



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 130706

(13) C2

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2023 04440	(72) Винахідник(и):	Порч-Моккої Марта (HU), Берта Ференц (HU), Мольнар Еніке (HU), Ниймет Габор (HU), Горват Шімон (HU), Себелійді Ільдико (HU), Болі Беотрікс (HU), Тельлийр Моніка (HU), Катоїне Фоддьош Котолін (HU)
(22) Дата подання заявки:	28.02.2022	(73) Володілець (володільці):	ЕГІС ДЬІОДЬСЕРДЬЯР ЗРТ, Keresztúri út 30-38, 1106 Budapest, Hungary (HU)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	23.04.2026	(74) Представник:	Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	P2100077	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2015/057873 A1, 23.04.2015 WO 2020/210669 A1, 15.10.2020 CN 110938077 A, 31.03.2020 CN 110950872 A, 03.04.2020
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	26.02.2021		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	HU		
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.12.2023, Бюл.№ 52		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	22.04.2026, Бюл.№ 16		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/HU2022/050019, 28.02.2022		

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ АВАПРИТИНІБУ ТА ЙОГО ПРОМІЖНИХ ПРОДУКТІВ

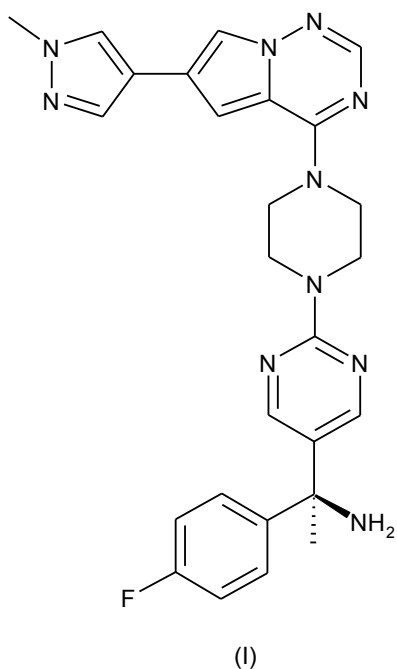
(57) Реферат:

Винахід стосується способу одержання авапритинібу і його проміжних продуктів, який може бути застосовано для лікування гастроінтестинальних стромальних пухлин (GIST), а також пухлин шлунка й кишечника.

UA 130706 C2

Галузь, якої стосується винахід

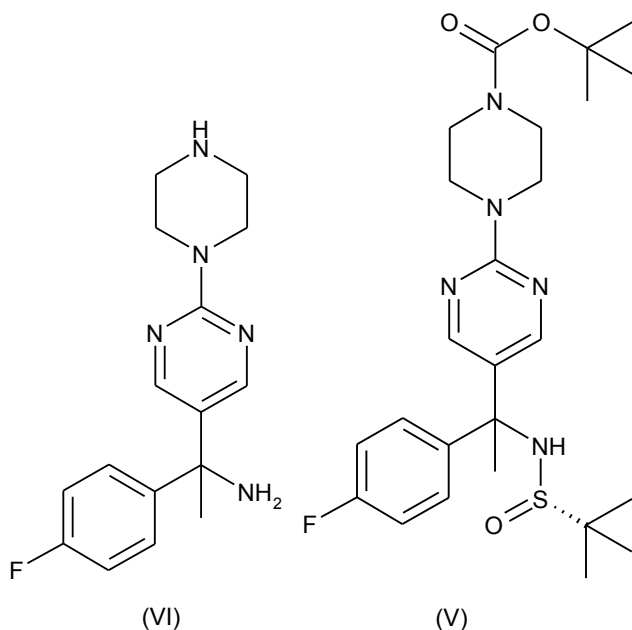
Цей винахід стосується способу отримання авапритинібу (I) і його проміжних продуктів. Авапритиніб (I), (1S)-1-(4-фторфеніл)-1-[2-[4-[6-(1-метилпіразол-4-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]піперазин-1-іл]-піримідин-5-іл]етанамін, застосовується для лікування гастроінтестинальних стромальних пухлин (GIST)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



Рівень техніки за винаходом

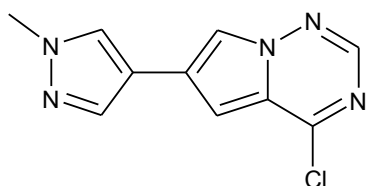
10 У міжнародній патентній заявці WO 2015057873 розкрито спосіб отримання суміші авапритинібу та його енантіомеру. S-енантіомер (формула I) виокремлюють із рацемату за допомогою хіральної хроматографії, і цей спосіб незастосовний у промислових масштабах.

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



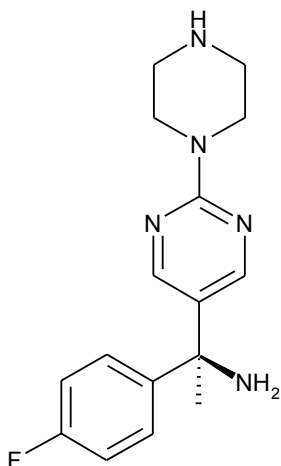
Альтернативний синтез авапритинібу(I) розкрито в патентній заявці № CN110938077. Спосіб відповідно до цієї заявки не потребує розділення на хіральний колонці на відміну від способу, розкритого в основному патенті (WO 2015057873). У способі відповідно до CN110938077

сполуку формули (VI) повторно розчиняють за допомогою L-добензоїлвинної 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-добензоїлтартратна 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.



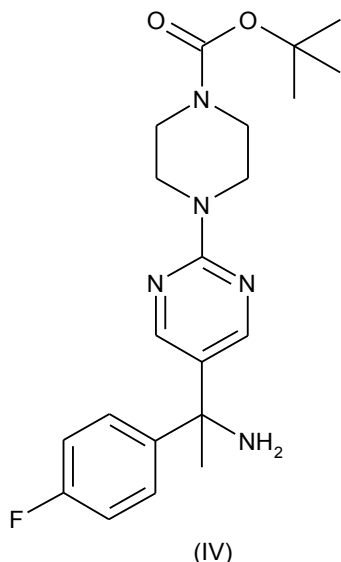
(II)

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

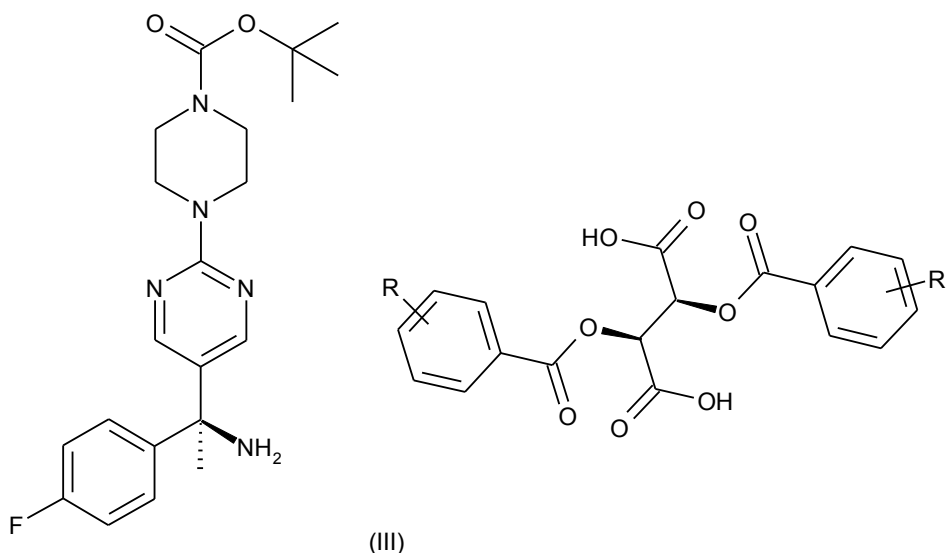
утворенням проміжної солі (II*3,5HCl). Її приводять у взаємодію зі сполукою формули (X) з отриманням готового продукту авапритинібу (I).

Суть винаходу

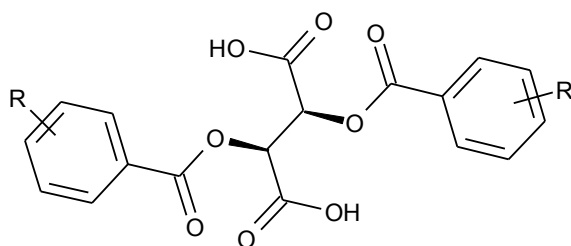
У цьому винаході пропонується новий спосіб отримання авапритинібу (I) за допомогою нового ключового проміжного продукту сполуки формули (IV). Інший аспект цього винаходу являє собою сполуку формули (IV). Ключовий проміжний продукт - сполуку формули (IV) - отримують шляхом селективного введення захисної 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).



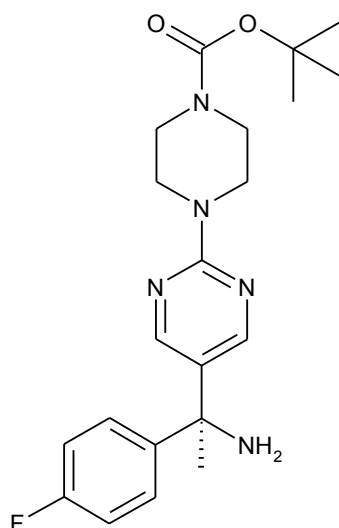
Додатковою метою цього винаходу є сполука формули (III), яка являє собою діастереоізомерну сіль S-енантіомеру сполуки формули (IV) зі сполукою формули (IX), де R у формулі (IX) означає H- або o-, м- або п-метильну групу, і спосіб отримання сполуки формули (III), у якому сполуку формули (IV) розчиняють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



(IX)

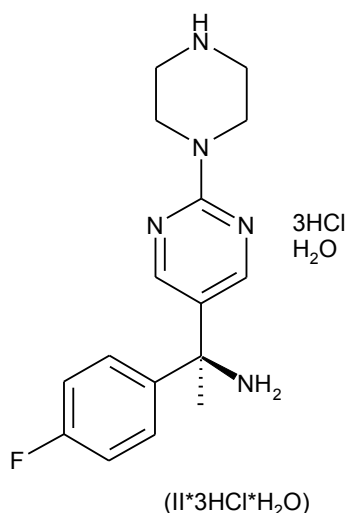
Іншою метою цього винаходу є спосіб отримання авапритинібу (I) шляхом перетворення
 5 сполуки формули (III) на авапритиніб (I) в однореакторному процесі після видалення кислоти-
 розчинника (сполуки формули (IX)) і захисної БОК-групи шляхом реакції зі сполукою формули
 (X).

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)
 10 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
 15 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,
 20 отримуючи таким чином нову, невідому форму сполуки формули (II) - моногідрату
 тригідрохлориду формули II ($II \cdot 3HCl \cdot H_2O$).

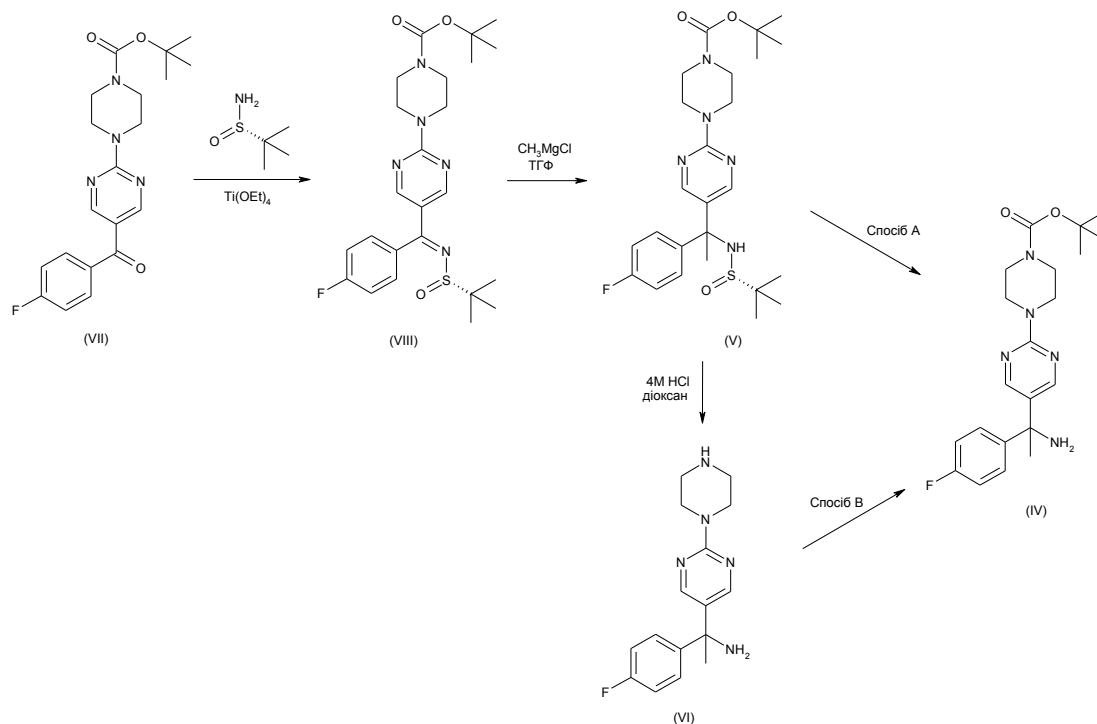


Детальний опис винаходу

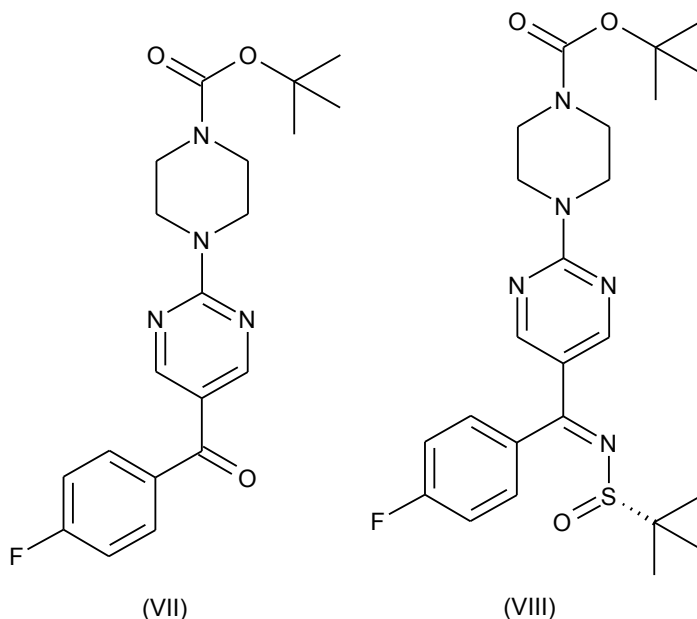
У цьому винаході пропонується новий спосіб отримання авапритинібу (I) за допомогою нового ключового проміжного продукту сполуки формули (IV).

У цьому винаході додатково пропонується 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.

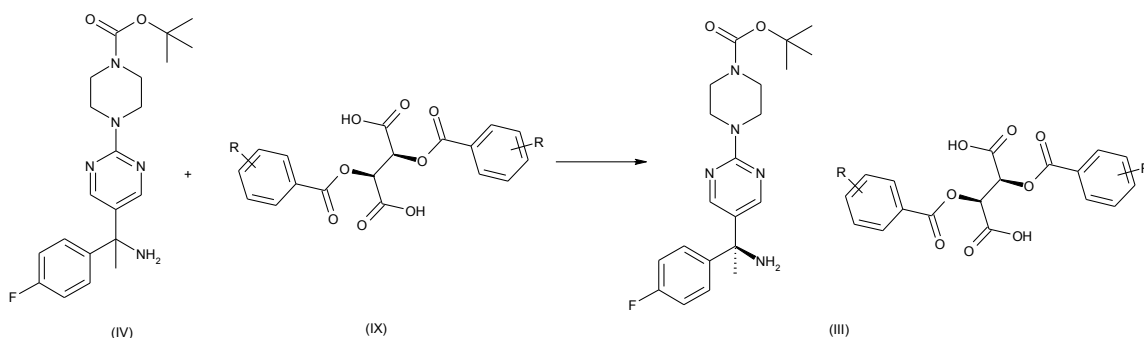
Всупереч розкриттю CN110950872 несподівано було виявлено, що трет-бутилоксикарбонілювання сполуки формули (VI) за вторинною аміногрупою відбувається з доброю селективністю.

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).

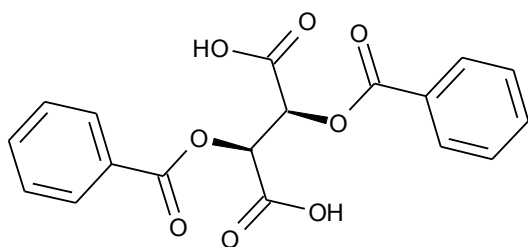
Метою цього винаходу є сполука формули (III), яка являє собою діастереоізомерну сіль сполуки формули S-(IV) зі сполукою (IX), де R означає Н або метил у о-, м- або п-положенні. Іншою метою цього винаходу є спосіб отримання сполуки формули (III), де сполуку формули (IV) розчиняють із похідним D-діароїлвинної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

Схема 2.

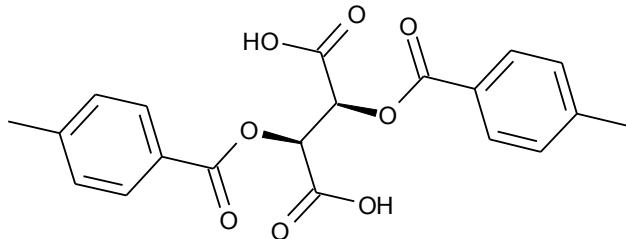


Встановлено, що в результаті взаємодії сполуки формули (IV) зі сполукою формули (IX) S-енантіомер сполуки формули (IV) [S-(IV)] утворює сіль зі сполукою формули (IX), яку осаджують із розчину сполуки формули (III) у вигляді фільтрівного кристала. Сіль R-енантіомеру сполуки формули (IV) зі сполукою формули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

У сполуці формули (IX) R означає H або метильну групу в о-, м- або п-положенні. Сполука формули (IX) переважно являє собою D-дibenzoїлвинну 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)].

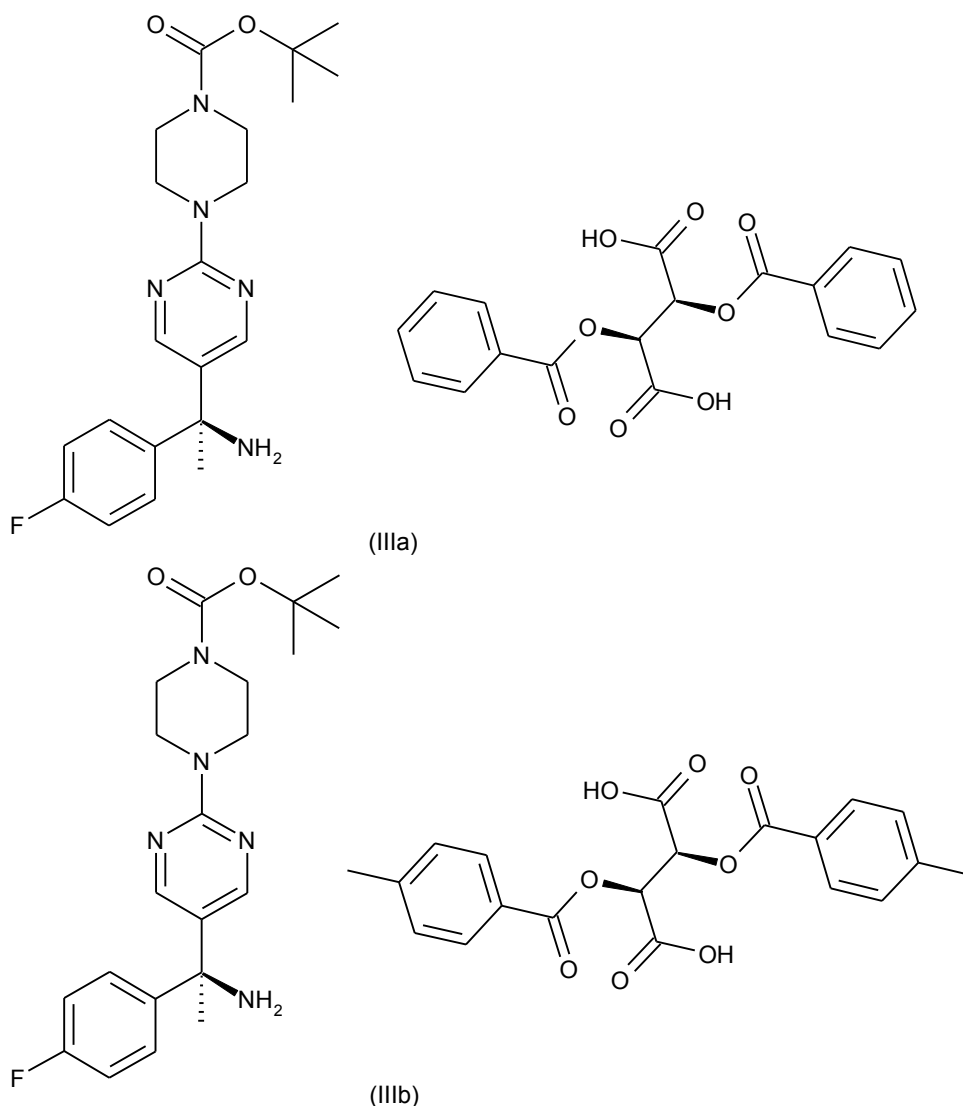


(IXa)



(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 С1-С4 аліфатичному спирті, переважно етанолі, і нагрівають до появи конденсату, додають розчин сполуки формули (IX) у С1-С4 аліфатичному спирті, переважно етанолі, і перемішують за кімнатної температури протягом 24 годин. Осаджені кристали сполуки формули (III) відфільтровують, промивають С1-С4 аліфатичним спиртом, переважно етанолом, і після цього піддають перекристалізації з етанолу / С1-С4 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 одnoreакторному 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 підлугуюють. 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, показаний 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.

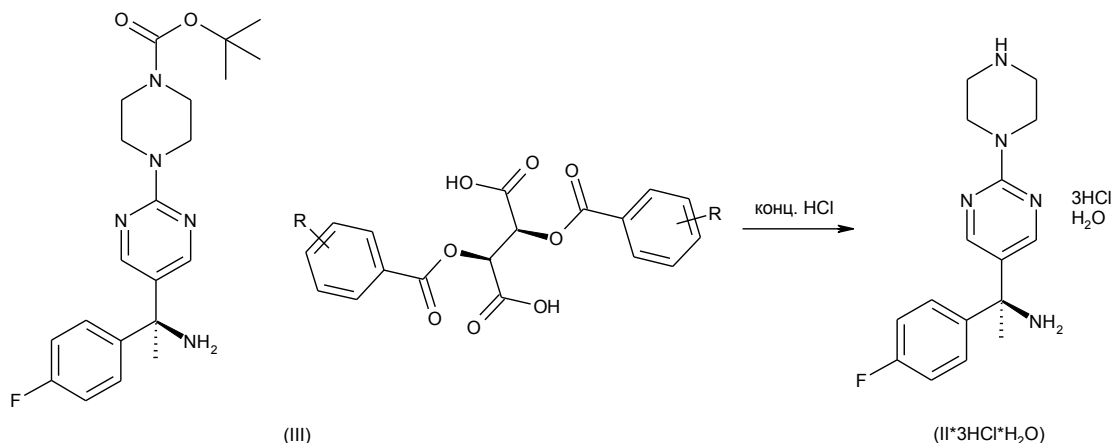
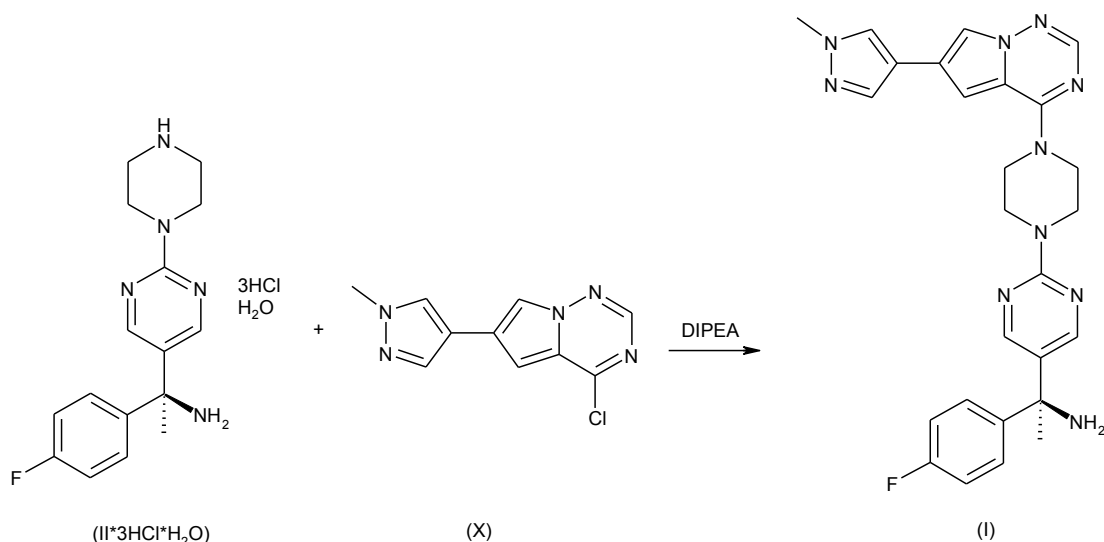


Схема 4.



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 °C.

¹ПМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8,36 (2H, c); 7,45 (2H, dd, 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, c); 2,41 (3H, c); 1,41 (9H, c).

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 °C 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 °C. 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-дibenzoїлвинної 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 °C (неочищений продукт)

¹ПМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8,31 (2H, c); 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, dd, J=8,5; 5,3 Гц); 7,18 (2H, т, J=8,5 Гц); 5,68 (2H, c); 3,70 (4H, м); 3,38 (4H, м); 1,90 (3H, c); 1,42 (9H, c).

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 осаджені 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:

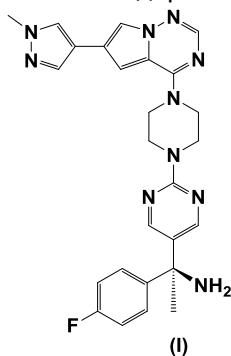
1,05 г (2,45 ммоль) гідрату тригідрохлориду (1S)-1-(4-фторфеніл)-1-[2-(піперазин-1-іл)піримідин-5-іл]етан-1-аміну (II*3HCl*H₂O) суспендують у 9,1 мл етанолу з інтенсивним перемішуванням за кімнатної температури, після чого по краплях додають 1,7 мл (1,29 г; 10,0 ммоль) DIPEA, перемішують до повного розчинення 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.

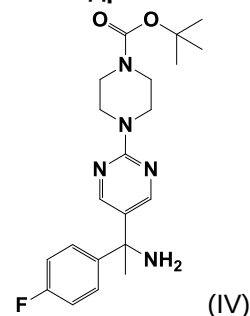
¹ПМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8,40 (2H, с); 8,03 (1H, с); 7,98 (1H, д, J=1,6 Гц); 7,87 (1H, с); 7,81 (1H, с); 7,46 (4H, дд, J=9,0; 5,5 Гц); 7,23 (1H, д, J=1,6 Гц); 7,12 (2H, т, J=8,9 Гц); 4,09 (4H, м); 3,90 (4H, м); 3,85 (3H, с); 1,75 (3H, с).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

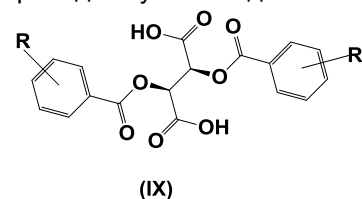
1. Спосіб одержання авапритинібу (I):



який відрізняється тим, що сполуку формули (IV)

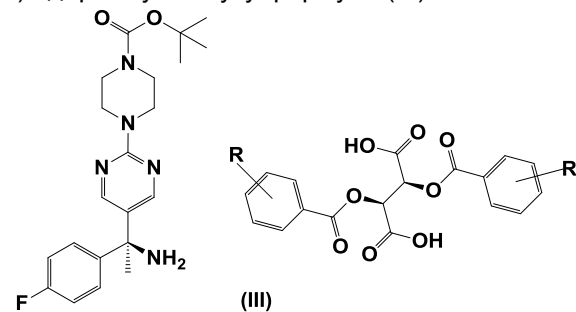


приводять у взаємодію зі сполукою формули (IX)

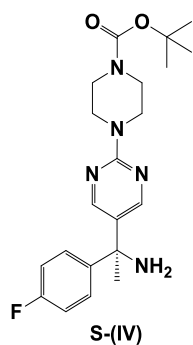


де R означає гідроген або метильну групу в о-, м- або п-положенні, і потім:

а) одержану сполуку формули (III)

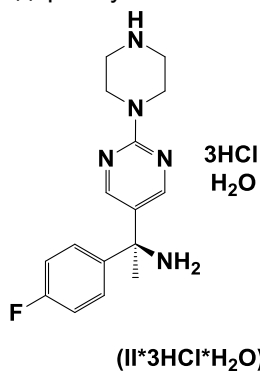


відокремлюють і приводять у взаємодію з лугом, одержану таким чином сполуку формули S-(IV)

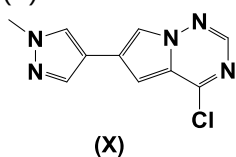


відокремлюють і приводять у взаємодію з концентрованою хлористоводневою кислотою, або
b) одержану сполуку формули (III) відокремлюють і приводять у взаємодію з концентрованою хлористоводневою кислотою;

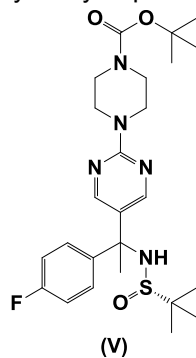
5 одержану таким чином сполуку ($\text{II} \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$)



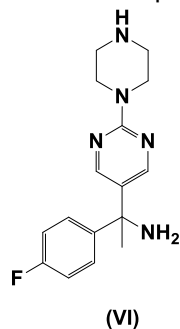
відокремлюють, після чого продукт стадії а) або b) приводять у взаємодію зі сполукою формули (X)



10 2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполуку (IV) одержують шляхом видалення трет-бутилсульфінільної групи зі сполуки формули (V)



або шляхом реакції сполуки (VI)



з ди-трет-бутилдикарбонатом.

3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (IV) одержують шляхом реакції розчину сполуки формули (V) в органічному розчиннику з 1-6 еквівалентами, переважно з 1,5-2 еквівалентами сильної кислоти.

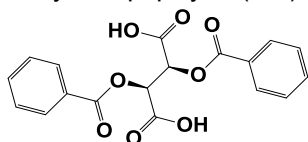
5 4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (IV) одержують шляхом реакції розчину сполуки формули (V) у тетрагідрофурані з 1,5-2 еквівалентами концентрованої хлористоводневої кислоти.

5. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (IV) одержують шляхом реакції розчину сполуки формули (VI) в органічному розчиннику з органічним розчином ди-трет-бутилдикарбонату.

10 6. Спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (IV) одержують шляхом реакції розчину сполуки формули (VI) у тетрагідрофурані з розчином ди-трет-бутилдикарбонату в тетрагідрофурані, у присутності поглинача кислоти.

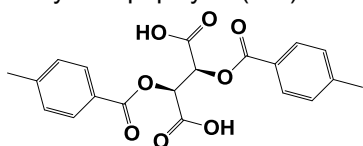
15 7. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що розчин сполуки формули (IV) в C₁-C₄ аліфатичному спирті, переважно етанолі, приводять у взаємодію з розчином, який містить еквімолярну або малу надлишкову кількість сполуки формули (IX), розчиненої в C₁-C₄ аліфатичному спирті, переважно етанолі.

8. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (IV) приводять у взаємодію зі сполукою формули (IXa)



(IXa)

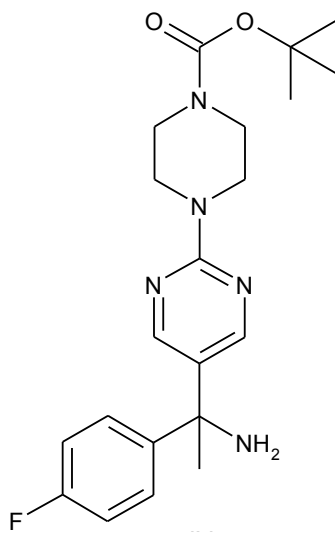
20 9. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (IV) приводять у взаємодію зі сполукою формули (IXb)



(IXb)

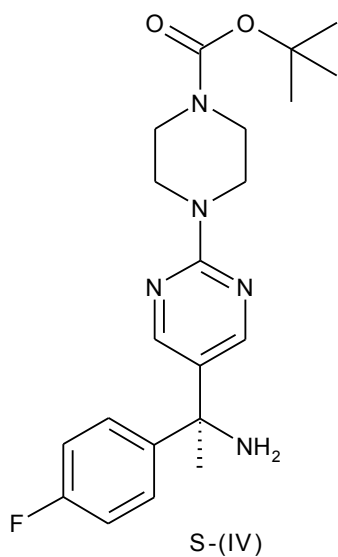
10. Сполука формули (IV):

25

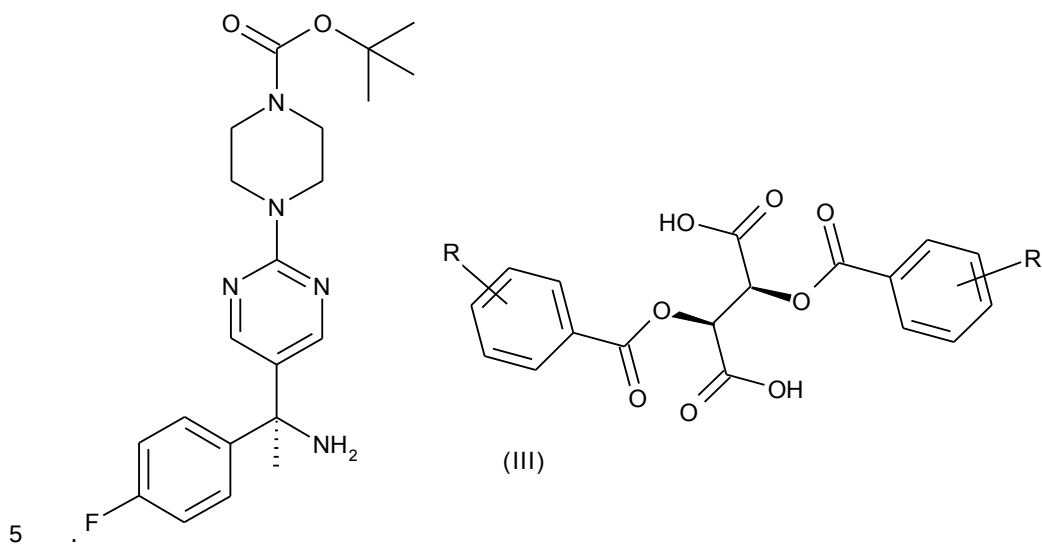


(IV).

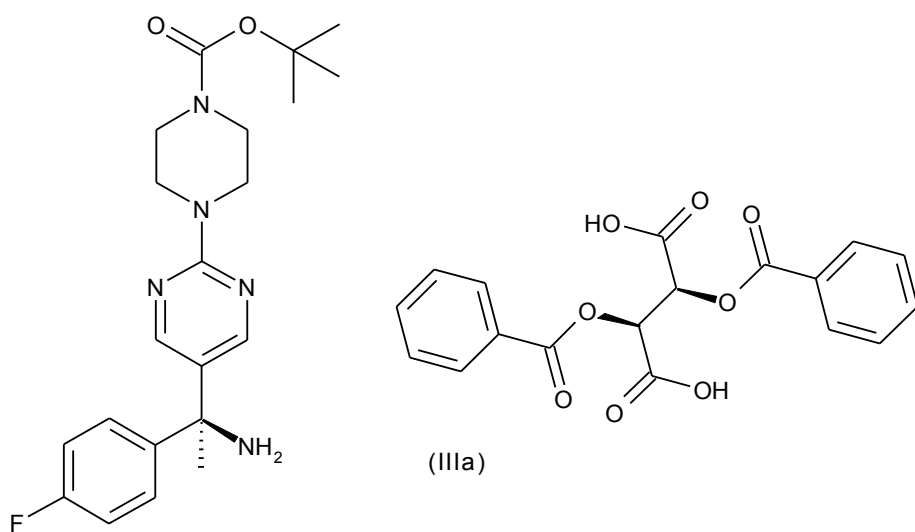
11. Сполука за п. 10, де сполука формули (IV) являє собою S-енантіомер формули (IV) (S-(IV)):

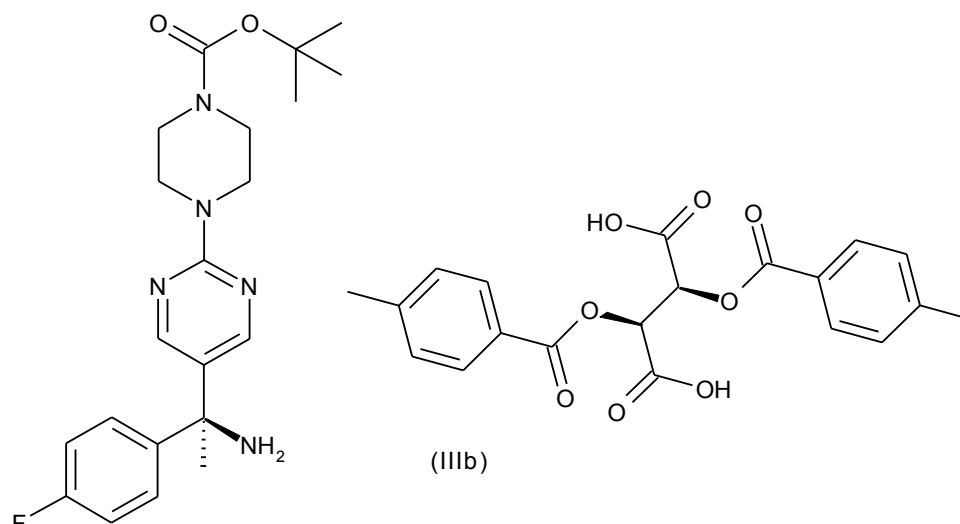


12. Сполука формули (III), де R означає гідроген або метильну групу в о-, м- або п-положенні:

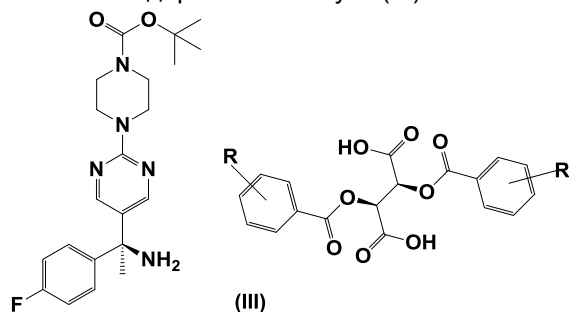


13. Сполука за п. 12, де R являє собою гідроген (IIIa) або метильну групу в п-положенні (IIIb):

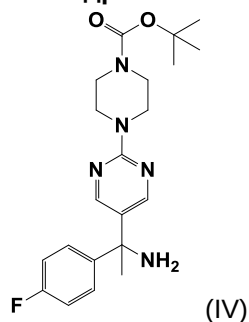




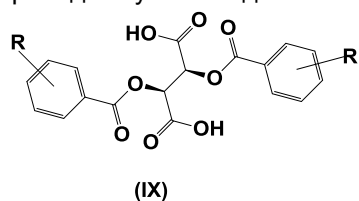
14. Спосіб одержання сполуки (III)



5 який **відрізняється** тим, що сполуку (IV)



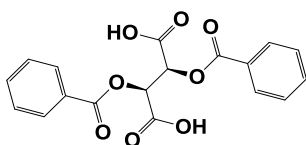
приводять у взаємодію зі сполукою (IX)



де R являє собою H або метил в о-, м- або п-положенні,
і після цього відокремлюють одержану сполуку (III).

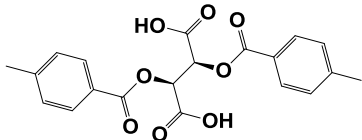
15. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що розчин сполуки формули (IV) в C₁-C₄ аліфатичному спирті, переважно етанолі, приводять у взаємодію з розчином, який містить еквімолярну або малу надлишкову кількість сполуки формули (IX), розчиненої в C₁-C₄ аліфатичному спирті, переважно етанолі.

16. Спосіб за п. 14 або 15, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (IV) приводять у взаємодію зі сполукою формули (IXa)



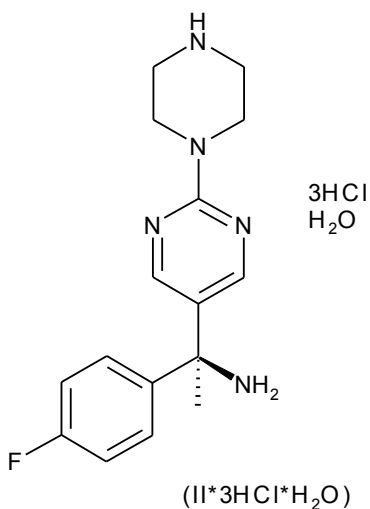
(IXa)

17. Спосіб за п. 14 або 15, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (IV) приводять у взаємодію зі сполукою формули (IXb)

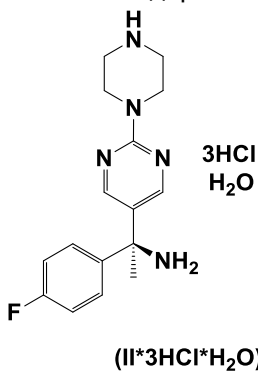


(IXb)

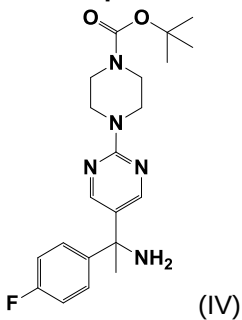
5 18. Сполука формули (II*3HCl*H₂O):



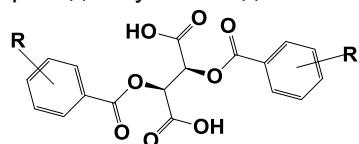
19. Спосіб одержання сполуки формули (II*3HCl*H₂O)



10 який **відрізняється** тим, що сполуку формули (IV)

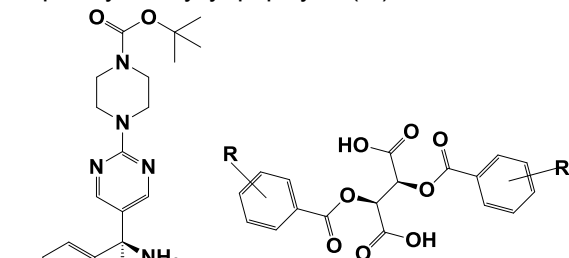


приводять у взаємодію зі сполукою формули (IX)



(IX)

у якій R означає H або метильну групу в о-, м- або п-положенні;
одержану сполуку формули (III)



(III)

відокремлюють, після чого розчиняють в органічному розчиннику і приводять у взаємодію з концентрованою хлористоводневою кислотою;

одержану сполуку формули (II*3HCl*H₂O) відокремлюють.

20. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що органічний розчинник являє собою тетрагідрофуран.