



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102079** (13) **C2**

(51) МПК (2013.01)

**C07D 403/14** (2006.01)**A61K 31/506** (2006.01)**A61P 1/00****A61P 25/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21)	Номер заявки:	<b>а 2010 05125</b>	(73)	Власник(и):	<b>ЛЕКСІКОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК.,</b> 8800 Technology Forest Place, The Woodlands, TX 77381, United States of America (US)
(22)	Дата подання заявки:	<b>25.09.2008</b>	(74)	Представник:	<b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
(24)	Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.06.2013</b>	(56)	Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2007/089335 A (LEXICON GENETICS INC [US]; DEVASAGAYARAJ AROKIASAMY [US]; JIN HAIHONG), 09.08.2007 WO 2008/073933 A (LEXICON PHARMACEUTICALS INC [US]; DEVASAGAYARAJ AROKIASAMY [US]; JIN H), 19.06.2008 CAIRA M. R.: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163- 208 BASTIN R. J. ET AL.: "Salt Selection and Optimisation for Pharmaceutical New Chemical Entities" ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, CAMBRIDGE, GB, vol. 4, no. 5, 1 January 2000 SHI ZHI-CAI ET AL.: "Modulation of peripheral serotonin levels by novel tryptophan hydroxylase inhibitors for the potential treatment of functional gastrointestinal disorders" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, vol. 51, no. 13, 10 July 2008 (2008-07-10), pages 3684-3687
(31)	Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>60/975,846</b>			
(32)	Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>28.09.2007</b>			
(33)	Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>			
(41)	Публікація відомостей про заявку:	<b>26.07.2010, Бюл.№ 14</b>			
(46)	Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.06.2013, Бюл.№ 11</b>			
(86)	Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2008/077594, 25.09.2008</b>			
(72)	Винахідник(и): <b>Беднарз Марк С. (US), Де Поль Сьюзан (CH), Канамарлапуді Раманаіах К. (US), Перлберг Анетт (CH), Чжан Хаймін (US)</b>				

(54) **ТВЕРДА ФОРМА (S)-ЕТИЛ-2-АМІНО-3-(4-(2-АМІНО-6-((R)-1-(4-ХЛОР-2-(3-МЕТИЛ-1Н-ПІРАЗОЛ-1-ІЛ)ФЕНІЛ)-2,2,2-ТРИФТОРЕТОКСИ)ПІРИМІДИН-4-ІЛ)ФЕНІЛ)ПРОПАНОАТУ (ВАРІАНТИ) І СПОСОБИ ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ**

## (57) Реферат:

Винахід стосується твердих форм (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату і його солей.

UA 102079 C2



Дана заявка заявляє пріоритет по попередній заявці на патент США № 60/975846, поданої 28 вересня 2007 р., вся сукупність ознак якої включена в даний опис шляхом посилання.

#### 1. Галузь винаходу

Даний винахід стосується твердих форм (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату і його солей.

#### 2. Передумови створення винаходу

Різні тверді форми однієї і тієї ж сполуки можуть мати в значній мірі різні властивості. Наприклад, аморфна форма лікарського засобу може мати відмінні характеристики розчинності і різний характер біодоступності в порівнянні з його кристалічною(ними) формою(ами), тобто властивостями, які можуть впливати на те, яким чином слід вводити лікарський засіб для досягнення оптимального ефекту. Аморфні і кристалічні форми лікарського засобу також можуть мати різні технологічні властивості (наприклад, текучість, стисливість), швидкості розчинення, розчинності і стабільності, всі з яких можуть здійснювати вплив на виготовлення дозованих форм. Отже, по множині причин бажано мати доступ до різноманітних форм лікарського засобу. Більше того, керуючі органи влади (наприклад, Адміністрація по контролю за продуктами харчування і ліками США) можуть зажадати ідентифікацію всіх твердих (наприклад, поліморфних) форм нової лікарської речовини до одержання продуктів, що містять його. A. Goho, Science News 166(8): 122-123 (2004).

Сполуки можуть існувати в одній або декількох кристалічних формах, але їх існування і характеристики не можуть бути передбачені з якою-небудь упевненістю. Крім того, не існує стандартного способу одержання всіх можливих поліморфних форм сполуки. І навіть після виявлення одного поліморфу існування і характеристики інших форм можуть тільки бути визначені шляхом додаткових експериментальних досліджень. Id.

#### 3. Короткий виклад суті винаходу

Даний винахід стосується, частково, твердих форм інгібітору триптофангідроксилази - (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату і його фармацевтично прийнятних солей. Заслужуючі особливої уваги тверді форми є кристалічними. Один варіант здійснення винаходу охоплює фармацевтичні композиції, що включають описані в даному винаході тверді форми. Інший варіант здійснення винаходу охоплює способи лікування, регулювання і запобігання різним захворюванням і станам, які включають застосування описаних в даному винаході твердих форм.

#### 4. Короткий опис ілюстрацій

На фіг. 1 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма кристалічної форми (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату. Дифрактограма одержана на дифрактометрі Rigaku MiniFlex (Медь-К $\alpha$  випромінювання).

На фіг. 2 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма кристалічної форми гіпурату (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату. Дифрактограма одержана на приладі Bruker D8 Advance (Медь-К $\alpha$  випромінювання).

На фіг. 3 представлений спектр комбінаційного розсіювання кристалічної форми гіпурату (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату. Спектр був одержаний на спектрометрі Bruker RFS100 (збудження при 1064 нм).

На фіг. 4 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма кристалічної форми сукцинату (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату. Дифрактограма одержана на приладі Bruker D8 Advance (Медь-К $\alpha$  випромінювання).

#### 5. Докладний опис винаходу

Даний винахід стосується, частково, твердих (наприклад, кристалічних) форм (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату і його фармацевтично прийнятних солей. Сполука є інгібітором триптофангідроксилази. При введенні тваринам сполука знижує периферичні рівні серотоніну і може використовуватися для лікування широкого спектру захворювань і порушень. Див. патентну заявку США № 60/874596, подану 12 грудня 2006 р.

Даний винахід також стосується дозованих форм (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату і його фармацевтично прийнятних солей і способів їх застосування.

### 5.1. Визначення

Якщо не вказане інше, вирази "захворювання або порушення, опосередковане периферичним серотоніном" і "захворювання і порушення, опосередковане периферичним серотоніном" означають захворювання і/або порушення, що має один або декілька симптомів, на тяжкість протікання яких впливають периферичні рівні серотоніну.

Якщо не вказане інше, терміни "регулювати", "регулюючий" і "регулювання" включають запобігання рецидиву певного захворювання або порушення у пацієнта, який вже страждав від даного захворювання або порушення, і/або подовження часу ремісії у пацієнта, який страждав від даного захворювання або порушення. Терміни охоплюють модуляцію початку, розвитку і/або тривалості захворювання або порушення або зміни способу реакції пацієнта на захворювання або порушення.

Якщо не вказане інше, терміни "запобігати", "запобігання" і "профілактика" мають на увазі дію, яка здійснюється перед тим, як пацієнт почне страждати від певного захворювання або порушення, і яка інгібує захворювання або порушення або зменшує тяжкість його протікання. Іншими словами термін охоплює профілактику.

Якщо не вказане інше, "профілактично ефективна кількість" сполуки є кількістю, достатньою для запобігання появі захворювання або стану, або одного або декількох симптомів, пов'язаних із захворюванням або станом, або для запобігання виникненню його рецидиву. Профілактично ефективна кількість сполуки означає ту кількість терапевтичного агента, самого по собі або в поєднанні з іншими агентами, яке забезпечує профілактичну користь для запобігання захворювання або стану. Термін "профілактично ефективна кількість" може включати кількість, яка покращує профілактику в цілому або підсилює профілактичну ефективність іншого профілактичного агента.

Якщо не вказане інше, вираз "терапевтично ефективною кількістю" сполуки є кількість, достатня для забезпечення терапевтичної користі при лікуванні або регулюванні захворювання або стану або відстрочення появи або мінімізації одного або декількох симптомів, пов'язаних із захворюванням або станом. Терапевтично ефективна кількість сполуки означає ту кількість терапевтичного агента, самого по собі або в поєднанні з іншою терапією, яка забезпечує терапевтичну користь при лікуванні або регулюванні захворювання або стану. Термін "терапевтично ефективна кількість" може включати кількість, яка покращує терапію в цілому, знижує або виключає симптоми або причини захворювання або стану, або підсилює терапевтичну ефективність іншого терапевтичного агента.

Якщо не вказане інше, терміни "лікувати", "піддавати лікуванню" і "лікування" мають на увазі дію, яка здійснюється тоді як пацієнт страждає від певного захворювання або порушення і яка зменшує тяжкість протікання захворювання або порушення або одного або декількох його симптомів, або затримує, або уповільнює розвиток захворювання або порушення.

Якщо не вказано інше, термін "включати" має таке ж значення, що і термін "включає, але не обмежується вказаним". Аналогічно термін "такий як" має таке ж значення, як і термін "такий як, але не обмежуючись вказаним".

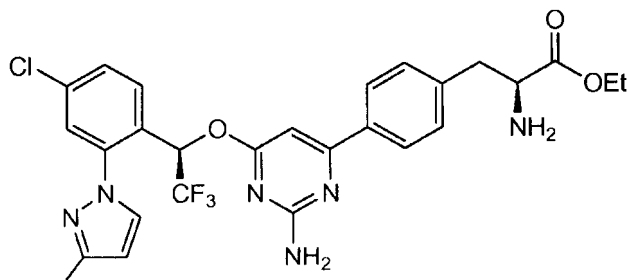
Якщо не вказане інше, один або декілька додатків, безпосередньо передуючих ряду іменників, слід розглядати як такі, що відносяться до кожного з цих іменників. Наприклад, вираз "необов'язково заміщений алкіл, арил або гетероарил" має таке ж значення, як і "необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил".

Якщо не вказано інше, структура або назва сполуки або типу сполук охоплює всі форми такої сполуки або типу сполук і всі композиції, що включають таку сполуку або типи сполук.

Також слід зазначити, що мається на увазі, що будь-який атом, показаний на малюнку з недостатньо насиченою валентністю, зв'язаний з достатнім числом атомів водню для заповнення бракуючої валентності. Крім того, хімічні зв'язки, позначені однією суцільною лінією, паралельною одній штриховій лінії, охоплюють як прості, так і подвійні (наприклад, ароматичні) зв'язки, якщо це дозволяє валентність. Структури, які є сполуками з одним або декількома хіральними центрами, але стереохімія яких не вказана (наприклад, жирними або штриховими лініями), включають чисті стереоізомери і їх суміші (наприклад, рацемічні суміші). Аналогічно, назви сполук з одним або декількома хіральними центрами, для яких не вказана точно стереохімія даних центрів, включають чисті стереоізомери і їх суміші.

5.2. Форми (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату

Даний винахід стосується твердих форм (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату:



і його фармацевтично прийнятних солей. Заслугуючі особливої уваги тверді форми є кристалічними.

Один варіант здійснення винаходу стосується кристалічного (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату у вигляді вільної основи. Одна форма даної сполуки має температуру плавлення, що становить приблизно 104°C, як визначено методом диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) (температура початку плавлення). Дана форма має рентгенівську порошкову дифрактограму (XRPD), що містить піки, розташовані приблизно при 10,7, 12,2, 12,8, 17,7 і/або 22,0 градусах 2θ. Як добре зрозуміло фахівцям в даній галузі, відносні інтенсивності піків на дифрактограмі XRPD кристалічної речовини можуть змінюватися залежно від способу одержання зразка і збору даних. Враховуючи це, приклад розподілу піків на порошковій дифрактограмі XRPD наведений на фіг. 1.

Інший варіант здійснення включає кристалічний гіпурат (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату. Одна форма даної сполуки має температуру плавлення близько 142°C (початок плавлення за даними ДСК з піком близько 147°C). Дана форма має рентгенівську порошкову дифрактограму, що містить піки, розташовані приблизно при 8,2, 9,5, 12,6, 16,9, 21,8, 22,0, 22,7, 24,3 і/або 29,1 градусах 2θ. Приклад розподілу піків на порошковій дифрактограмі (XRPD) даної кристалічної форми наведений на фіг. 2. Приклад Фур'є-КР спектру даної кристалічної форми наведений на фіг. 3.

Інший варіант здійснення включає кристалічний сукцинат (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату. Одна форма даної сполуки має рентгенівську порошкову дифрактограму, що містить піки, розташовані приблизно при 7,7, 11,5, 11,7, 15,7, 17,9, 21,1 і/або 23,2 градусах 2θ. Приклад розподілу піків на порошковій дифрактограмі (XRPD) даної кристалічної форми наведений на фіг. 4.

Даний винахід охоплює тверді речовини, які є сумішами як аморфних, так і кристалічних форм. Деякі такі тверді речовини включають кристалічний (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноат або його фармацевтично прийнятну сіль в кількості, що становить щонайменше приблизно 50, 75, 80, 85, 90, 95 або 99 вагових відсотків.

Кристалічні солі (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату можуть бути одержані шляхом контакту розчину, що містить (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноат з фармацевтично прийнятною кислотою в умовах, достатніх для одержання солі (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату; зниження розчинності солі в розчині в умовах, достатніх для одержання кристалічної солі (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату; і виділення кристалічної солі.

Розчин може включати розчинники, такі як ізопропілацетат, етилацетат, етанол, ізопропанол, метил-трет-бутиловий ефір і метилізобутилкетон. Заслугуючі особливої уваги кислоти включають гіпурову і бурштинову кислоти.

Розчинність солі в розчині може бути понижена шляхом охолодження розчину, шляхом підвищення концентрації в розчині (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату або шляхом додавання до розчину "антирозчинника" (тобто розчинника, в якому сіль не розчинна). Прикладом антирозчинника є гептан.

Кристалічна вільна основа (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату може бути одержана

шляхом додавання основного водного розчину до органічної суспензії для одержання суміші, що містить органічний і водний компоненти, де органічна суспензія включає сіль (наприклад, сіль гіпурової кислоти) (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату і органічний розчинник; виділення органічної компоненти суміші і охолодження і/або концентрація органічної компоненти для одержання кристалічного (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату.

Приклади органічних розчинників включають прості ефіри. Приклади основних водних розчинів включають водні розчини бікарбонату натрію.

### 5.3. Способи лікування

Даний винахід стосується способу інгібування триптофангідроксилази (TPH), який включає контакт TPH із сполукою за винаходом (тобто розкритою в даній заявці сполукою). У конкретному випадку TPH є ізоформою TPH1. У конкретному випадку інгібування відбувається *in vitro*. У іншому - інгібування здійснюється *in vivo*.

Даний винахід стосується способів лікування, профілактики і регулювання різних захворювань і порушень, опосередкованих периферичним серотоніном, які включають інгібування активності TPH1 у пацієнта, що потребує лікування, профілактики або регулювання. Конкретні захворювання і порушення включають карциноїдний синдром і захворювання і порушення шлунково-кишкового тракту. Приклади конкретних захворювань і порушень включають болі в животі (наприклад, пов'язані з мізкоподібною карциномою щитовидної залози), тривожний стан, карциноїдний синдром, глютену хворобу, запор (наприклад, запор, що має ятрогенну причину і ідіопатичний запор), хворобу Крона, депресію, діабет, діарею (наприклад, жовчно-кислотну діарею, індуковану ентеротоксином секреторну діарею, діарею, що має ятрогенну причину, ідіопатичну діарею (наприклад, ідіопатичну секреторну діарею) і діарею "мандрівника"), блювання, функціональний біль в животі, функціональну диспепсію, синдром подразненої товстої кишки (слизовий коліт, IBS), нетерпимість лактози, множинна ендокринна неоплазія (MEN) типу I і II, синдром Огілв'є, синдром панкреатичної холери (синдром Вернера-Моррісона), панкреатичну недостатність, медулярну парагангіому, склеродерму, соматичне порушення і синдром Золлінгера-Еллісона.

### 5.4. Фармацевтичні композиції

Даний винахід включає фармацевтичні композиції і дозовані форми, що включають тверді форми за винаходом. Фармацевтичні композиції і дозовані форми, за даним винаходом необов'язково можуть містити один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв або ексципієнтів. Деякі фармацевтичні композиції є окремими одиничними дозованими формами, придатними для перорального, місцевого, кризьслизового (наприклад, назального, легеневого, сублінгвального, вагінального, букального або ректального), парентерального (наприклад, підшкірного, внутрішньовенного, у вигляді болюсної ін'єкції, внутрішньом'язового або внутрішньоартеріального) або кризьшкірного введення пацієнту. Приклади дозованих форм, включають, але не обмежуються вказаним: пігулки; пігулки у вигляді капсул; капсули, такі як м'які еластичні желатинові капсули; облатки; пілюлі; пасти; дисперсії; суппозиторії; мазі; припарки (засоби для лікування за допомогою припарок); пасти; порошки; перев'язувальні матеріали; креми; пластири; розчини; петчі; аерозолі (наприклад, назальні спреї або інгалятори); гелі; рідкі дозовані форми, придатні для перорального або кризьслизового введення пацієнту, включаючи суспензії (наприклад, водні або неводні рідкі суспензії, емульсії масло-в-воді або рідкі емульсії вода-в-маслі), розчини і еліксири; рідкі дозовані форми, придатні для парентерального введення пацієнту; і стерильні тверді речовини (наприклад, кристалічні або аморфні тверді речовини), вологовмісність яких може бути відновлена для одержання рідкої дозованої форми, придатної для парентерального введення пацієнту.

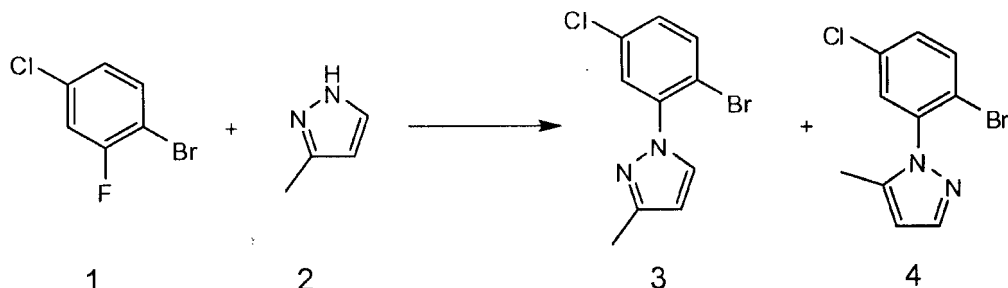
Препарати повинні бути придатними для способу введення. Наприклад, при пероральному введенні може потрібно розчинна в кишечнику оболонка для захисту активного інгредієнта від розкладання в шлунково-кишковому тракті. У іншому прикладі активний інгредієнт можна вводити у вигляді ліпосомного препарату для захисту його від розкладаючих ферментів, полегшення транспорту в системі кровообігу і/або ефективної доставки через клітинні мембрани до внутрішньоклітинних сайтів.

Композиція, форма і тип дозованих форм, за винаходом звичайно змінюватимуться залежно від їх застосування. Наприклад, дозована форма, використовувана при гострому лікуванні захворювання, може містити великі кількості одного або декількох активних інгредієнтів, які вона містить, в порівнянні з дозованою формою, використовуваною при хронічному лікуванні того ж захворювання. Аналогічно, парентеральна дозована форма, може містити менші кількості одного або декількох з активних інгредієнтів, які вона включає, ніж пероральна дозована форма,

використовувана для лікування того ж захворювання. Ці і інші особливості, відносно яких відрізнятимуться один від одного певні дозовані форми, охоплювані даним винаходом, будуть очевидні для фахівців в даній галузі. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

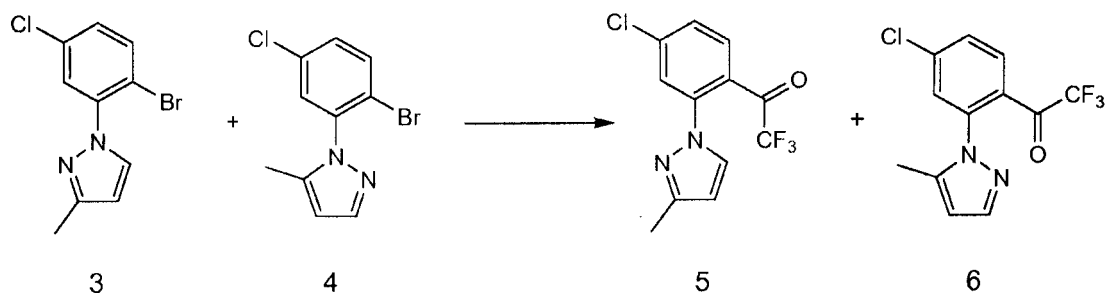
## 6. Приклади

### 6.1. Одержання 1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетанону



У 3-горлу круглодонну колбу місткістю 3 л, обладнану механічною мішалкою, контролером температури і введенням азоту, завантажували трет-бутоксид калію (Aldrich 95 %, 84,6 г, 0,716 моль) і ДМСО (400 мл, 4X) при кімнатній температурі і перемішували протягом 15 хвилин. До даного розчину додавали піразол 2 (59 г, 0,719 моль) з подальшим промиванням ДМСО (50 мл, 0,5X). Одержаний оранжевий каламутний розчин перемішували протягом 15 хвилин і додавали фторид 1 (100 г, 0,477 моль) з подальшим промиванням ДМСО (50 мл, 0,5X). Потім дану суміш нагрівали до 50°C і витримували протягом 5 годин при даній температурі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли MTBE (750 мл) і додавали воду (500 мл), одержуючи коричневу каламутну суміш. Після перемішування протягом 15 хвилин органічний шар відділяли і послідовно промивали 1н HCl (250 мл), насиченим розчином солі (250 мл) і водою (250 мл). Аналіз в розчині органічного шару проводили з використанням ГХ (конверсія >99 %, виходи в розчині 3 і його регіоізомера 4 складали 83 % і 17 % відповідно). Розчин в MTBE потім концентрували у вакуумі до загального об'єму приблизно 200 мл (KF продемонстрував 0,737 % води). Додавали ТГФ (500 мл), концентрували до об'єму 2X (KF=0,158 %). Послідовні операції додавання ТГФ-концентрацію повторювали, одержуючи 2X розчину (KF=0,023 %), який безпосередньо використовували на наступній стадії.

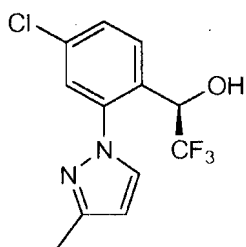
Аналітичні зразки сполук 3 і 4 очищали за допомогою колоночної хроматографії і охарактеризовували. Сполука 3: білі кристали;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,80 ( $^1\text{H}$ , д, J=2,3 Гц), 7,61 ( $^1\text{H}$ , д, J=8,6 Гц), 7,58 ( $^1\text{H}$ , д, J=2,5 Гц), 7,22 ( $^1\text{H}$ , дд, J=8,6, 2,6 Гц), 6,27 ( $^1\text{H}$ , д, J=2,5 Гц), 2,38 (3H, с);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150,8, 140,6, 134,6, 134,1, 132,0, 129,0, 128,2, 115,4, 107,0, 13,6. Сполука 4: білі кристали;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 ( $^1\text{H}$ , д, J=8,6 Гц), 7,62 ( $^1\text{H}$ , д, J=1,5 Гц), 7,43 ( $^1\text{H}$ , д, J=2,5 Гц), 7,35 ( $^1\text{H}$ , дд, J=8,6, 2,2 Гц), 6,21 ( $^1\text{H}$ , с), 2,19 (3H, с);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140,6, 140,2, 140,0, 134,1, 133,9, 130,8, 130,2, 120,7, 105,9, 11,4.



Вищезгаданий розчин в ТГФ переносили в 3-горлу круглодонну колбу з сорочкою місткістю 3 л, обладнану механічною мішалкою, контролером температури і введенням азоту. Після розбавлення з використанням ТГФ (800 мл) вміст води в розчині контролювали за допомогою KF (0,053 %). До вищезгаданого розчину додавали розчин i-PrMgCl в ТГФ (Aldrich, 2M, 286 мл, 0,572 моль) при температурі 0-10°C протягом 1 години. Одержаний розчин перемішували протягом 30 хвилин при 10°C (ГХ показала завершення обмінної реакції магній-бром). Потім до розчину реактиву Гріньяра додавали етилтрифторацетат (74 мл, 0,620 моль) при температурі від -20 до -10°C протягом 45 хвилин, поступово нагрівали до 0°C і перемішували протягом 30 хвилин при тій же температурі. Реакційну суміш виливали в 2н HCl (300 мл) при 0°C і

перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Органічний шар розбавляли МТВЕ (500 мл) і промивали насиченим розчином солі (250 мл), а потім водою (250 мл). Аналіз в розчині органічного шару проводили з використанням ГХ (Сполука 5: 67 % вихід в розчині, відповідний регіоізомер 6 присутній в кількості приблизно 20 % щодо сполуки 5). Потім розчин концентрували у вакуумі до об'єму 2X. Для видалення води додавали ТГФ (500 мл) і упарювали до об'єму 2X. Повторювали операцію додавання ТГФ-концентрація до об'єму 2X. Додавали гептан (500 мл), концентрували до об'єму 2X для обміну розчинника, призначеного для перекристалізації. Знову додавали гептан (500 мл) і концентрували до об'єму розчину 3,5X. Розчин в гептані об'ємом 3,5X потім переносили в 3-горлу круглодонну колбу з сорочкою місткістю 1 л, обладнану механічною мішалкою, контролером температури і введенням азоту. Розчин нагрівали до 60°C і одержаний гомогенний розчин поступово (1-2 години) охолоджували до кімнатної температури при перемішуванні, додатково охолоджували до 0°C і перемішували протягом 30 хвилин при тій же температурі. Кристали збирали і промивали охолодженим на льоду гептаном (200 мл), сушили у вакуумі при 50°C, одержуючи біло-жовту тверду речовину (Сполука 5, 85,7 г, 99 % чистота за даними ГХ, 62 % вихід з розрахунку на фторид 1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,48 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,38 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,31 (1H, дд, J=8,1, 1,8 Гц), 6,33 (1H, д, J=2,5 Гц), 2,30 (3H, с); <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 184,2 (кв, J<sub>C-F</sub>=36,6 Гц), 151,7, 138,7, 138,5, 130,7, 126,4, 125,7, 124,5, 116,8, 116,1 (кв, J<sub>C-F</sub>=289,8 Гц), 109,7, 13,0; <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ =-76,8 (с).

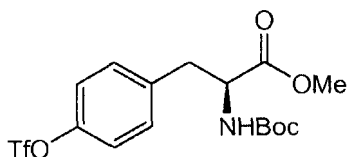
## 6.2. Одержання (R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетанолу



У 3-горлу круглодонну колбу з сорочкою місткістю 3 л, обладнану механічною мішалкою, контролером температури і введенням азоту завантажували послідовно димер дихлор(пентаметилциклопентадієніл) іридію ([Cr<sup>\*</sup>IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, STREM, CAS#: 12354-85-7, 34 мг, 0,043 ммоль), (1R, 2R)-(-)-N-(4-толуолсульфоніл)-1,2-дифенілетилендіамін (STREM, CAS#: 144222-34-4, 32 міліграм, 0,087 ммоль) і воду (400 мл, 4X) при кімнатній температурі. Одержану суміш перемішували протягом 3 годин при 40°C, одержуючи гомогенний оранжевий розчин. До розчину активного каталізатора додавали формиат калію (145,5 г, 1,73 моль) і розчин кетону, 1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетанону (100 г, >99 % чистота за даними ГХ, 0,346 моль) в CH<sub>3</sub>CN (500 мл, 5X) при 40°C. Реакційну суміш потім перемішували при 40°C протягом 2 годин, у цей момент за допомогою ГХ було визначено, що реакція завершилася. Після охолодження до 30°C водний шар (приблизно 480 мл) видаляли. Органічний шар (приблизно 600 мл, 6X) обробляли активованим вугіллям (Darco G-60, 20 г, 0,2X) при 45°C протягом 2 годин і фільтрували через 1 дюймовий шар Celpure P65 (USP-NF, фармацевтична якість, Sigma) і промивали CH<sub>3</sub>CN (200 мл, 2X). Фільтрат концентрували до об'єму 250 мл (2,5X) і переносили в 3-горлу круглодонну колбу з сорочкою місткістю 2 л, обладнану механічною мішалкою і контролером температури. Для збільшення об'єму розчину до 300 мл (3X) додавали додатково CH<sub>3</sub>CN (50 мл, 0,5X). Даний розчин нагрівали до 60°C і при цій температурі до даного розчину додавали воду (500 мл, 5X). Після перемішування протягом 15 хвилин при 60°C одержану, подібну емульсії молочну суміш поступово охолоджували до кімнатної температури. Кристали потім фільтрували при кімнатній температурі і промивали сумішшю CH<sub>3</sub>CN/вода (1:2, 150 мл, 1,5X). Вологий осад на фільтрі (108 г, KF: 8,83 %) сушили у вакуумі при 45°C протягом 4 годин, одержуючи цільовий спирт (біла тверда речовина, 95 г, 94 % вихід, >99 % хімічна чистота, >99 % її, KF: 0,014 %). <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 2,19 (ушир. з., 3H), 5,23 (дд, 6,8 Гц, 7,2 Гц, 1H), 6,19 (д, 2,4 Гц, 1H), 7,29 (д, 2 Гц, 1H), 7,42 (дд, 2,0 Гц, 6,4 Гц, 1H), 7,59 (д, 2,4 Гц, 1H), 7,68 (д, 8,4 Гц, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>) δ 13,4, 67,2, 108,3, 121,7, 124,5, 127,4, 130,1, 131,9, 134,1, 136,4, 141,6, 152,3. РХ/МС: МН<sup>+</sup>=291.

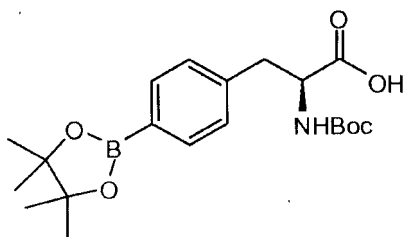
6.3. Одержання (S)-метил-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-(трифторметилсульфоніл-окси)-феніл)-пропаноату





Дану сполуку одержували відповідно до літературної методики (Shieh, et al., J. Org. Chem. 57:379-381 (1992)). До розчину Вос-Тур-OMe (Bachem, California, 100 г, 0,34 моль) і N-метилморфоліну (51 г, 1,5 еквів.) в дихлорметані (1000 мл) додавали трифлатний ангідрид (ангідрид трифторметансульфонової кислоти) (100 г, 1,05 еквів.) протягом 2 годин при температурі від -5 до -15°C. Одержаний червоний розчин перемішували при -10°C протягом 10 хвилин. Аналіз методом ВЕРХ показав повне зникнення початкової речовини. Реакцію гасили 10 %-ною лимонною кислотою (500 мл). Органічний шар промивали 10 %-ною лимонною кислотою (500 мл), а потім водою (500 мл). Одержаний блідо-рожевий розчин концентрували при зниженому тиску до об'єму 200 мл. Розчин розбавляли ацетонітрилом (600 мл) і додатково концентрували до одержання 200 г розчину. Цей розчин використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Згідно оцінці, проведений шляхом видалення розчинника із зразка насухо з одержанням низькоплавкої блідо-жовтої твердої речовини, вихід складав 98 %. РХ-МС (ESI):  $MH^+$ =428,0,  $MNH_4^+$ =445,0.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,16 (м, 4H), 4,95 (д,  $J=7,1$  Гц,  $^1H$ ), 4,53 (м,  $^1H$ ), 3,64 (с, 3H), 3,10 (дд,  $J_1=5,7$  Гц,  $J_2=13,8$  Гц,  $^1H$ ), 2,97 (дд,  $J_1=6,3$  Гц,  $J_2=13,6$  Гц,  $^1H$ ), 1,34 (с, 9H).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  172,3, 155,4, 149,0, 137,4, 131,5, 121,7, 119,1 (кв,  $J=321$  Гц), 80,54, 54,62, 52,7, 38,3, 28,6.  $^{19}F$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  -73,4.

6.4. Одержання (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл) феніл) пропанової кислоти

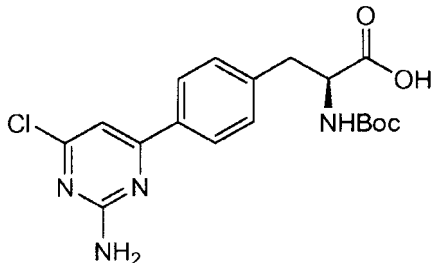


Дану сполуку одержували відповідно до літературної методики (Firooznia, et al., Tetrahedron Lett. 40:213-216 (1999)). Біс(пінаколато)дибор (90 г, 1,1 еквів.), ацетат калію (63 г, 2 еквів.), трициклогексинфосфін (2,3 г, 2,5 % моль) і ацетат паладію (0,72 г, 1 моль%) змішували в ацетонітрилі (950 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Додавали розчин (S)-метил-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-(трифторметилсульфоніокси)феніл)пропаноату (190 г, 0,32 моль) і одержану суміш нагрівали при 80°C протягом 1 години і охолоджували. Аналіз методом ВЕРХ показав, що початкова речовина витратила повністю. Реакційну суміш гасили водним розчином бікарбонату калію (57 г в 475 мл води), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш фільтрували через шар целюлози для видалення паладієвої черні. Зразок органічного шару концентрували і очищали колоночною хроматографією (градієнт: від 1:10 до 1:4 суміші етилацетат/гексан), одержуючи (S)-метил-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропаноат у вигляді прозорого масла. РХ-МС (ESI):  $MH^+$ =406,2,  $MNH_4^+$ =423,2,  $M_2H^+$ =811,5,  $M_2NH_4^+$ =428,5.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,76 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,15 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 4,96 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,60 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,13 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,36 (с, 12H).

Вищезгаданий органічний шар складного ефіру перемішували з водним розчином гідроксиду літію (23 г в 500 мл води) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. рН одержаній суспензії доводили приблизно до 10 з використанням 6н соляної кислоти і фільтрували. Осад на фільтрі промивали водою (200 мл). Ацетонітрil видалляли з фільтрату при зниженому тиску, одержуючи водну суспензію (950 мл, додатково додавали воду під час відгонки). Суспензію фільтрували через шар целюлози і промивали водою (200 мл). Фільтрат промивали MTBE (500 мл) і повторно розбавляли з використанням 700 мл MTBE. Суміш підкисляли до рН приблизно 4,5 з використанням 6н соляної кислоти. Органічний шар промивали водою (500 мл) і концентрували при зниженому тиску до одержання сполуки – кислоти у вигляді коричневого масла (206 г, 95 % вихід з розрахунку на оцінену методом ЯМР чистоту). Неочищений продукт може бути безпосередньо використаний на наступній стадії. Альтернативно, сполука може бути очищена

за допомогою перекристалізації або суміші MTBE/гептан, даючи білу тверду речовину, яка містить невелику кількість відповідної боронової кислоти. Мас-спектр (ESI):  $MH^+=392,2$ ,  $MNH_4^+=409,2$ ,  $M_2H^+=783,4$ ,  $M_2NH_4^+=800,4$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$  400 Мгц)  $\delta$  7,95 (ушир. с, 1H) 7,76 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,21 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 5,03 (д,  $J=7,8$  Гц  $^1H$ ), 4,62 (м, 1H), 3,18 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,35 (с, 12H).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  175,8, 155,7, 139,7, 135,4, 129,2, 84,2, 80,5, 54,5, 38,3, 28,7, 25,2.

6.5. Одержання (S)-3-(4-(2-аміно-6-хлорпіримідин-4-іл)феніл)-2-(трет-бутоксикарбоніл-аміно)пропанової кислоти



У 3-горлу круглодонну колбу місткістю 2 л, обладнану механічною мішалкою і контролером температури, додавали (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл)пропанову кислоту (30,3 г, 0,078 моль), 2-аміно-4,6-дихлорпіримідин (38,03 г, 3,0 еквів.), каталізатор POPd6 (0,605 г, 1,0 моль%, CombiPhos Catalysts, Inc., New Jersey) і етанол (728 мл). До вищезгаданої перемішуваної суспензії потім поступово додавали водний розчин бікарбонату калію (27,85 г, 3,5 еквів., в 173 мл  $H_2O$ ) так, щоб виділення газоподібного  $CO_2$  не було інтенсивним. Дану суміш нагрівали при  $75^\circ C$  протягом 6 годин, в даний момент часу аналіз методом ВЕРХ показав більше ніж 99 % конверсію початкової речовини. Етанол видаляли з суміші при зниженому тиску, одержуючи водну суспензію (~200 мл), додатково додавали  $H_2O$  (90 мл) і розчин концентрували до об'єму ~250 мл. До суспензії додавали воду (90 мл), потім суспензію фільтрували і промивали водою (60 мл x2). Фільтрат екстрагували етилацетатом (150 мл). Водний розчин обробляли Darco-G60 (6,0 г) при  $60^\circ C$  протягом 2 годин, фільтрували через циліт (Celpure 300, 10 г) і розбавляли ТГФ (240 мл) і толуолом (180 мл). До суміші поступово додавали 6N HCl при кімнатній температурі до досягнення рН 4,0. Органічний шар відділяли, промивали водою (180 мл) і додавали Darco-G60 (6,0 г): одержану суміш нагрівали при  $60^\circ C$  протягом 2 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через циліт (Celpure 300, 10 г). Осад на фільтрі промивали ТГФ (30 мл x2). Одержаний розчин концентрували у вакуумі до загального об'єму ~180 мл, в даний момент продукт випадав в осад з розчину. Суспензію потім охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і осад на фільтрі промивали толуолом (30 мл x2). Тверду речовину сушили при нагріванні у вакуумі при  $50^\circ C$  протягом ночі, одержуючи 24,0 г продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини, яка за даними  $^1H$  ЯМР містила ~8 ваг. % толуолу, з виходом 75 % (скоректований). За даними ВЕРХ продукт мав 91 % чистоту з домішкою 9,0 % дикислоти.

6.6. Альтернативний спосіб одержання (S)-3-(4-(2-аміно-6-хлорпіримідин-4-іл)феніл)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти з (S)-2-аміно-3-(4-боронофеніл)пропанової кислоти з використанням карбонату калію як основа.

(S)-2-Аміно-3-(4-боронофеніл)пропанову кислоту (Ryscor Science, Inc., Північна Кароліна, 1,0 г, 4,8 ммоль) і карбонат калію (1,32 г, 2 еквів.) змішували у водному етанолі (15 мл етанолу і 8 мл води). Ди-трет-бутилдикарбонат (1,25 г, 1,2 еквів.) додавали у вигляді однієї порції. Після перемішування протягом 30 хвилин при кімнатній температурі аналіз методом ВЕРХ показав повне зникнення початкової сполуки і утворення (S)-3-(4-боронофеніл)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти. Додавали 2-аміно-4,6-дихлорпіримідин (1,18 г, 1,5 еквів.) і дихлорід біс(трифенілфосфін)паладію(II) (34 міліграм, 1 моль%) як каталізатор і одержану суміш нагрівали при  $65-70^\circ C$  протягом 3 годин. Дані аналізу методом ВЕРХ показали повне зникнення проміжної сполуки, (S)-3-(4-боронофеніл)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти. Після концентрації і фільтрування за даними ВЕРХ аналізу одержаного водного розчину порівняно із стандартним розчином вказаної в заголовку сполуки одержано 1,26 г (67 % вихід).

6.7. Альтернативний спосіб одержання (S)-3-(4-(2-аміно-6-хлорпіримідин-4-іл)феніл)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти з (S)-2-аміно-3-(4-боронофеніл)пропанової кислоти з використанням суміші карбонату калію/бікарбонату калію як основи

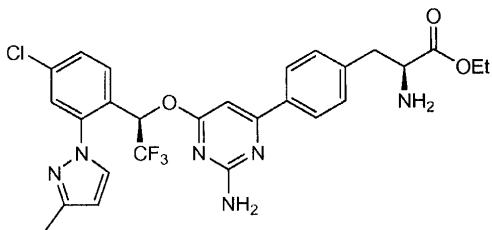
(S)-2-Аміно-3-(4-боронофеніл)пропанову кислоту (10 г, 48 ммоль) і бікарбонат калію (14,4 г, 3 еквів.) змішували у водному етанолі (250 мл етанолу і 50 мл води). Ди-трет-бутилдикарбонат

(12,5 г, 1,2 еквів.) додавали у вигляді однієї порції. За даними аналізу методом ВЕРХ реакція не завершилася після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали карбонат калію (6,6 г, 1,0 еквів.) і додаткову кількість ди-трет-бутилдикарбонату (3,1 г, 0,3 еквів.). Після перемішування протягом 2,5 годин при кімнатній температурі аналіз методом ВЕРХ показав

повне зникнення початкової сполуки і утворення (S)-3-(4-боронофеніл)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти. Додавали 2-аміно-4,6-дихлорпіримідин (11,8 г, 1,5 еквів.) і дихлорид біс(трифенілфосфін) паладію(II) (0,34 г, 1 моль%) як каталізатор і одержану суміш нагрівали при 75-80°C протягом 2 годин. Дані аналізу методом ВЕРХ показали повне зникнення проміжної сполуки (S)-3-(4-боронофеніл)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової

кислоти. Суміш концентрували при зниженому тиску і фільтрували. Фільтрат промивали етилацетатом (200 мл) і розбавляли сумішшю ТГФ/МТВЕ в співвідношенні 3:1 (120 мл). Дану суміш підкисляли до рН приблизно 2,4 з використанням 6н соляної кислоти. Органічний шар промивали насиченим розчином солі і концентрували при зниженому тиску. Залишок осаджували в ізопропанолі, фільтрували і сушили при 50°C у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (9,0 г, 48 % вихід). Чистота: 92,9 % за даними аналізу методом ВЕРХ. Концентрація маткового розчину дала додатково 2,2 г не зовсім білого порошку (12 % вихід). Чистота: 93,6 % за даними аналізу методом ВЕРХ.

6.8. Одержання (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату



У 3-горлу круглодонну колбу місткістю 500 мл, обладнану механічною мішалкою, контролером температури і зворотним холодильником, завантажували монохлорангідрид (S)-3-(4-(2-аміно-6-хлорпіримідин-4-іл)феніл)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти (20,0 г, 51 ммоль), (R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетанол (>99 % її, 16,3 г, 56 ммоль, 1,1 еквів.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24,9 г, 76 ммоль, 1,5 еквів.) і безводний 1,4-діоксан (150 мл, 7,5X, KF=0,003 %). Суміш перемішували в атмосфері азоту і температуру підвищували до 100°C при хорошому перемішуванні. Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 1 години і додатково додавали Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (33,2 г, 102 ммоль, 2,0 еквів.). Реакційну суміш потім перемішували протягом 18 годин при 100°C. Гетерогенну реакційну суміш охолоджували до 90°C і при хорошому перемішуванні додавали воду (150 мл, 7,5X). Суміш охолоджували до кімнатної температури. До двофазного розчину додавали ди-трет-бутилдикарбонат (1,11 г, 5,1 ммоль, 0,1 еквів.) при кімнатній температурі і перемішували протягом 2 годин при тій же температурі. Додавали толуол (100 мл, 5X), одержану суміш перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі, і фази розділяли. До органічного шару додавали воду (100 мл, 5X) і одержану суміш перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі, і фази розділяли. Водний шар (рН=10,5) потім підкисляли до рН 7-6 з використанням 6н HCl при кімнатній температурі. До даної суміші додавали EtOAc (100 мл, 5X) і проводили подальше підкисляюче до рН 4 з використанням 6н HCl при кімнатній температурі при хорошому перемішуванні. Після відділення органічного шару водний шар екстрагували EtOAc (100 мл, 5X). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі (100 мл, 5X). EtOAc-шар потім концентрували у вакуумі до загального об'єму приблизно 40 мл (2X). Додавали EtOH (100 мл, 5X) і концентрували до одержання розчину об'ємом 2X. Послідовність додавання EtOH (150 мл, 7,5X) -концентрування повторювали, одержуючи розчин об'ємом 2X (S)-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти, який використовували безпосередньо на наступній хімічній стадії. Аналіз в розчині показав, що вихід складав приблизно 75 % з розрахунку на (S)-3-(4-(2-аміно-6-хлорпіримідин-4-іл)феніл)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанову кислоту, припускаючи, що чистота сполуки складала 100 %. Аналітично чисту Вос-кислоту одержували за допомогою колоночної хроматографії і охарактеризовували. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 1,30 (с, 9H), 2,34 (с, 3H), 2,86 (дд, 1H), 3,07 (дд, 1H), 4,14 (м, 1H), 6,45 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 7,29 (дд, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,61 (дд, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,99 (д, 2H), 8,21 (д, 1H), 12,5-12,8 (ушир., с., 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 13,99, 13,89, 22,05, 27,78, 28,08, 28,32, 31,21, 36,22, 54,83, 67,41, 67,73, 78,03, 91,15, 107,69, 124,99, 125,18, 126,59, 128,12, 129,30, 130,23, 132,69, 134,65, 135,08,

140,73, 140,89, 150,41, 155,39, 162,76, 166,17, 168,22, 173,40. Елементний аналіз. Обчислено для  $C_{30}H_{30}ClF_3N_6O_5$ : С, 55,69; Н, 4,67; N, 12,99. Знайдено: С, 55,65; Н, 4,56; N, 12,74.

Вищезгадані 2X розчинів розбавляли EtOH (60 мл, 3X) і  $CH_3CN$  (100 мл, 5X) при кімнатній температурі. До даного розчину ( $KF=0,034\%$ ) додавали TBUT (97 % чистота, Fluka, 19,7 г, 61 ммоль, 1,2 еквів.) і N-метилморфолін (6,17 мл, 56 ммоль, 1,1 еквів.) в атмосфері азоту. Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. ВЕРХ показала, що Вос-кислота кількісно перетворена в складний Вос-ефір (S)-етил-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропаноату. Реакційну суміш концентрували приблизно до об'єму 2X при зниженому тиску (температура бані 40°C, 100 мбар) і розбавляли EtOAc (100 мл, 5X) і водою (100 мл, 5X). Органічний шар промивали насиченим водним розчином  $KHCO_3$  (pH~8,5) (2 × 100 мл, 5X) і насиченим розчином солі (50 мл, 2,5X). Цей червоний органічний шар потім обробляли активованим вугіллям (Darco G-60, 8 г, 0,4X) при 50°C протягом 1,5 годин і фільтрували через 1/4 дюймовий шар Celpure P65 (USP-NF, фармацевтична якість, Sigma), і осад на фільтрі промивали  $CH_3CN$  (100 мл, 5X). Одержаний фільтрат жовтого кольору концентрували до одержання розчину об'ємом 2X. Додавали  $CH_3CN$  (100 мл, 5X) і розчин концентрували до одержання розчину об'ємом 2X. Послідовність операцій додавання  $CH_3CN$ -концентрування повторювали, одержуючи розчин складного Вос-ефіру в  $CH_3CN$  об'ємом 2X, який безпосередньо використовували на наступній стадії. Аналітично чистий складний Вос-ефір одержували за допомогою колоночної хроматографії і охарактеризовували:  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  1,11 (т, J=7,06 Гц, 3H), 1,31 (с, 9H), 2,34 (с, 3H), 2,85-3,08 (м, 2H), 4,1-4,2 (м, 1H), 6,45 (д, J=2,29 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 7,25-7,41 (м, 3H), 7,66 (дд, J=8,58, 2,10 Гц, 1H) 7,71 (д, J=2,1 Гц, 1H) 7,80 (д, J=8,58 Гц, 1H), 8,0 (д, J=8,39 Гц, 2H), 8,21 (д, J=2,29 Гц, 1H),  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  13,2, 14,0, 22,1, 24,7, 27,7, 28,0, 28,3, 28,4, 31,2, 33,9, 34,1, 36,2, 36,6, 55,0, 56,3, 60,4, 67,1, 67,4, 67,7, 68,0, 78,2, 78,5, 91,1, 107,7, 122,1, 125,0, 125,2, 126,6, 127,7, 128,1, 129,3, 130,2, 132,7, 134,7, 135,1, 140,4, 140,7, 150,4, 154,2, 155,3, 162,8, 166,1, 168,2, 171,9. Елементний аналіз, обчислено для  $C_{32}H_{34}ClF_3N_6O_5$ : С, 56,93; Н, 5,08; N, 12,45. Знайдено: С, 57,20; Н, 4,86; N, 12,21.

Вищезгаданий розчин об'ємом 2X розбавляли додатково  $CH_3CN$  (160 мл, 8X) при кімнатній температурі. До даного розчину ( $KF=0,005\%$ ) додавали метансульфонову кислоту (18,4 мл, 255 ммоль) при кімнатній температурі і перемішували при 45°C протягом 1 години, у цей момент часу аналіз методом ВЕРХ показав, що реакція видалення Вос-групи завершилася. Реакційну суміш концентрували до об'єму 2X, охолоджували до 0-5°C, розбавляли охолодженою льодом водою (100 мл, 5X), і цей водний розчин промивали двічі холодним ізопропілацетатом (IPAc, 100 мл, 5X і 50 мл, 2,5X). Водний шар потім підлужували до pH=6 з використанням 20 %-ного водного розчину  $Na_2CO_3$  при 5°C при перемішуванні. До цієї суміші додавали IPAc (100 мл, 5X) і проводили додаткове підлужовування до pH 8,5 з використанням 20 %-ного водного розчину  $Na_2CO_3$  при кімнатній температурі при хорошому перемішуванні. Після відділення органічного шару водний шар екстрагували IPAc (50 мл, 2,5X). Об'єднані каламутні органічні шари концентрували до одержання розчину об'ємом 2X. Додавали IPAc (100 мл, 5X) і суміш концентрували до одержання розчину об'ємом 2X, який містив неорганічні солі. Суміш фільтрували, тверді речовини промивали IPAc (100 мл, 5X) і фільтрат концентрували до одержання розчину об'ємом 2X. За даними ВЕРХ аналізу даного прозорого розчину в IPAc одержано 20,8 г вказані в заголовку сполуки (36 ммоль, >99 % за даними ВЕРХ, 71 % вихід для розчину). Аналітично чисту вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою колоночної хроматографії і охарактеризовували:  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  1,15 (т, J=7,07 Гц, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 3,63 (т, J=6,82 Гц, 1H), 4,07(кв, J=7,07, 14,5 Гц, 2H), 6,50(д, J=2,27 Гц, 2H), 6,87 (с, 1H), 7,33 (м, 3H), 7,65 (дд, J=8,59, 2,27 Гц,  $^1H$ ), 7,71 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,81(д, J=8,59 Гц,  $^1H$ ), 8,01 (д, J=8,08 Гц, 2H), 8,26 (д, J=2,27 Гц,  $^1H$ ).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  13,4, 13,9, 18,5, 21,0, 21,5, 25,4, 55,6, 56,0, 59,9, 66,9, 67,1, 67,4, 67,7, 68,0, 91,1, 107,7, 122,1, 124,9, 125,0, 125,2, 126,5, 127,7, 128,1, 129,4, 130,2, 132,7, 134,6, 135,1, 140,7, 140,9, 150,4, 162,8, 166,2, 168,2, 174,8. Елементний аналіз, обчислено для  $C_{27}H_{26}ClF_3N_6O_3$ : С, 56,40; Н, 4,56; N, 14,62. Знайдено: С, 56,51; Н, 4,52; N, 14,51.

6.9. Одержання гіпурату (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату

Розчин в IPAc об'ємом 2X (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату додавали до подрібненої суспензії гіпурової кислоти (6,49 г, 36 моль, 1,0 еквів.) в IPAc (208 мл, 10X) і EtOH (42 мл, 2X) при 60°C. Прозорий жовтий розчин потім охолоджували до 50°C, у цей момент додавали приманку для кристалізації і перемішували протягом 1 години при тій же температурі. Потім суспензію поступово охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом 14

годин при кімнатній температурі. Тверді речовини фільтрували, промивали охолодженим на льоду IPAс (0-5°C, 42 мл, 2X) і сушили у вакуумі при 50°C протягом ночі, одержуючи білу тверду речовину (19,0 г, 69 % вихід). Т.пл.: 145°C (температура початку плавлення за даними ДСК).

6.10. Одержання кристалічного (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату у вигляді вільної основи

Загальну кількість в 35,79 г гіпуратної солі суспендували в 350 мл метил-трет-бутилового ефіру. рН даної перемішуваної суспензії доводили до рН 9,6 шляхом додавання 125 мл 10 % ваг./об. водного розчину карбонату натрію. Через 1,5 години верхню органічну фазу відбирали і промивали 100 мл насиченого розчину солі. Концентрація органічного шару давала 28,47 г білого оранжево-жовтого склоподібного масла, яке кристалізувалося при стоянні протягом вихідних днів. Тверді речовини перетворювали на крихти і розтирали з 400 мл гептану приблизно при 45°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища суспендування кристали виділяли фільтруванням, промивали гептаном і сушили у вакуумі приблизно при 40°C, одержуючи 25,49 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді кристалічного білого порошку. Т.пл.: 104°C (температура початку плавлення за даними ДСК).

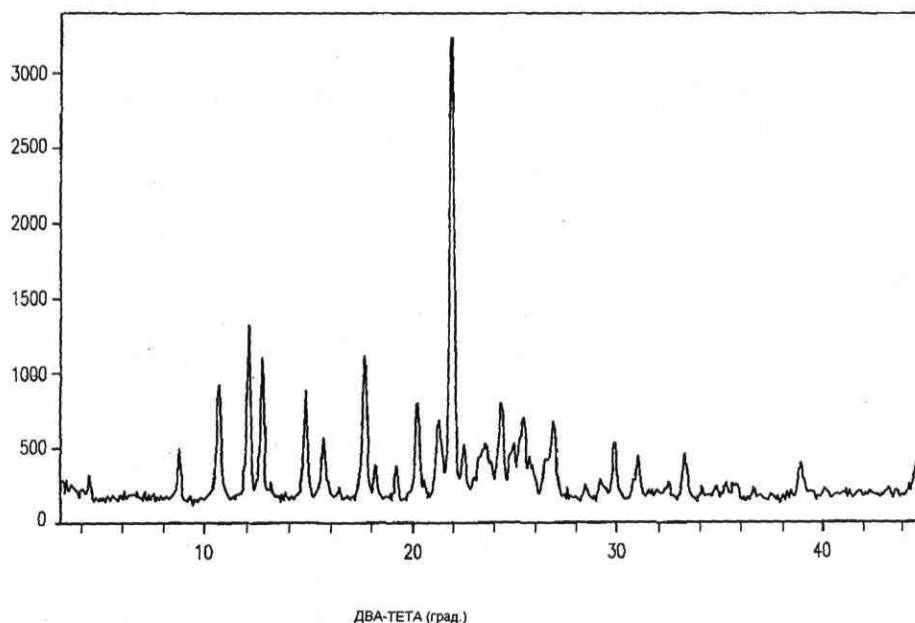
6.11. Одержання кристалічного сукцинату (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату (S)-Етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноат (80,2 міліграм) суспендували в 0,2 мл ТГФ. До цього розчину додавали розчин бурштинової кислоти в ТГФ (16,4 міліграм в 0,372 мл розчини, 1 еквів.) при перемішуванні на магнітній мішалці. Додавали по краплях гептан (1,8 мл) і суспензію суспензію перемішували протягом 1,5 годин. Додатково додавали гептан (1 мл) і суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі (19,5 годин). Білу тверду речовину виділяли центрифугуванням на фільтрі (15000 об./хв., 5 хвилин, 0,22 мкм PVDF мембрана).

Всі процитовані вище посилання (наприклад, патенти і патентні заявки) включені в даний опис шляхом посилання у всій своїй повноті.

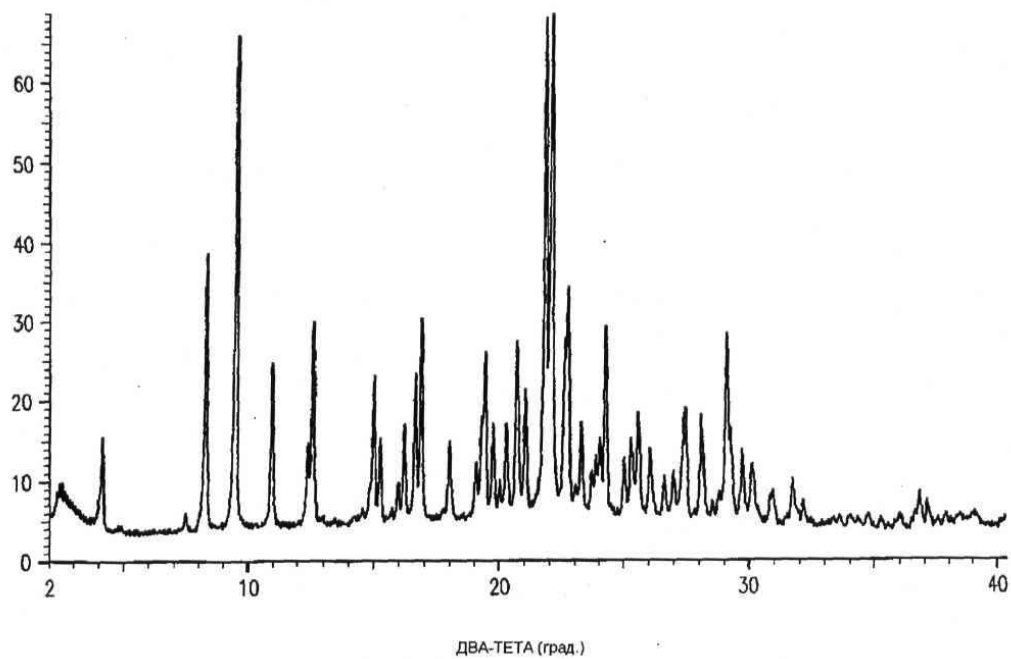
#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кристалічний (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноат або його фармацевтично прийнятна сіль.
2. Сполука, яка являє собою кристалічний (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноат.
3. Сполука за п. 2, яка має температуру плавлення, що становить приблизно 104 °C.
4. Сполука за п. 2, яка має рентгенівську порошкову дифрактограму, що має піки при одному або декількох зі значень близько 10,7, 12,2, 12,8, 17,7 і/або 22,0 градусів 2θ.
5. Сполука за п. 2, яка має рентгенівську порошкову дифрактограму по суті таку, як показано на фіг. 1.
6. Кристалічна сіль (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату.
7. Кристалічна сіль за п. 6, яка являє собою сіль гіпурової кислоти.
8. Кристалічна сіль за п. 7, яка має температуру плавлення, що становить приблизно 145 °C.
9. Кристалічна сіль за п. 7, яка має рентгенівську порошкову дифрактограму, що містить піки при одному або декількох зі значень близько 8,2, 9,5, 12,6, 16,9, 21,8, 22,0, 22,7, 24,3 і/або 29,1 градусів 2θ.
10. Кристалічна сіль за п. 7, яка має рентгенівську порошкову дифрактограму по суті таку, як показано на фіг. 2.
11. Кристалічна сіль за п. 7, яка має спектр комбінаційного розсіювання по суті такий, як показано на фіг. 3.
12. Кристалічна сіль за п. 6, яка являє собою сіль бурштинової кислоти.
13. Кристалічна сіль за п. 12, яка має рентгенівську порошкову дифрактограму, що містить піки при одному або декількох зі значень близько 7,7, 11,5, 11,7, 15,7, 17,9, 21,1 і/або 23,2 градусів 2θ.
14. Кристалічна сіль за п. 12, яка має рентгенівську порошкову дифрактограму по суті таку, як показано на фіг. 4.
15. Фармацевтична дозована форма, яка містить кристалічний (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноат і фармацевтично прийнятний носій.

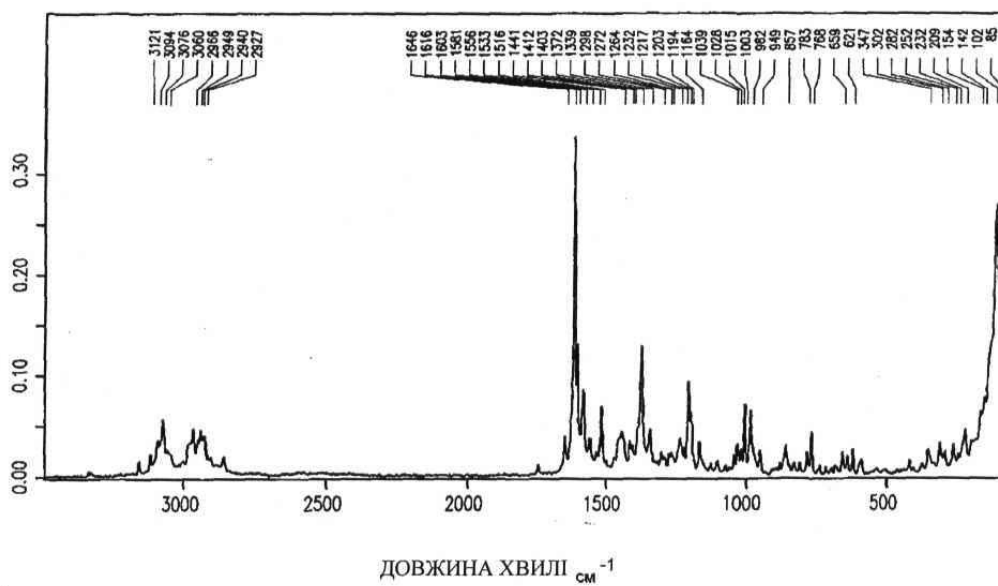
16. Фармацевтична дозована форма, яка містить кристалічну сіль (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату і фармацевтично прийнятний носій.
17. Фармацевтична дозована форма за п. 16, де сіль являє собою сіль гіпурової кислоти (гіпурат).
18. Фармацевтична дозована форма за п. 16, де сіль являє собою сіль бурштинової кислоти (сукцинат).
19. Спосіб лікування, профілактики або регулювання захворювання або порушення, опосередкованого периферичним серотоніном, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, профілактики або регулювання, терапевтично або профілактично ефективної кількості кристалічного (S)-етил-2-аміно-3-(4-(2-аміно-6-((R)-1-(4-хлор-2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)феніл)пропаноату або його фармацевтично прийнятної солі.
20. Спосіб за п. 19, де захворювання або порушення являє собою карциноїдний синдром.
21. Спосіб за п. 19, де захворювання або порушення являє собою захворювання або порушення шлунково-кишкового тракту.
22. Спосіб за п. 21, де захворювання або порушення являє собою синдром подразненої товстої кишки (слизовий коліт).



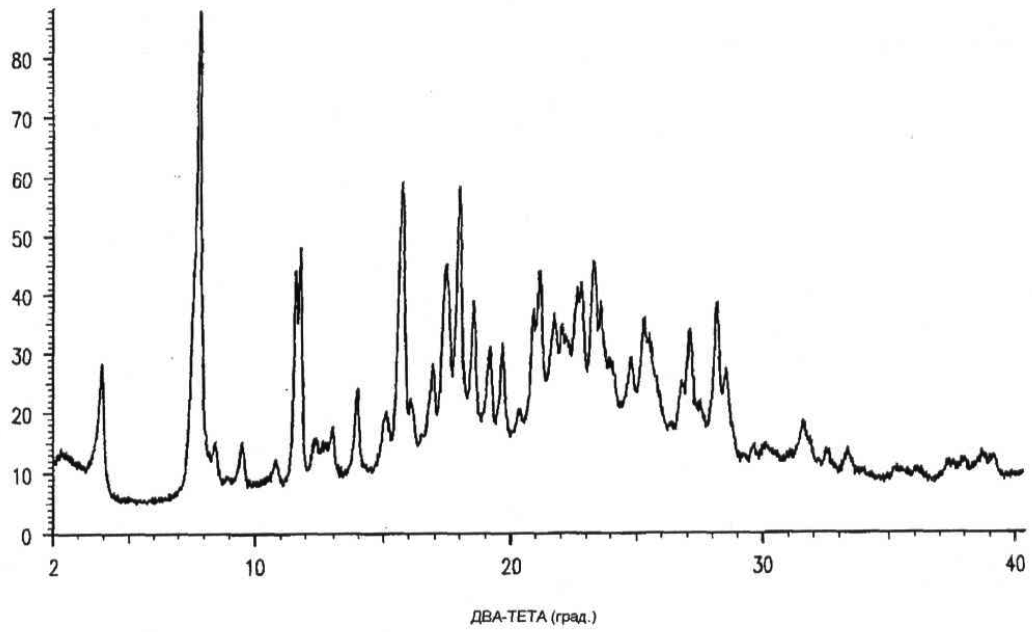
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601