 0,1^\circ$).

8. Способ получения ксинафоатной соли по п.1, включающий:

(i) растворение (R)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид в подходящем растворителе;

(ii) растворение ксинафоевой кислоты в подходящем растворителе;

(iii) смешивание двух растворов;

(iv) обеспечение кристаллизации 4-{{(2R)-1-[(3-{5-фтор-2-[2-фтор-3-(метансульфонил)анилино]пиримидин-4-ил}-1Н-индол-7-ил)амино]-3-метокси-1-оксопропан-2-ил}-1-метилпиперазин-1-ия 1-гидроксинафталин-2-карбоксилата и

(v) выделение 4-{{(2R)-1-[(3-{5-фтор-2-[2-фтор-3-(метансульфонил)анилино]пиримидин-4-ил}-1Н-индол-7-ил)амино]-3-метокси-1-оксопропан-2-ил}-1-метилпиперазин-1-ия 1-гидроксинафталин-2-карбоксилата.

9. Способ по п.8, включающий добавление затравочных кристаллов 4-{{(2R)-1-[(3-{5-фтор-2-[2-фтор-3-(метансульфонил)анилино]пиримидин-4-ил}-1Н-индол-7-ил)амино]-3-метокси-1-оксопропан-2-ил}-1-метилпиперазин-1-ия 1-гидроксинафталин-2-карбоксилата после стадии (iii).

10. Способ по п.8, в котором (R)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид со стадии (i) получают взаимодействием между дихлоридом 1-[(1R)-1-карбокси-2-метоксиэтил]-4-метилпиперазин-1,4-дииа и 3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-амином.

11. Применение ксинафоатной соли по п.1 в качестве лекарственного препарата.

12. Способ лечения заболевания, опосредованного киназой JAK, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества ксинафоатной соли формулы (Ia), как она определена в п.1.

13. Способ по п.12, где заболевание, опосредованное киназой JAK, представляет собой астму или COPD.

14. Способ лечения заболевания, опосредованного киназой JAK, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества формы А формулы (Ia), как она определена в любом из пп.5-7.

15. Способ по п.14, где заболевание, опосредованное киназой JAK, представляет собой астму или COPD.

16. Применение ксинафоатной соли по п.1 для лечения заболевания, опосредованного киназой JAK, у нуждающегося в этом субъекта.

17. Применение по п.16, где заболевание, опосредованное киназой JAK, представляет собой астму или COPD.

18. Применение кристаллической формы А ксинафоатной соли по любому из пп.5-7 для лечения заболевания, опосредованного киназой JAK, у нуждающегося в этом субъекта.

19. Применение по п.18, где заболевание, опосредованное киназой JAK, представляет собой астму или COPD.

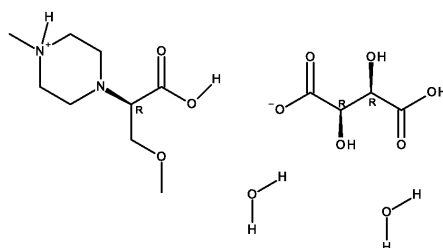
20. Применение ксинафоатной соли по п.1 для изготовления лекарственного препарата для лечения заболевания, опосредованного киназой JAK, у нуждающегося в этом субъекта.

21. Применение по п.20, где заболевание, опосредованное киназой JAK, представляет собой астму или COPD.

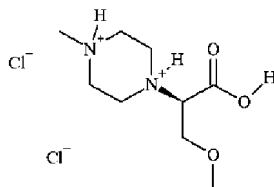
22. Применение кристаллической формы А ксинафоатной соли по любому из пп.5-7 для изготовления лекарственного препарата для лечения заболевания, опосредованного киназой JAK, у нуждающегося в этом субъекта.

23. Применение по п.22, где заболевание, опосредованное киназой JAK, представляет собой астму или COPD.

24. Соединение, представляющее собой гидрат 4-[(1R)-1-карбокси-2-метоксиэтил]-1-метилпиперазин-1-ия (2R,3R)-3-карбокси-2,3-дигидроксипропаноата (1:1:2)



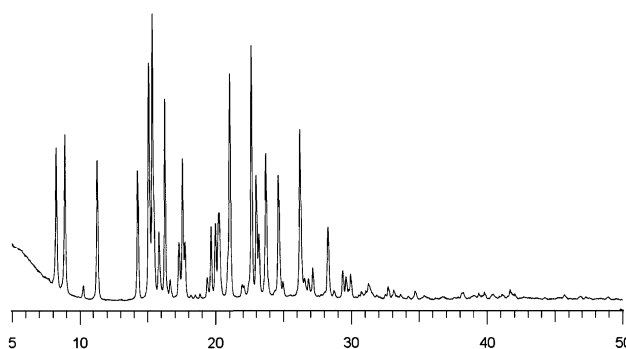
25. Соединение, представляющее собой дихлорид 1-[(1R)-1-карбокси-2-метоксиэтил]-4-метилпиперазин-1,4-диия



26. Способ получения гидрата 4-[(1R)-1-карбокси-2-метоксиэтил]-1-метилпиперазин-1-ия (2R,3R)-3-карбокси-2,3-дигидроксипропаноата (1:1:2) по п.24 и дихлорида 1-[(1R)-1-карбокси-2-метоксиэтил]-4-метилпиперазин-1,4-диия по п.25, включающий:

- (i) растворение 3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноата лития в дистиллированной воде при pH 4;
- (ii) растворение L-(+)-винной кислоты в дистиллированной воде;
- (iii) смешивание двух растворов из стадии (i) и стадии (ii) в подходящем растворителе с инициацией кристаллизации;
- (iv) перемешивание смеси из стадии (iii) в течение 20 ч при комнатной температуре;
- (v) добавление подходящего растворителя к смеси из стадии (iv) и охлаждение перед осуществлением фильтрации с получением продукта, представляющего собой гидрат 4-[(1R)-1-карбокси-2-метоксиэтил]-1-метилпиперазин-1-ия (2R,3R)-3-карбокси-2,3-дигидроксипропаноата (1:1:2);
- (vi) сбор продукта стадии (v) и высушивание в течение 72 ч при пониженном давлении;
- (vii) растворение продукта стадии (vi) в дистиллированной воде;
- (viii) проведение катионного обмена по отношению к продукту стадии (vii) на колонке с катионообменной смолой и
- (ix) элюирование продукта стадии (viii) с помощью 2 М HCl и выпаривание этого раствора до сухого состояния, что инициирует кристаллизацию дихлорида 1-[(1R)-1-карбокси-2-метоксиэтил]-4-метилпиперазин-1,4-диия.

27. Способ по п.26, где растворителем, используемым на стадии (iii) и/или (v), является этанол.



XRPD 4-[(2R)-1-[(3-{5-фтор-2-[2-фтор-3-(метансульфонил)анилино]пиримидин-4-ил}-1H-индол-7-ил)амино]-3-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1-метилпиперазин-1-ия 1-гидроксиафталин-2-карбоксилата



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2