

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2018137882, 27.01.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
28.01.2013 KR 10-2013-0009282(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2015129994 21.07.2015

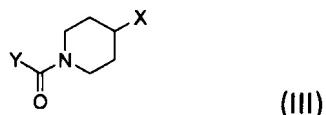
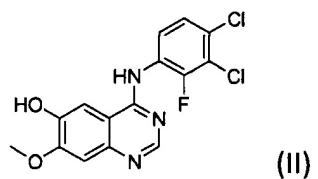
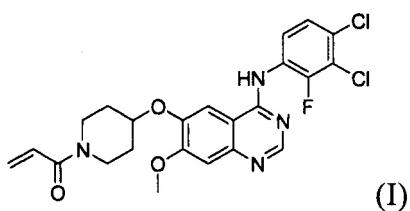
(43) Дата публикации заявки: 21.03.2019 Бюл. № 09

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125(71) Заявитель(и):
ХАНМИ ФАРМ. КО., ЛТД. (KR)(72) Автор(ы):
ПАН Кык Чан (KR),
ЧОН Чэ Хёк (KR),
МУН Юн Хо (KR)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 1-(4-(4-(3,4-ДИХЛОР-2-ФТОРФЕНИЛАМИНО)-7-МЕТОКСИХИАЗОЛИН-6-ИЛОКСИ)ПИПЕРИДИН-1-ИЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНА

(57) Формула изобретения

1. Способ получения соединения формулы (I), включающий этап осуществления взаимодействия соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в инертном полярном протонном растворителе в присутствии основания при температуре в диапазоне от 60°C до 100°C:



где X представляет собой тозилокси (OT), мезилокси (OM), трифторметансульфонат, фторсульфонат или галоген; и Y представляет собой этенил или галогенэтил.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что температура, при которой осуществляют взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III), находится в диапазоне от 70°C до 90°C.

RU 2018 137 882 A

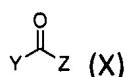
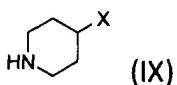
RU 2018 137 882 A

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что температура, при которой осуществляют взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III), находится в диапазоне от 70°C до 80°C.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что инертный полярный растворитель выбран из группы, состоящей из N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, N-метилпирролидин-2-она, диметилсульфоксида и их смеси.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что основание представляет собой карбонат щелочного металла, выбранный из группы, состоящей из бикарбоната натрия, карбоната калия, карбоната цезия и их смеси.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы (III) получают путем осуществления взаимодействия соединения формулы (IX) или его соли с соединением формулы (X) в присутствии основания или амидного связывающего агента:



где X и Y являются такими, как определено в п. 1; и Z представляет собой галоген или гидроксил.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что основание применяют в количестве от 3 до 5 моль эквивалентов в расчете на 1 моль эквивалент соединения формулы (IX) или его соли.

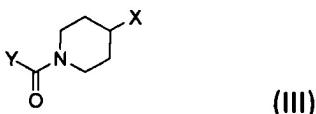
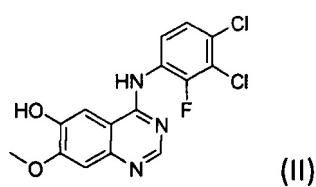
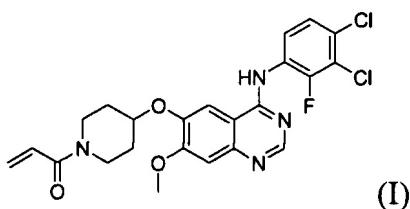
8. Способ по п. 6, отличающийся тем, что амидный связывающий агент применяют в количестве от 3 до 5 моль эквивалентов в расчете на 1 моль эквивалент соединения формулы (IX) или его соли.

9. Способ по п. 6, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы (IX) или его соли с соединением формулы (X) осуществляли при температуре в диапазоне от примерно - 30°C до примерно 30°C.

10. Способ по п. 6, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы (IX) или его соли с соединением формулы (X) осуществляли при комнатной температуре.

11. Способ получения гидрохлоридной соли соединения формулы (I), включающий:

(а) осуществление взаимодействия соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в инертном полярном протонном растворителе в присутствии основания:



где X представляет собой тозилокси (OT), мезилокси (OM), трифторметансульфонат, фторсульфонат или галоген; и Y представляет собой этенил или галогенэтил; и

(б) осуществление взаимодействия соединения формулы (I) с соляной кислотой в

органическом растворителе.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что органический растворитель выбран из группы, состоящей из метанола, этанола, пропанола, изопропанола, бутанола, этилацетата, ацетона, тетрагидрофурана, ацетонитрила, 1,4-диоксана и их смеси.

13. Способ по п. 11, отличающийся тем, что стадию (b) осуществляют при температуре в диапазоне от примерно 0°C до примерно 60°C.

14. Способ по п. 11, отличающийся тем, что стадию (b) осуществляют при температуре примерно 25°C.

15. Способ по п. 11, отличающийся тем, что инертный полярный растворитель выбран из группы, состоящей из N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, N-метилпирролидин-2-она, диметилсульфоксида и их смеси.

16. Способ по п. 11, отличающийся тем, что основание представляет собой карбонат щелочного металла, выбранный из группы, состоящей из бикарбоната натрия, карбонат калия, карбоната цезия и их смеси.