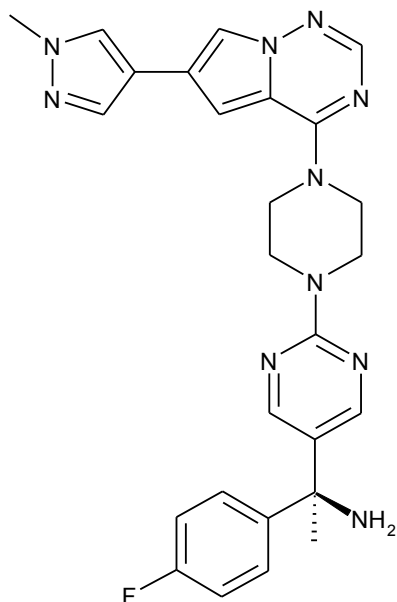


Галузь, якої стосується винахід

Цей винахід стосується способу отримання авапритинібу (I) і його проміжних продуктів. Авапритиніб (I), (1S)-1-(4-фторфеніл)-1-[2-[4-[6-(1-метилпіразол-4-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]піперазин-1-іл]-піримідин-5-іл]етанамін, застосовується для лікування гастроінтестинальних стромальних пухлин (GIST) і пухлин шлунка й кишківника.

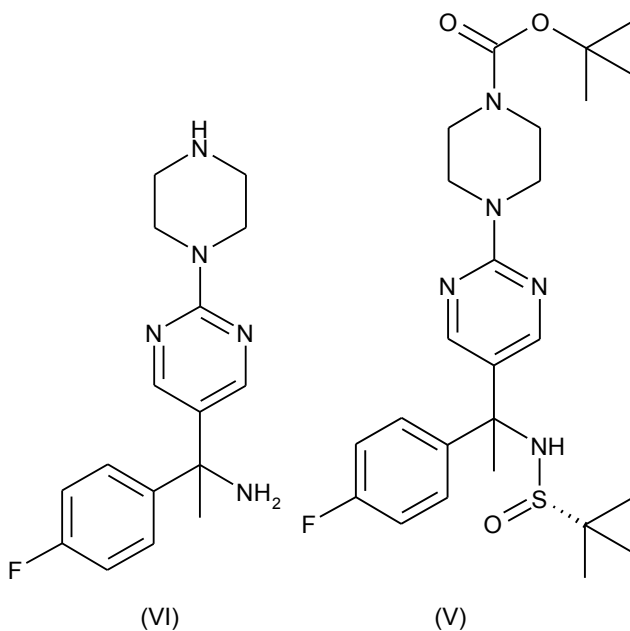


(I)

Рівень техніки за винаходом

У міжнародній патентній заявці WO 2015057873 розкрито спосіб отримання суміші авапритинібу та його енантіомеру. S-енантіомер (формула I) виокремлюють із рацемату за допомогою хіральної хроматографії, і цей спосіб незастосовний у промислових масштабах.

У WO2015058129 і WO2020210293 розкрито синтез сполук за формулою (VI) і (V), які містять структурні елементи авапритинібу.

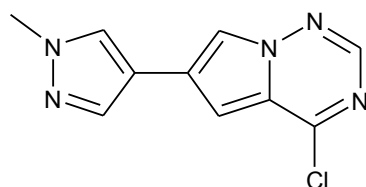


(VI)

(V)

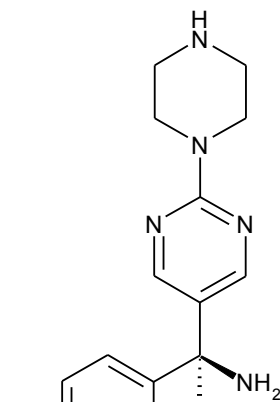
Альтернативний синтез авапритинібу(I) розкрито в патентній заявці № CN110938077. Спосіб відповідно до цієї заявки не потребує розділення на хіральній колонці на відміну від способу, розкритого в основному патенті (WO 2015057873). У способі відповідно до CN110938077 сполуку формули (VI) повторно розчиняють за допомогою L-дифензілвінної кислоти (L-DBTA) і після цього

отриману таким чином сіль [(II)*L-DBTA] приводять у взаємодію зі сполукою формули (X), також розкритою в основному патенті (WO 2015057873). На цій стадії утворюється L-дibenзоїлтартратна сіль авапритинібу [(I)*L-DBTA], з якої вивільняють авапритиніб(I). Однак експериментально процедуру відповідно до CN110938077 відтворити не вдалося, реакція рацемічного 1-(4-фторфеніл)-1-[2-(піперазин-1-іл)піримідин-5-іл]етан-1-аміну (VI) з L-DBTA не забезпечила отримання кристалічної форми [(II)*L-DBTA] за жодних умов реакції, описаних у заявці. Наприклад, відтворюючи переважний варіант здійснення CN110938077, сполуку формули (VI) додавали до змішаного розчину етанолу/води/оцтової кислоти (спосіб отримання: перемішування етанолу, води, оцтової кислоти здійснювали відповідно до об'ємного співвідношення 7: 3: 1), нагрівали до 70 °С, а після цього витримували за 70 °С і додавали по краплях 1,2 екв. L-DBTA та етанол/воду/оцтову кислоту (об'ємне співвідношення 7: 3: 1), отриманий розчин перемішували за 70 °С протягом 16 годин, після цього охолоджували до кімнатної температури. Однак після охолодження до кімнатної температури жодних твердих речовин зібрати не вдалося. Кристалізація не відбувалася навіть після перемішування за нижчої температури 0-5 °С або зберігання в морозильній камері. Автори винаходу отримували такий самий результат за інших умов реакції, розкритих у CN110938077.



(X)

У патентній заявці № CN110950872 розкрито інший можливий спосіб синтезу авапритинібу (I). Вихідним матеріалом для цього способу є S-1-(4-фторфеніл)-1-[2-(піперазин-1-іл)піримідин-5-іл]етан-1-амін (сполука формули (II)), яка являє собою S-енантіомер сполуки формули (VI)). На першій стадії синтезу первинну аміногрупу вихідного матеріалу захищають за допомогою трет-бутилоксикарбонільної групи (надалі БОК). Отриманий таким чином продукт приводять у взаємодію зі сполукою формули (X) і нарешті після видалення захисної БОК-групи отримують авапритиніб (I) як готовий продукт. Однак, за досвідом авторів винаходу, який описано нижче, у реакції сполуки формули (II) з ди-трет-бутилдикарбонатом насправді БОК-група взаємодіє із вторинною аміногрупою піперазинової групи.



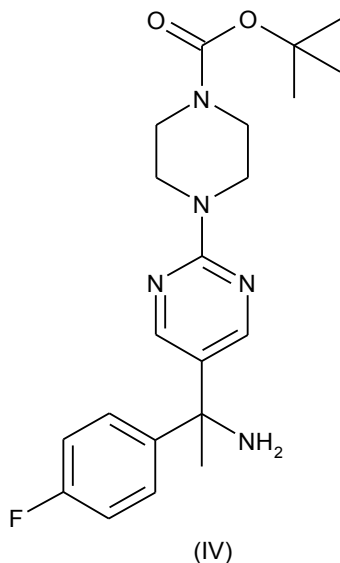
(II)

У WO2020210669 розкрито спосіб виробництва авапритинібу, який не потребує процесу колонкової хроматографії. У цьому способі діастереоізомерну суміш уже відомої сполуки формули (V) отримують у реакційному середовищі, з якого осаджують переважно S,S-діастереомер сполуки формули (V), і підвищують його діастереоізомерну чистоту шляхом перекристалізації з гептан-метанолу. Отриманий таким чином проміжний продукт приводять у взаємодію з хлористоводневою кислотою для одночасного видалення двох захисних груп з утворенням проміжної солі (II*3,5HCl). Її приводять у взаємодію зі сполукою формули (X) з отриманням готового продукту авапритинібу (I).

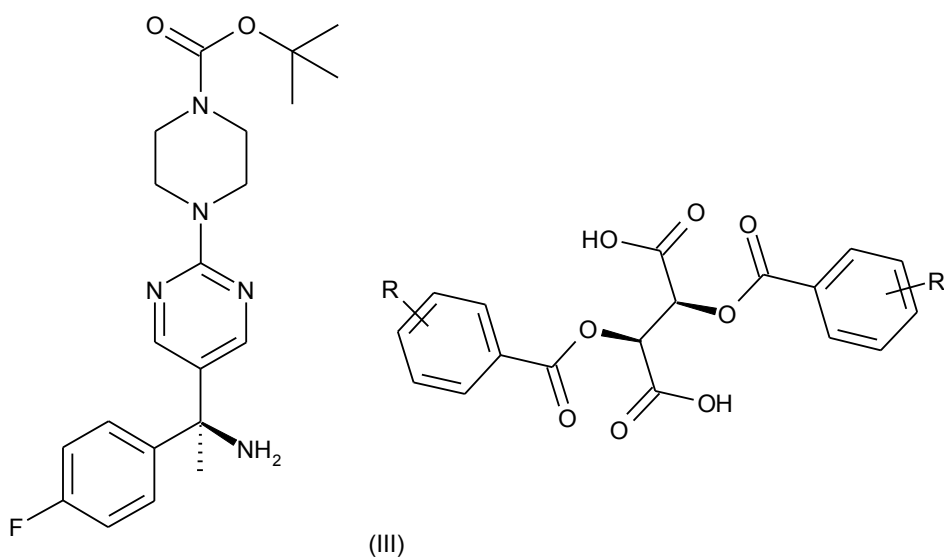
Суть винаходу

У цьому винаході пропонується новий спосіб отримання авапритинібу (I) за допомогою нового

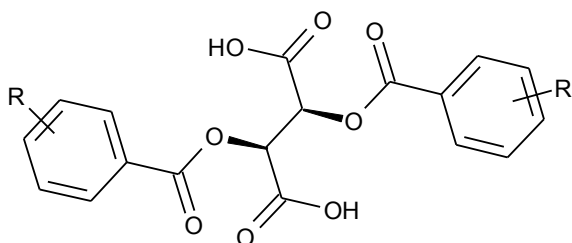
ключового проміжного продукту сполуки формули (IV). Інший аспект цього винаходу являє собою сполуку формули (IV). Ключовий проміжний продукт - сполуку формули (IV) - отримують шляхом селективного введення захисної БОК-групи з відомої в науковій літературі сполуки формули (VI) або шляхом видалення трет-бутилсульфінільної групи зі сполуки формули (V), також відомої в науковій літературі (схема 1).



Іншою метою цього винаходу є забезпечення способу отримання авапритинібу (I) за допомогою нового проміжного продукту сполуки формули (III).



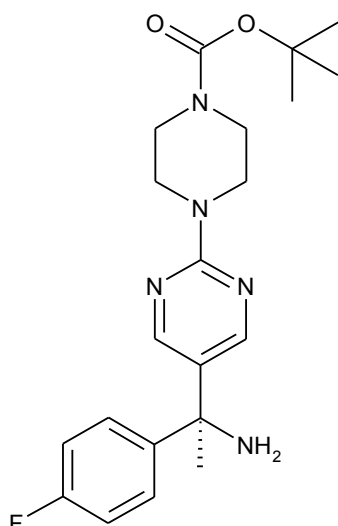
Додатковою метою цього винаходу є сполука формули (III), яка являє собою діастереоізомерну сіль S-енантіомеру сполуки формули (IV) зі сполукою формули (IX), де R у формулі (IX) означає Н- або о-, м- або п-метильну групу, і спосіб отримання сполуки формули (III), у якому сполуку формули (IV) розчиняють із похідним D-діароїлвинної кислоти [сполукою формули (IX), де R означає Н або метил у о-, м- або п-положенні].



(IX)

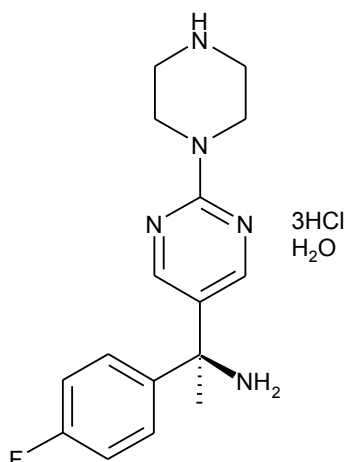
Іншою метою цього винаходу є спосіб отримання авапритинібу (I) шляхом перетворення сполуки формули (III) на авапритиніб (I) в однореакторному процесі після видалення кислоти-розчинника (сполуки формули (IX)) і захисної БОК-групи шляхом реакції зі сполукою формули (X).

Іншою метою цього винаходу є спосіб отримання авапритинібу (I) шляхом вивільнення сполуки формули S-(IV) зі сполуки формули (III) і подальшого перетворення її на авапритиніб (I) шляхом реакції зі сполукою формули (X) після видалення захисної БОК-групи в однореакторному процесі.



S-(IV)

Іншою метою цього винаходу є спосіб отримання авапритинібу (I) шляхом видалення кислоти-розчинника (сполуки формули (IX)) і захисної БОК-групи зі сполуки формули (III) в однореакторному процесі з подальшим приведенням утвореного моногідрату тригідрохлориду сполуки формули (II) ($II \cdot 3HCl \cdot H_2O$) у взаємодію зі сполукою формули (X). Для видалення сполуки формули (IX) і БОК використовують концентровану хлористоводневу кислоту, отримуючи таким чином нову, невідому форму сполуки формули (II) - моногідрату тригідрохлориду формули II ($II \cdot 3HCl \cdot H_2O$).



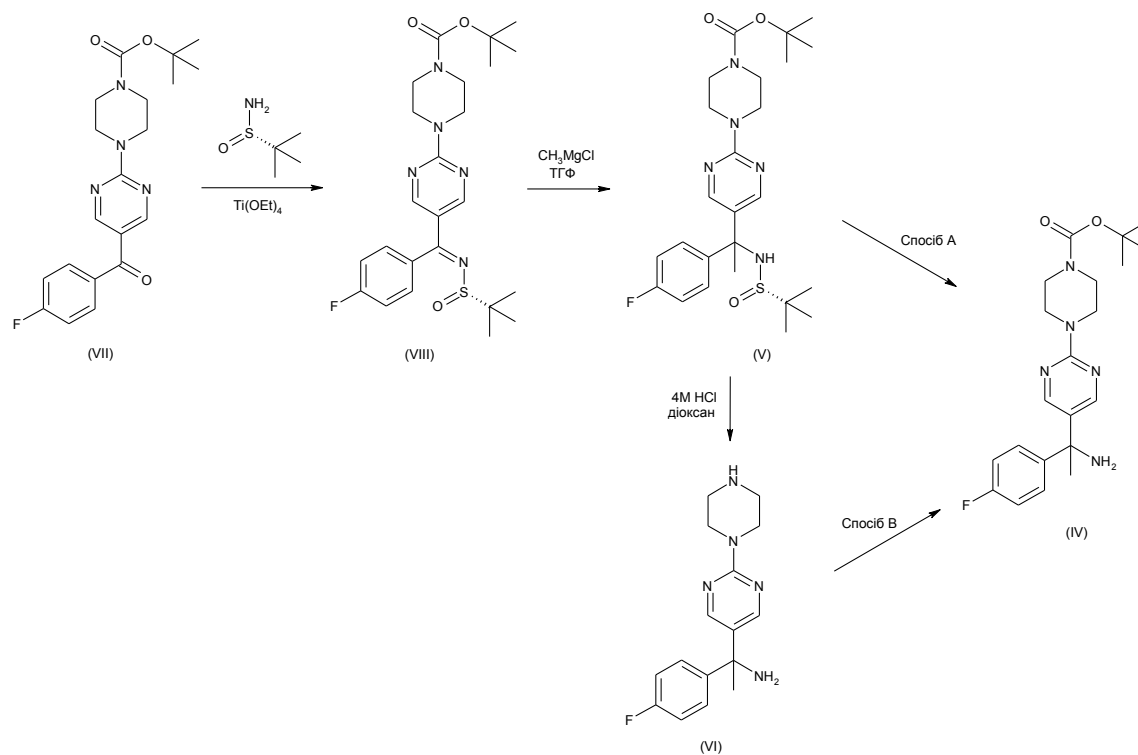
(II*3HCl*H₂O)

Детальний опис винаходу

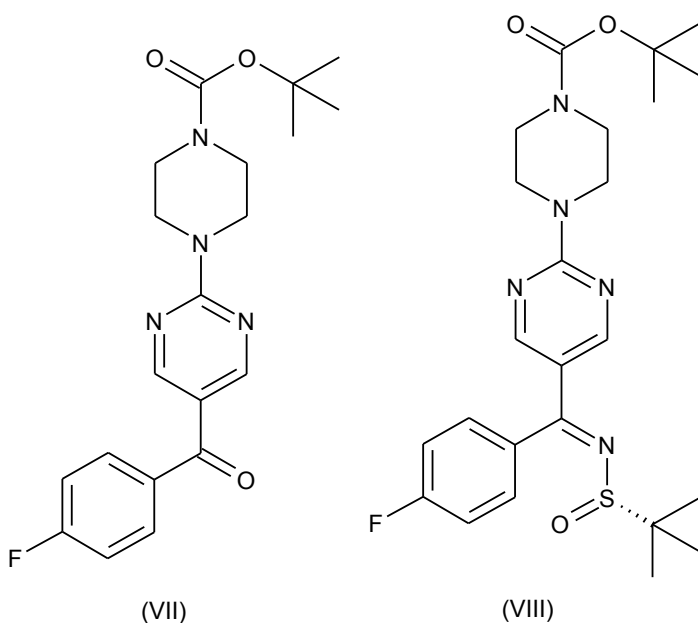
У цьому винаході пропонується новий спосіб отримання авапритинібу (I) за допомогою нового ключового проміжного продукту сполуки формули (IV).

У цьому винаході додатково пропонуються сполука формули (IV) і спосіб отримання сполуки формули (IV), як показано на схемі 1. Сполуку формули (IV) можна отримати двома способами: з вихідного матеріалу сполуки (V) або (VI).

Схема 1.



Вихідні матеріали сполуки формули (V) і (VI) та способи їхнього отримання відомі з попереднього рівня техніки (WO 2015058129 і WO 2020210669). У результаті реакції сполуки формули (VII) із (S)-трет-бутилсульфінамідом отримують сполуку формули (VIII), а в результаті реакції Грін'єра цього продукту з йодидом метилмагнію отримують діастереоізомерну суміш сполуки формули (V). Отримані в результаті видалення трет-бутилсульфінільної групи сполуки формули (IV) і (VI) являють собою енантіомерні суміші (схема 1).



У процесі способу А за цим винаходом (схема 1) сполуку формули (IV) отримують шляхом реакції розчину сполуки формули (V) в органічному розчиннику з 1-6 еквівалентами, переважно з 1,5-2 еквівалентами сильної кислоти, у якій можна селективно видаляти трет-бутилсульфінільну групу. Для цієї реакції сполуку формули (V) розчиняють в органічному розчиннику, переважно ТГФ, і після цього по краплях додають надлишок сильної кислоти, переважно 1,5-2 еквіваленти концентрованої хлористоводневої кислоти. Після перемішування за кімнатної температури реакційну суміш доводять до лужного рН, осаджені кристали промивають водою і необов'язково піддають перекристалізації з С1-С4 аліфатичного спирту, переважно етанолу, з отриманням сполуки формули (IV).

Відповідно до способу В цього винаходу (схема 1), розчин сполуки формули (VI) в органічному розчиннику приводять у взаємодію з ди-трет-бутилдикарбонатом (БОК₂О) з отриманням сполуки формули (IV) з добрим виходом.

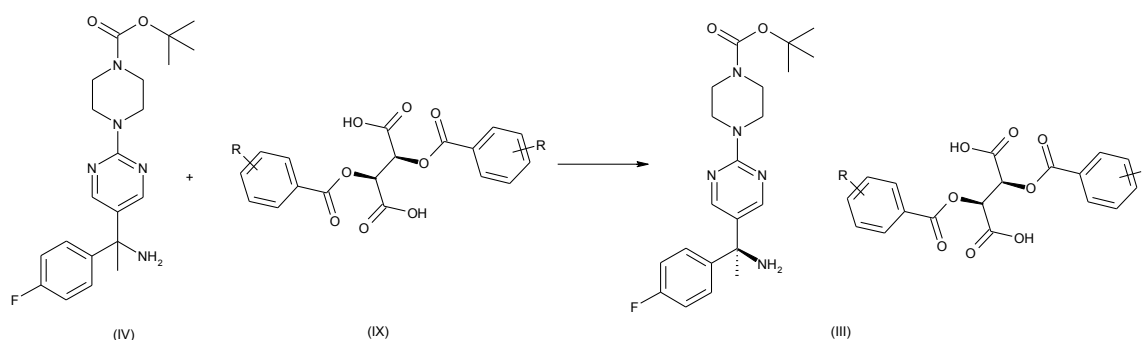
Всупереч розкриттю CN110950872 несподівано було виявлено, що трет-бутилоксикарбонілювання сполуки формули (VI) за вторинною аміногрупою відбувається з доброю селективністю.

Під час реакції сполуку формули (VI) розчиняють в органічному розчиннику, переважно ТГФ, і після цього додають основу, наприклад NaHCO₃. Реакційну суміш охолоджують до 0-5 °С і після цього по краплях додають розчин ди-трет-бутилдикарбонату в органічному розчиннику, переважно ТГФ. Її перемішують протягом однієї години за кімнатної температури, потім після додавання води перемішують протягом ще півгодини за 0-5 °С. Після відфільтровування й промивання водою осаджених кристалів отримують сполуку формули (IV).

Іншою метою цього винаходу є забезпечення способу отримання авапритинібу (I) за допомогою нового проміжного продукту - сполуки формули (III).

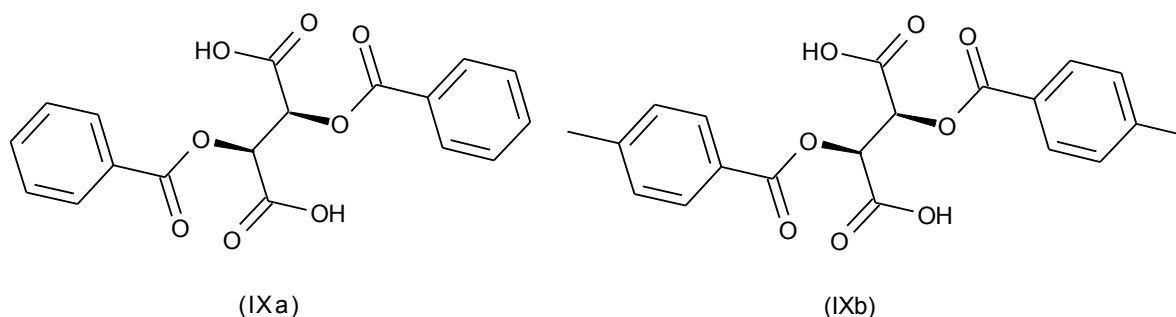
Метою цього винаходу є сполука формули (III), яка являє собою діастереоізомерну сіль сполуки формули S-(IV) зі сполукою (IX), де R означає Н або метил у о-, м- або п-положенні. Іншою метою цього винаходу є спосіб отримання сполуки формули (III), де сполуку формули (IV) розчиняють із похідним D-діароїлвинної кислоти [сполукою формули (IX), де R у формулі (IX) означає Н або метильну групу в о-, м- або п-положенні] (схема 2).

Схема 2.

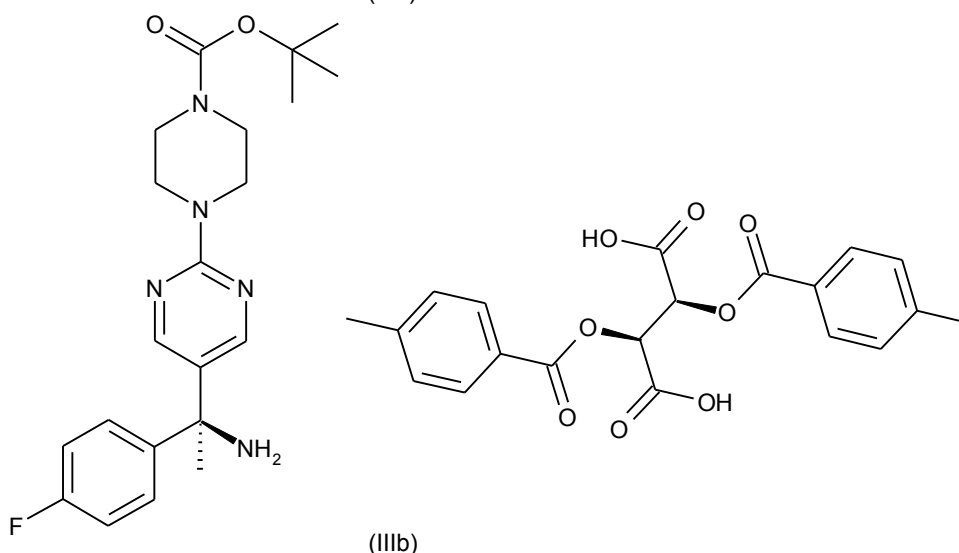
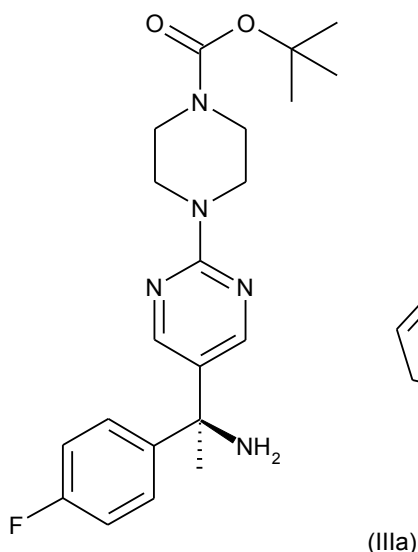


Встановлено, що в результаті взаємодії сполуки формули (IV) зі сполукою формули (IX) S-енантіомер сполуки формули (IV) [S-(IV)] утворює сіль зі сполукою формули (IX), яку осаджують із розчину сполуки формули (III) у вигляді фільтрівного кристала. Сіль R-енантіомеру сполуки формули (IV) зі сполукою формули (IX) залишається в розчині.

У сполуці формули (IX) R означає Н або метильну групу в о-, м- або п-положенні. Сполука формули (IX) переважно являє собою D-дibenзоїлвинну кислоту [(2S,3S)-2,3-біс(бензоїлокси)бутандіову кислоту (IXa)] або, більш переважно, D-ди-толуїлвинну кислоту [(2S,3S)-2,3-біс(4-метилбензоїлокси)бутандикарбонову кислоту (IXb)].



Отримана сполука формули (III) переважно являє собою (2S,3S)-2,3-біс(бензоїлокси)бутандіової кислоти трет-бутил-4-{5-[(1S)-1-аміно-1-(4-фторфеніл)етил]піримідин-2-іл}піперазин-1-карбоксилатну сіль (1: 1) (IIIa) або, більш переважно, (2S,3S)-2,3-біс(4-метилбензоїлокси)бутандіової кислоти трет-бутил-4-{5-[(1S)-1-аміно-1-(4-фторфеніл)етил]піримідин-2-іл}піперазин-1-карбоксилатну сіль (1: 1) (IIIb).



Під час реакції сполуку формули (IV) суспендують у C1-C4 аліфатичному спирті, переважно етанолі, і нагрівають до появи конденсату, додають розчин сполуки формули (IX) у C1-C4 аліфатичному спирті, переважно етанолі, і перемішують за кімнатної температури протягом 24 годин. Осаджені кристали сполуки формули (III) відфільтровують, промивають C1-C4 аліфатичним спиртом, переважно етанолом, і після цього піддають перекристалізації з етанолу / C1-C4 аліфатичного спирту. Отримання сполуки формули (III) має ключове значення, оскільки реакція за схемою 2 дозволяє селективно й у промислових масштабах виділяти S-енантіомер сполуки формули (IV) (S-(IV)) за допомогою сполуки формули (III) таким чином, що авапритиніб (I) можна отримати без застосування стадії хроматографічного очищення. У результаті реакції, показаної на схемі 2, співвідношення S: R отриманої сполуки формули (III) дорівнює щонайменше 98: 2.

Відповідно до цього винаходу авапритиніб (I) можна отримувати зі сполуки формули (III) трьома альтернативними способами.

1. Відповідно до першого способу сполуку формули (III) приводять у взаємодію зі сполукою формули (X) після видалення кислоти-розчинника формули (IX) та захисної БОК-групи в однореакторному процесі. У цьому способі сполуку формули (III) розчиняють в органічному розчиннику, переважно ТГФ, за кімнатної температури й після цього по краплях додають сильну кислоту, переважно концентровану хлористоводневу кислоту. Після перемішування реакційної суміші протягом 1-24 годин до неї додають воду й після цього розчин підлюговують. Фази розділяють, в органічну фазу по краплях додають основу, переважно N, N-діізопропілетиламін (DIPEA), і після цього додають сполуку формули (X). Реакційну суміш протягом ночі перемішують за кімнатної температури

й додають поглинач кислоти, переважно насичений розчин NaHCO_3 . Фази розділяють, водну фазу екстрагують органічним незмішуваним з водою розчинником, переважно етилацетатом, і об'єднані органічні фази висушують і концентрують. Залишок перемішують з етилацетатом протягом 1 години й осаджений авапритиніб (I) відфільтровують. Неочищений готовий продукт можна очистити шляхом перекристалізації.

2. В альтернативному варіанті авапритиніб (I) можна отримувати шляхом вивільнення сполуки формули S-(IV) зі сполуки формули (III) і подальшого перетворення її на авапритиніб (I) шляхом реакції зі сполукою формули (X) після видалення захисної БОК-групи в однореакторному процесі. У цьому процесі сполуку формули (III) перемішують у суміші органічного незмішуваного з водою розчинника й води, переважно дихлорометану й води, до розчинення за кімнатної температури, і після цього суміш підлугують. Водну фазу екстрагують органічним незмішуваним з водою розчинником, переважно дихлорометаном, а об'єднані органічні фази промивають, висушують і після цього концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в органічному розчиннику, переважно ТГФ або етилацетаті, більш переважно ТГФ, за кімнатної температури й після цього по краплях додають сильну кислоту, переважно концентровану хлористоводневу кислоту. Реакційну суміш перемішують протягом 1-24 годин, після чого до неї додають воду й підлугують. Фази розділяють, в органічну фазу по краплях додають основу, переважно DIPEA, після чого додають сполуку формули (X). Реакційну суміш протягом ночі перемішують за кімнатної температури й додають поглинач кислоти, переважно насичений розчин NaHCO_3 . Фази розділяють, водну фазу екстрагують органічним незмішуваним з водою розчинником, переважно етилацетатом, і об'єднані органічні фази висушують і концентрують. Залишок перемішують з етилацетатом протягом 1 години й осаджений авапритиніб (I) відфільтровують. Неочищений готовий продукт можна очистити шляхом перекристалізації.

3. Третій спосіб отримання авапритинібу (I) зі сполуки формули (III) полягає у видаленні кислоти-розчинника формули (IX) і захисної БОК-групи в однореакторному процесі; виділенні утвореної сполуки: моногідрату тригідрохлориду сполуки формули (II) ($\text{II} \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$), який являє собою нову сіль сполуки формули (II), і в подальшому перетворенні вказаної сполуки на авапритиніб (I) шляхом реакції зі сполукою формули (X). У цьому процесі, як показано на схемі 3, сполуку формули (III) приводять у взаємодію із сумішшю концентрованої хлористоводневої кислоти й органічного розчинника з отриманням сполуки формули ($\text{II} \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$). Під час реакції сполуку формули (VI) розчиняють в органічному розчиннику, переважно ТГФ, за кімнатної температури й після цього по краплях додають сильну кислоту, переважно концентровану хлористоводневу кислоту. Після перемішування реакційної суміші протягом 1-24 годин осаджені кристали відфільтровують і після промивання водою збирають сполуку формули ($\text{II} \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$). Після чого шляхом реакції сполуки формули ($\text{II} \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) і сполуки формули (X), отримують авапритиніб (I) як готовий продукт у реакції, показаній на схемі 4. Під час реакції попередньо зібрану сіль сполуки формули (II) суспендують у C1-C4 аліфатичному спирті, переважно етанолі, і після цього по краплях додають основу, переважно третинний амін, більш переважно DIPEA. Під час перемішування додають сполуку формули (X) і після перемішування протягом 2,5 години додають воду. Після перемішування протягом ще 1 години осаджений кристалічний авапритиніб (I) відфільтровують і промивають водою. Неочищений готовий продукт можна очистити шляхом перекристалізації.

Схема 3.

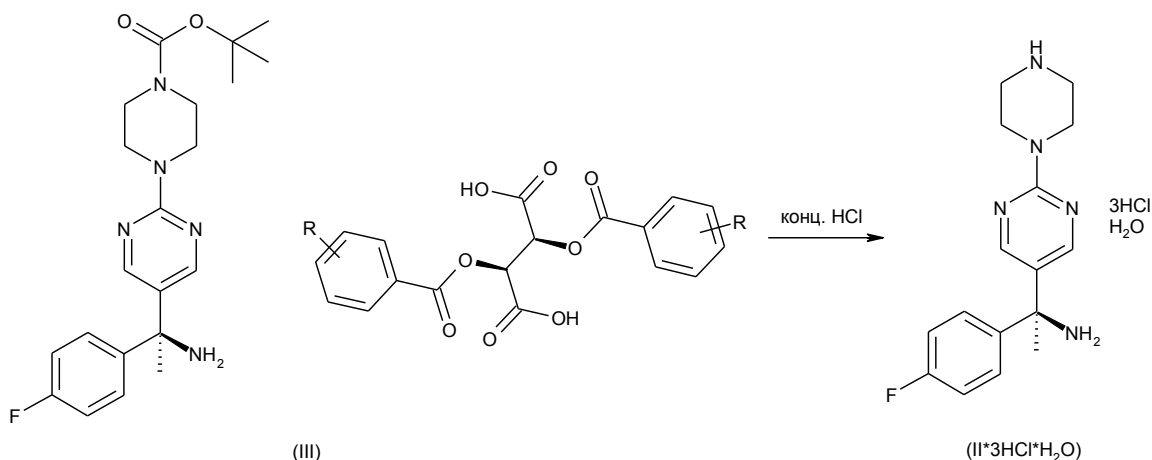
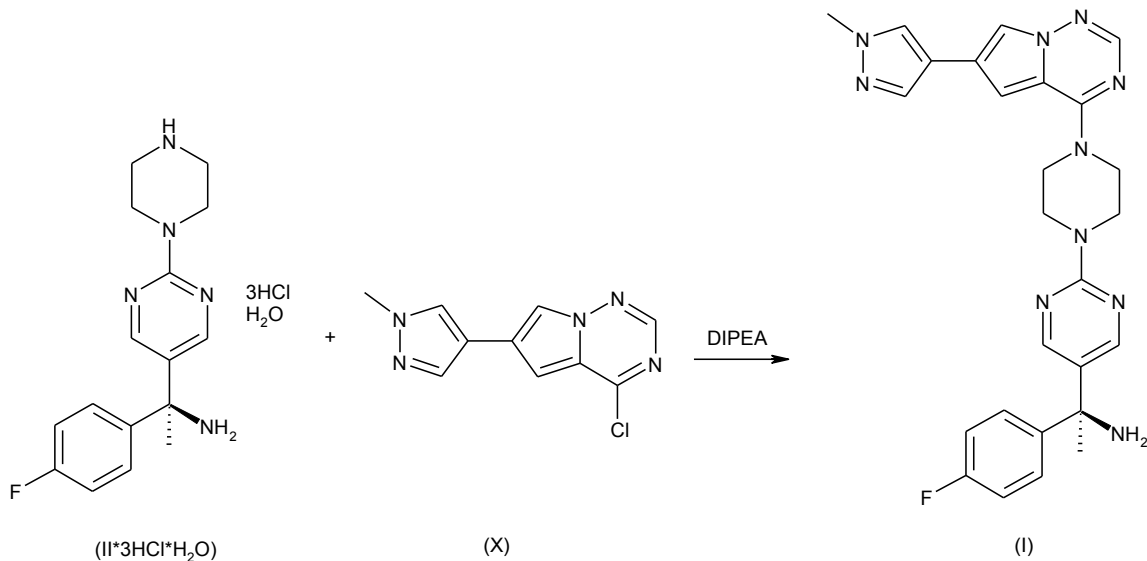


Схема 4.



Приклади

Приклад 1. Отримання трет-бутил-4-{5-[1-аміно-1-(4-фторфеніл)етил]піримідин-2-іл}піперазин-1-карбоксилату (IV) за способом А:

3,8 г (7,52 ммоль) трет-бутил-4-{5-[1-(4-фторфеніл)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфініл]аміно]етил]піримідин-2-іл}піперазин-1-карбоксилату (V) розчиняють у 38 мл ТГФ і по краплях додають 37 %-вий водний розчин хлористоводневої кислоти (0,93 мл, 11,27 ммоль). Після перемішування протягом 1 години за кімнатної температури реакційну суміш доводять до рН 8-9 насиченим розчином NaHCO₃ (орієнтовно 75 мл). Осаджені кристали відфільтровують, промивають водою і після цього діізопропіловим етером, і отриманий неочищений продукт (2,77 г) перемішують з водою (27,7 мл) протягом 30 хвилин, відфільтровують і промивають водою з отриманням 2,17 г (72,2 %) кристалів.

Неочищений продукт необов'язково піддають перекристалізації з етанолу.

Температура плавлення: 169,6-170,9 °С.

¹ПМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8,36 (2H, с); 7,45 (2H, дд, J=9,0; 5,5 Гц); 7,09 (2H, т, J=9,0 Гц); 3,67 (4H, м); 3,36 (4H, м); 2,41 (2H, с); 2,41 (3H, с); 1,41 (9H, с).

Приклад 2. Отримання трет-бутил-4-{5-[1-аміно-1-(4-фторфеніл)етил]піримідин-2-іл}піперазин-1-карбоксилату (IV) за способом В:

5,0 г (16,59 ммоль) 1-(4-фторфеніл)-1-[2-(піперазин-1-іл)піримідин-5-іл]етан-1-аміну (VI) розчиняють у 32,5 мл ТГФ з перемішуванням, після чого додають 1,53 г (18,25 ммоль) NaHCO₃, розчиненого в 16 мл води. Реакційну суміш охолоджують до 0-5 °С і по краплях додають розчин ди-трет-бутилдикарбонату (3,62 г, 16,59 ммоль) у ТГФ (12 мл). Після перемішування протягом 1 години за кімнатної температури, додають 50 мл води й перемішують суміш протягом ще 30 хвилин за 0-5 °С. Осаджені кристали відфільтровують і промивають водою з отриманням 5,76 г (86,5 %) білих кристалів.

Приклад 3. Отримання (2S,3S)-2,3-біс(бензоїлокси)бутандіової кислоти трет-бутил-4-{5-[(1S)-1-аміно-1-(4-фторфеніл)етил]піримідин-2-іл}піперазин-1-карбоксилатної солі (1: 1) (IIIa):

0,5 г (1,25 ммоль) сполуки формули (IV) суспендують в етанолі (5,6 мл), нагрівають до появи конденсату й потім додають 0,45 г (1,25 ммоль) D-дигензоїлвинної кислоти (IXa), розчиненої в 4,6 мл етанолу. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 24 годин і осаджені кристали відфільтровують і промивають етанолом з отриманням 0,08 г (8,5 %) солі, яка має співвідношення S/R 98,22: 1,78.

Температура плавлення: 154,2-163,8 °С (неочищений продукт)

¹ПМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8,31 (2H, с); 7,95 (4H, д, J=7,5 Гц); 7,65 (2H, т, J=7,4 Гц); 7,51 (4H, т, J=7,6 Гц); 7,41 (2H, дд, J=8,5; 5,3 Гц); 7,18 (2H, т, J=8,5 Гц); 5,68 (2H, с); 3,70 (4H, м); 3,38 (4H, м); 1,90 (3H, с); 1,42 (9H, с).

Приклад 4. Отримання (2S,3S)-2,3-біс(4-метилбензоїлокси)бутандіової кислоти трет-бутил-4-{5-[(1S)-1-аміно-1-(4-фторфеніл)етил]піримідин-2-іл}піперазин-1-карбоксилатної солі (1: 1) (IIIb):

3,21 г (8,0 ммоль) сполуки формули (IV) суспендують у 32,2 мл етанолу, нагрівають до появи конденсату і потім додають D-дитолуїлвинну кислоту (IXb) (3,09 г, 8,0 ммоль), розчинену в етанолі (30 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 24 годин і осаджені кристали відфільтровують і промивають етанолом з отриманням 1,95 г (31 %) солі, яка має співвідношення S/R 96,96: 2,57. Неочищену сіль піддають перекристалізації з етанолу з отриманням співвідношення S/R 99,74: 0,26.

Температура плавлення: 157,4-162,0 °C

¹ПМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8,32 (2H, c); 7,80 (4H, д, J=8,1 Гц); 7,41 (2H, дд, J=8,9; 5,3 Гц); 7,31 (4H, д, J=8,0 Гц); 7,20 (2H, т, J=8,9 Гц); 5,63 (2H, c); 3,70 (4H, м); 3,36 (4H, м); 2,36 (6H, c); 1,90 (3H, c); 1,41 (9H, c)

Приклад 5. Отримання трет-бутил-4-{5-[(1S)-1-аміно-1-(4-фторфеніл)етил]піримідин-2-іл}піперазин-1-карбоксилату (S-(IV)):

2,00 г (2,54 ммоль) (2S,3S)-2,3-біс(4-метилбензоїлокси)бутандіової кислоти трет-бутил-4-{5-[(1S)-1-аміно-1-(4-фторфеніл)етил]піримідин-2-іл}піперазин-1-карбоксилатної солі (III/b) перемішують у суміші дихлорометану (15 мл) і води (15 мл) до розчинення за кімнатної температури й потім суміш підлюговують 40 % водним розчином NaOH. Фази розділяють, водну фазу екстрагують дихлорометаном (10 мл) і об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl, висушують над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Залишок кристалізують з гексану (15 мл), відфільтровують і промивають гексаном (2 мл). Отримують 0,97 г (95,2 %) S-(IV).

Температура плавлення: 171,3-172,9 °C

¹ПМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8,36 (2H, c); 7,44 (2H, дд, J=8,9; 5,3 Гц); 7,09 (2H, т, J=8,9 Гц); 3,66 (4H, м); 3,36 (4H, м); 1,71 (3H, c); 1,41 (9H, c).

Приклад 6. Отримання моногідрату тригідрохлориду (1S)-1-(4-фторфеніл)-1-[2-(піперазин-1-іл)піримідин-5-іл]етан-1-аміну (II*3HCl*H₂O)

788 мг (1 ммоль) (2S,3S)-2,3-біс(метилбензоїлокси)бутандіової кислоти трет-бутил-4-{5-[(1S)-1-аміно-1-(4-фторфеніл)етил]піримідин-2-іл}піперазин-1-карбоксилатної солі (IIIa) розчиняють у ТГФ (5 мл) з перемішуванням за кімнатної температури й потім по краплях додають 0,5 мл концентрованої хлористоводневої кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 20 годин і осажені кристали відфільтровують і промивають водою з отриманням 410 мг (95,6 %) (II*3HCl*H₂O).

¹ПМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 9,53 (3H, c); 9,45 (2H, шир. c); 8,46 (2H, c); 7,52 (4H, дд, J=9,0; 5,1 Гц); 7,28 (2H, т, J=8,9 Гц); 3,97 (4H, м); 3,14 (4H, м); 2,02 (3H, c).

Приклад 7. Отримання авапритинібу (I) за способом 1:

788 мг (1 ммоль) (2S,3S)-2,3-біс(4-метилбензоїлокси)бутандіової кислоти трет-бутил-4-{5-[(1S)-1-аміно-1-(4-фторфеніл)етил]піримідин-2-іл}піперазин-1-карбоксилатної солі (III/b) розчиняють у ТГФ (5 мл) з перемішуванням за кімнатної температури, потім по краплях додають 0,5 мл концентрованої хлористоводневої кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 20 годин, потім додають воду (5 мл) і після цього суміш підлюговують 40 % водним розчином NaOH із перемішуванням. Шари розділяють і в органічну фазу по краплях додають DIPEA (0,20 мл, 156 мг, 1,2 ммоль), після чого додають 234 мг (1,0 ммоль) 4-{4-хлоропіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл}-1-метил-1H-піразол (X) і перемішують суміш протягом ночі за кімнатної температури, після чого додають 4,5 мл насиченого розчину NaHCO₃, фази розділяють і водну фазу екстрагують з використанням 3 мл етилацетату, об'єднані органічні фази висушують над MgSO₄ і концентрують шляхом випаровування у вакуумі. Залишок перемішують з етилацетатом (4 мл) протягом 1 години й кристали відфільтровують з отриманням неочищеного продукту (303 мг, 60,8 %), який піддають перекристалізації з ацетонітрилу.

Приклад 8. Отримання авапритинібу (I) за способом 2:

970 мг (2,5 ммоль) трет-бутил-4-{5-[(1S)-1-аміно-1-(4-фторфеніл)етил]піримідин-2-іл}піперазин-1-карбоксилату (S-(IV)), отриманого в прикладі 5, розчиняють у ТГФ (12,5 мл) і після цього по краплях додають 1,25 мл (15 ммоль) концентрованої хлористоводневої кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 20 годин, потім додають воду (15 мл) і після цього суміш підлюговують 40 % водним розчином NaOH із перемішуванням. Фази розділяють і в органічну фазу по краплях додають DIPEA (0,51 мл, 387 мг, 3,0 ммоль), після чого додають 585 мг (2,5 ммоль) 4-{4-хлоропіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл}-1-метил-1H-піразолу (X) і перемішують суміш протягом ночі за кімнатної температури. Після цього додають насичений розчин NaHCO₃ (10 мл), фази розділяють, водну фазу екстрагують етилацетатом (9 мл) і об'єднані органічні фази висушують над MgSO₄ і концентрують у вакуумі. Залишок перемішують з етилацетатом (10 мл) протягом 1 години й кристали відфільтровують з отриманням 1,0 г (80,4 %) неочищеного продукту, який піддають перекристалізації з ацетонітрилу.

Приклад 9. Отримання авапритинібу (I) за способом 3:

1,05 г (2,45 ммоль) гідрату тригідрохлориду (1S)-1-(4-фторфеніл)-1-[2-(піперазин-1-іл)піримідин-5-іл]етан-1-аміну (II*3HCl*H₂O) суспендують у 9,1 мл етанолу з інтенсивним перемішуванням за кімнатної температури, після чого по краплях додають 1,7 мл (1,29 г; 10,0 ммоль) DIPEA, перемішують до повного розчинення й додають 0,57 г (2,45 ммоль) 4-{4-хлоропіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл}-1-метил-1H-піразолу (X) з перемішуванням. Сполука (X) поступово розчиняється й водночас продукт починає випадати в осад. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 2,5 години, після чого додають воду (13 мл) і суміш перемішують протягом ще 1 години. Кристали відфільтровують і промивають водою з отриманням 1,13 г (92,6 %) неочищеного продукту, який піддають перекристалізації з ацетонітрилу.

¹ПМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8,40 (2H, c); 8,03 (1H, c); 7,98 (1H, д, J=1,6 Гц); 7,87 (1H, c); 7,81 (1H, c); 7,46 (4H, дд, J=9,0; 5,5 Гц); 7,23 (1H, д, J=1,6 Гц); 7,12 (2H, т, J=8,9 Гц); 4,09 (4H, м); 3,90 (4H, м); 3,85

(3H, c); 1,75 (3H, c).