

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090174 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.22

(51) Int. Cl. C07D 295/205 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.06.29

(54) СИНТЕЗ ОМЕКАМТИВА МЕКАРБИЛА

(31) 62/527,174; 62/664,363

(32) 2017.06.30; 2018.04.30

(33) US

(86) PCT/US2018/040176

(87) WO 2019/006231 2019.01.03

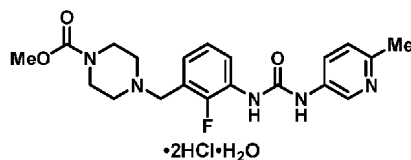
(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Кейлл Себастьян, Куосдорф Кайл,
Русен Филипп, Ши Сяньцин,
Косби Эндрю, Ван Фан, У Цзифань,
Ниргунда Архана, Цюань Бин Петер,
Гуань Ляньсю (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предусмотрен синтез гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила и различных промежуточных соединений.



202090174

A1

A1

202090174

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420–559898EA/022

СИНТЕЗ ОМЕКАМТИВА МЕКАРБИЛА

Область изобретения

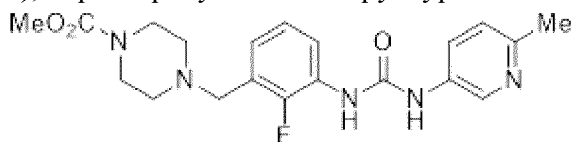
[0001] Предусмотрены способы получения омекамтива мекарбила и новых промежуточных соединений омекамтива мекарбила и способы синтеза промежуточных соединений.

Предпосылки к созданию изобретения

[0002] Сердечный саркомер является основной единицей мышечного сокращения в сердце. Сердечный саркомер представляет собой высокоупорядоченную структуру цитоскелета, состоящую из миозина, актина сердечной мышцы и набора регуляторных белков. Обнаружение и разработка низкомолекулярных активаторов миозина сердечной мышцы будет приводить к перспективным средствам лечения острой и хронической сердечной недостаточности, дилатационной кардиомиопатии (DCM) и состояний, связанных с систолической дисфункцией левого и/или правого желудочка или систолическим резервом. Миозин сердечной мышцы представляет собой двигательный белок цитоскелета в клетке сердечной мышцы. Он непосредственно отвечает за превращение химической энергии в механическую силу, обуславливающую сокращение сердечной мышцы.

[0003] Существующие средства с положительным инотропным действием, такие как агонисты бета–адренорецепторов или ингибиторы активности фосфодиэстеразы, повышают концентрацию внутриклеточного кальция, повышая тем самым сократительную способность саркомера сердца. Однако повышение уровней кальция обеспечивает повышение скорости сокращения сердечной мышцы и сокращение времени систолического выброса, что было связано с потенциально опасными для жизни побочными эффектами. Напротив, активаторы миозина сердечной мышцы работают посредством механизма, который обеспечивает непосредственную стимуляцию активности двигательного белка миозина сердечной мышцы без увеличения внутриклеточной концентрации кальция. Они ускоряют лимитирующую скорость стадию ферментативного цикла миозина и сдвигают его в пользу производящего силу состояния. Вместо повышения скорости сокращения сердца этот механизм увеличивает время систолического выброса, что приводит к повышению сократительной способности сердечной мышцы и минутного объема сердца потенциально более эффективным в отношении кислорода способом.

[0004] В патенте США №7507735, включенном в данный документ посредством ссылки, раскрыт род соединений, включающий омекамтива мекарбил (AMG 423, СК–1827452), характеризующийся структурой:



[0005] Омекамтива мекарбил является первым в своем классе прямым активатором миокина сердечной мышцы, двигательного белка, который вызывает сокращение сердца. Его оценивают как потенциальное средство лечения сердечной недостаточности как в виде внутривенных, так и пероральных составов с целью установления нового спектра средств для ухода за пациентами как в условиях больницы, так и в амбулаторных условиях.

[0006] Существует постоянная потребность в промышленном способе изготовления омекамтива мекарбила, который решает вопросы, специфические в отношении изготовления API, включая требования к надлежащей производственной практике (GMP) и одобрение контролирующими органами (например, Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США и ЕМА).

Краткое описание изобретения

[0007] В данном документе предусмотрена фосфатная соль пиперазинметилкарбоксилата (РМЕС), например, соль, представляющая собой гидрат фосфата РМЕС. РМЕС альтернативно называют метилпиперазин-1-карбоксилатом.

[0008] Также в данном документе предусмотрены способы синтеза фосфатной соли РМЕС, включающие а) смешивание пиперазина и метилхлорформиата с образованием РМЕС; (b) смешивание РМЕС и 0,5 молярного эквивалента фосфорной кислоты с образованием фосфата РМЕС и (с) необязательно отфильтровывание фосфата РМЕС из смеси со стадии (b). В некоторых случаях стадию (a) проводят в водном растворе, что обеспечивает получение гидрата фосфата РМЕС при соотношении РМЕС и воды приблизительно 2:1. В различных случаях стадию (a) проводят при температуре от 20 до 55°C в течение 1–12 часов. В некоторых случаях РМЕС, образованный на стадии (a), выделяют в виде раствора в метиленхлориде, дихлорэтано, 2-метилтетрагидрофуране или их смеси. Более конкретно, выделение можно проводить путем (i) промывания полученного РМЕС со стадии (a) с помощью органического растворителя; (ii) регулировки значения pH до 8–14 с помощью добавления основания с образованием основного водного раствора и (iii) экстрагирования РМЕС из основного водного раствора со стадии (ii) с помощью метиленхлорида, дихлорэтана, 2-метилтетрагидрофурана или их смеси.

[0009] Также в данном документе предусмотрены способы синтеза метил-4-(2-фтор-3-нитробензил)пиперазин-1-карбоксилата (РIPN), включающие (a) смешивание 2-фтор-3-нитротолуола, бромата натрия и бисульфита натрия в изопропилацетате и воде с образованием 1-(бромметил)-2-фтор-3-нитробензола (FNB); (b) необязательно промывание FNB водным раствором тиосульфата натрия, водным раствором хлорида натрия или и тем и другим; и (с) смешивание FNB, основания, представляющего собой триалкиламин, и фосфата пиперазинметилкарбоксилата ("РМЕС"), например, гидрата фосфата РМЕС, с образованием РIPN. В некоторых случаях FNB промывают с помощью водного раствора тиосульфата натрия и водного раствора хлорида натрия. Альтернативно, РIPN можно получать путем (a) смешивания 2-фтор-3-нитротолуола, бензоилпероксида,

N-бромсукцинимид и уксусной кислоты при температуре 70–95°C с образованием 1-(бромметил)-2-фтор-3-нитробензола (FNB); (b) необязательно экстрагирования FNB с помощью толуола, промывания FNB с помощью водного основного раствора или и того и другого; (c) смешивания FNB, основания, представляющего собой триалкиламин, и фосфата пиперазинметилкарбоксилата ("РМЕС"), например, гидрата фосфата РМЕС, с образованием РІРN. В некоторых случаях FNB экстрагируют с помощью толуола и промывают с помощью водного раствора гидроксида натрия. В любом способе получения РІРN РІРN может образовываться в виде гидрохлоридной соли. В любом способе получения РІРN фосфат РМЕС, например, гидрат фосфата РМЕС, можно получать, как раскрыто в данном документе. В любом способе получения РІРN основание, представляющее собой триалкиламин, предусматривает диизопропилэтиламин или триэтиламин. В любом способе получения РІРN перед смешиванием FNB, основания, представляющего собой триалкиламин, и РМЕС способ может также включать добавление диэтилфосфита и триалкиламина и смешивание полученной смеси при температуре 30–65°C.

[0010] Также в данном документе предусмотрены способы синтеза фенил-(6-метилпиридин-3-ил)карбамата (РСАR), включающие смешивание 5-амино-2-метилпиридина (АРУR) и фенилхлорформиата в ацетонитриле с образованием РСАR, где смешивание проводят в отсутствие N-метилпирролидинона (NMP). В некоторых случаях смешивание проводят при температуре 15–30°C в течение 1–15 часов. В различных случаях РСАR образуется в виде гидрохлоридной соли. В некоторых случаях способ может также включать получение АРУR с помощью способа, включающего: (i) осуществление гидрирования 2-метил-5-нитропиридина (NPUYR) в присутствии палладиевого катализатора с образованием неочищенного АРУR и (ii) кристаллизацию АРУR из неочищенного АРУR в изопропилацетате и гептане. В различных случаях способ может также включать перед стадией (i) промывание NPUYR в изопропилацетате с помощью водного раствора гидроксида натрия с последующим смешиванием промытого NPUYR в изопропилацетате с активированным углем. В некоторых случаях способ может также включать перед смешиванием АРУR и фенилхлорформиата очистку АРУR с помощью способа, включающего: (i) промывание раствора неочищенного АРУR в изопропилацетате, где неочищенный АРУR содержит не более 10 вес. % гидрохлорида АРУR, с помощью водного раствора гидроксида натрия и смешивание промытого АРУR с активированным углем с образованием после фильтрации раствора АРУR; и (ii) кристаллизацию АРУR из раствора АРУR со стадии (i) из изопропилацетата и гептана. В различных случаях способ может также включать кристаллизацию РСАR.

[0011] В данном документе также предусмотрены способы синтеза метил-4-(3-амино-2-фторбензил)пиперазин-1-карбоксилата (РІРА), включающие (a) смешивание метил-4-(2-фтор-3-нитробензил)пиперазин-1-карбоксилата (РІРN), водного раствора неограниченного основания и толуола с образованием раствора свободного основания РІРN; (b) осуществление гидрирования раствора свободного основания РІРN в

присутствии палладиевого катализатора в смеси толуола и спиртового растворителя с образованием неочищенного РІРА, где спирт предусматривает этанол или изопропанол; и (с) кристаллизацию РІРА из неочищенного РІРА в гептане и толуоле. В различных случаях неорганическое основание предусматривает гидроксид натрия.

[0012] В данном документе также предусмотрены способы получения гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила, включающие (а) смешивание метил-4-(3-амино-2-фторбензил)пиперазин-1-карбоксилата (РІРА), фенил-(6-метилпиридин-3-ил)карбамата (РСАР) и триалкиламина в ацетонитриле и тетрагидрофуране с образованием раствора неочищенного омекамтива мекарбила; (b) выделение свободного основания омекамтива мекарбила из раствора неочищенного омекамтива мекарбила и (с) смешивание выделенного свободного основания омекамтива мекарбила с 2-3 молярными эквивалентами соляной кислоты в изопропаноле и воде с образованием гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила. В различных случаях триалкиламин предусматривает диизопропилэтиламин или триэтиламин. В некоторых случаях выделение на стадии (b) включает кристаллизацию свободного основания омекамтива мекарбила путем добавления воды в раствор неочищенного омекамтива мекарбила со стадии (а) и отфильтровывание кристаллизованного свободного основания омекамтива мекарбила. В различных случаях способ может также включать кристаллизацию гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила из изопропанола и воды. В некоторых случаях РСАР получают с помощью способа, раскрытого в данном документе.

[0013] В данном документе также предусмотрены способы получения гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила, включающие (а) смешивание метил-4-(3-амино-2-фторбензил)пиперазин-1-карбоксилата (РІРА), трифосгена и триалкиламина в ацетонитриле и тетрагидрофуране с образованием изоцианата РІРА; (b) смешивание изоцианата РІРА и 5-амино-2-метилпиридина (APYR) с образованием свободного основания омекамтива мекарбила; (с) смешивание свободного основания омекамтива мекарбила с 2-3 молярными эквивалентами соляной кислоты в изопропаноле и воде с образованием гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила. В некоторых случаях стадию (а) проводят посредством непрерывного изготовления, включающего смешивание первого раствора, содержащего РІРА и триалкиламин в ацетонитриле, и второго раствора, содержащего трифосген в тетрагидрофуране, с применением чипа для микроперемешивания и реакционного контура с образованием изоцианата РІРА. В различных случаях стадию (b) проводят посредством непрерывного изготовления, включающего смешивание раствора, содержащего изоцианат РІРА, и раствора, содержащего APYR, с применением Y-образной мешалки и реакционного контура. В некоторых случаях APYR получают посредством способа, описанного в данном документе. В некоторых случаях РІРА получают посредством способа, описанного в данном документе.

Краткое описание фигур

[0014] На фигуре 1 показан изотермический график динамической сорбции пара

(DVS) для трех солевых форм метилпиперазин-1-карбоксилата (РМЕС), солевой формы, представляющей собой гидрат фосфата, солевой формы, представляющей собой полусульфат, и солевой формы, представляющей собой ацетат. Начало увеличения веса при DVS для каждой соли измеряли как указано, при 35% относительной влажности (RH) для полусульфата; 50% RH для ацетата и 65% RH для гидрата фосфата. Гидрат фосфата называется фосфатом или полуфосфатом, а полусульфат называется сульфатом или полусульфатом на фигуре.

[0015] На фигуре 2 показан спектр дифференциальной сканирующей калориметрии гидрата фосфата РМЕС.

[0016] На фигуре 3 показана порошковая рентгенограмма для гидрата фосфата РМЕС (квадрат) и суспензии РМЕС (круг).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

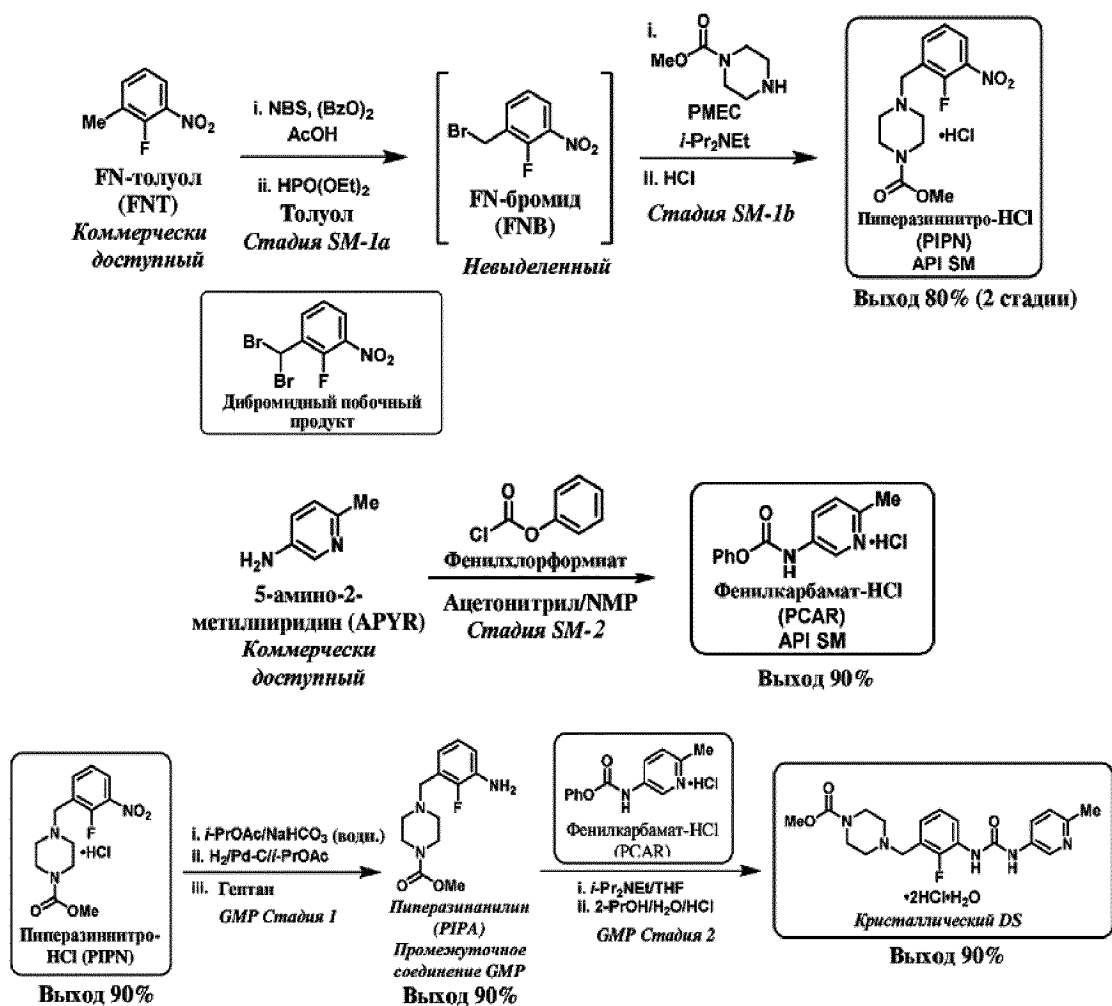
[0017] Гидрат дигидрохлорида омекамтива мекарбила используют в пероральном составе для лечения сердечной недостаточности. Конкретные условия включают без ограничения острую (или декомпенсированную) застойную сердечную недостаточность и хроническую застойную сердечную недостаточность; в частности, заболевания, связанные с систолической дисфункцией сердца.

[0018] Предыдущий способ изготовления гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила раскрыт в WO 2014/152270. Технологическая последовательность GMP, раскрытая в данном документе, отличается от предыдущей последовательности синтеза рядом моментов. Последовательность GMP увеличена с двух до шести стадий. Эта более длинная последовательность GMP обеспечивает альтернативные последовательности получения, которые включают отсутствие растворителей во время получения, которые сложно удалять (например, N-метилпирролидон, NMP), исключение использования кристаллизации выпариванием и выделение промежуточных веществ для исключения сложных замен растворителей.

[0019] Предыдущий способ изготовления гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила изображен на схеме 1 и подробно обсуждается в WO 2014/152270. Этот способ включает отличное от GMP получение исходных материалов для регуляторных API, пиперазиннитро-HCl (PIP_N) и фенилкарбамата-HCl (PCAR), из коммерчески доступных сырьевых материалов FN-толуола (FNT) и 5-амино-2-метилпиридина (APYR) соответственно. Выделенное промежуточное соединение согласно GMP, пиперазинанилин (PIPA), получают из PIP_N посредством гидрирования и последующего сочетания с PCAR с образованием омекамтива мекарбила. Гидрат дигидрохлорида омекамтива мекарбила изготавливают из соответствующего свободного основания посредством "телескопического" способа (т.е. свободное основание омекамтива мекарбила не выделяют) и выделения в виде гидрата дигидрохлорида фильтрацией после измельчения влажным способом. Все исходные материалы для API отмечены в рамках.

Схема

1.

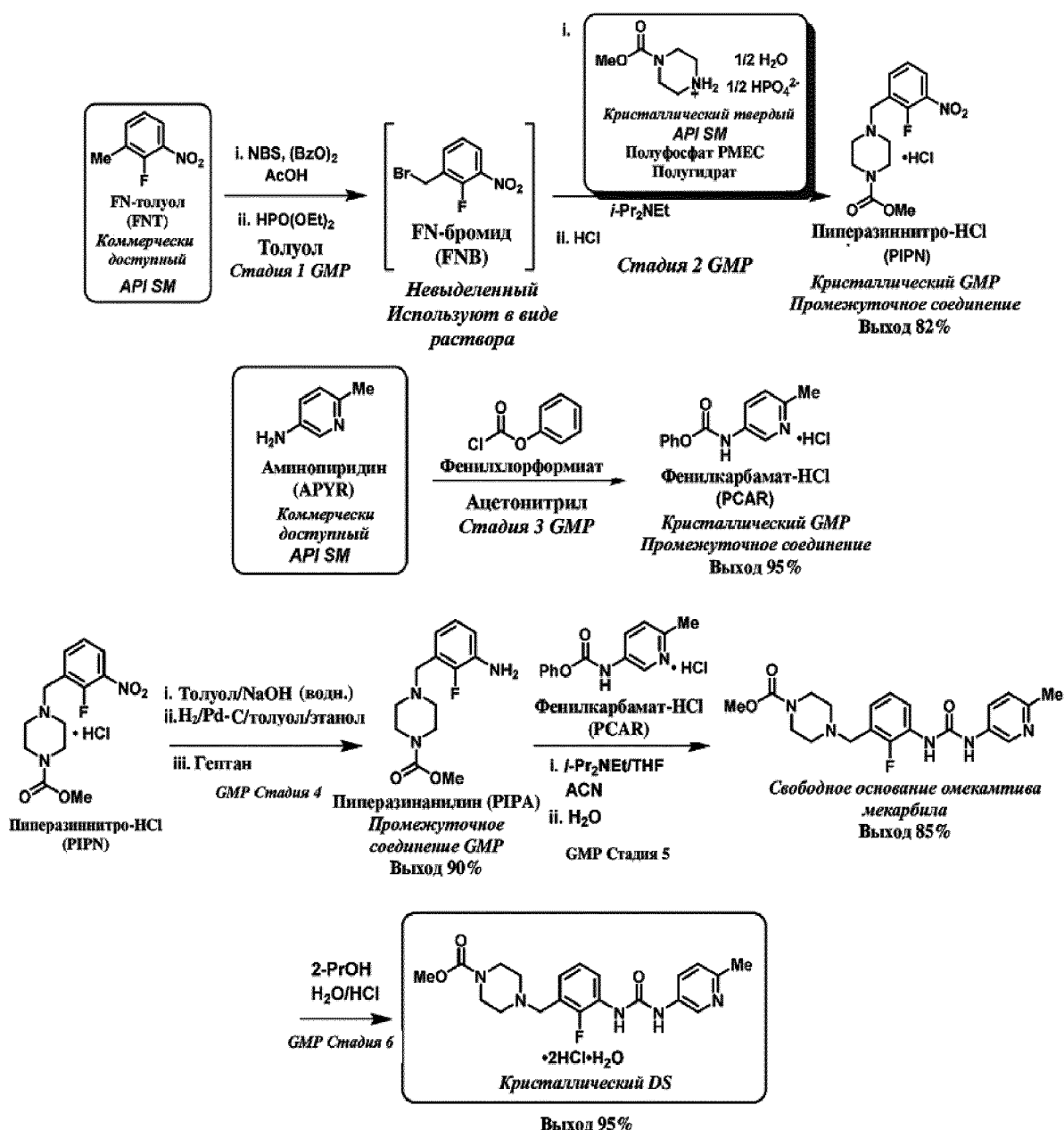


[0020] Для синтеза, раскрытого в данном документе, исходные материалы для API перемещали выше по потоку в последовательности с целью удовлетворения требований по выбору и обоснованию исходных материалов для API для различных контролирующих органов, например, EMA и FDA. Таким образом, раскрытый в данном документе способ включает шесть стадий по сравнению с двухстадийной последовательностью, раскрытой в WO 2014/152270. Эта более длинная последовательность согласно GMP обеспечивает несколько преимуществ по сравнению с более короткой последовательностью. Фосфат метилпиперазин-1-карбоксилата, (PMEC), используют вместо свободного основания PMEС при образовании промежуточного соединения пиперазиннитро-НCl (PIPН). Свободное основание PMEС представляет собой масло, которое содержит различные уровни пиперазина, что приводит к образованию примесей (например, BISN в продукте PIPН, см. схему 3). Напротив, фосфат PMEС представляет стабильную кристаллическую соль, которая имеет низкие и постоянные уровни пиперазина. Таким образом, применение полугидрата полуфосфата PMEС вместо свободного основания PMEС обеспечивает значительное снижение образования примесей. Способ, раскрытый в данном документе, также позволяет прекращение образования N-метилпирролидинона (NMP) при получении PCAR, преимущество, поскольку NMP сложно удалять, и которое появилось в списке протоколов REACH в ЕС (перечень в отношении безопасности химических материалов).

Кроме того, способ, раскрытый в данном документе, обеспечивает изменение растворителя, в котором осуществляют гидрирование PIPN для получения PIPA, поскольку применение изопропилацетата в предыдущем способе включало операцию кристаллизации испарением, что часто приводило к загрязнению материала и нестабильным результатам. Раскрытый в данном документе способ обеспечивает замещение сложной замены растворителя, принимая во внимание очень низкую растворимость свободного основания омекамтива мекарбила в изопропанол (~12 мг/мл) при 20°C и образование неперемешиваемой суспензии при замене растворителя с тетрагидрофурана (THF) на изопропанол.

[0021] Новый промышленный способ, раскрытый в данном документе для получения гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила, показан на схеме 2. Он включает шесть стадий GMP. Обозначенные промышленные исходные материалы для API представляют собой 2-фтор-3-нитротолуол (FNT), 5-амино-2-метилпиридин (APYR) и гидрат фосфата РМЕС.

Схема 2

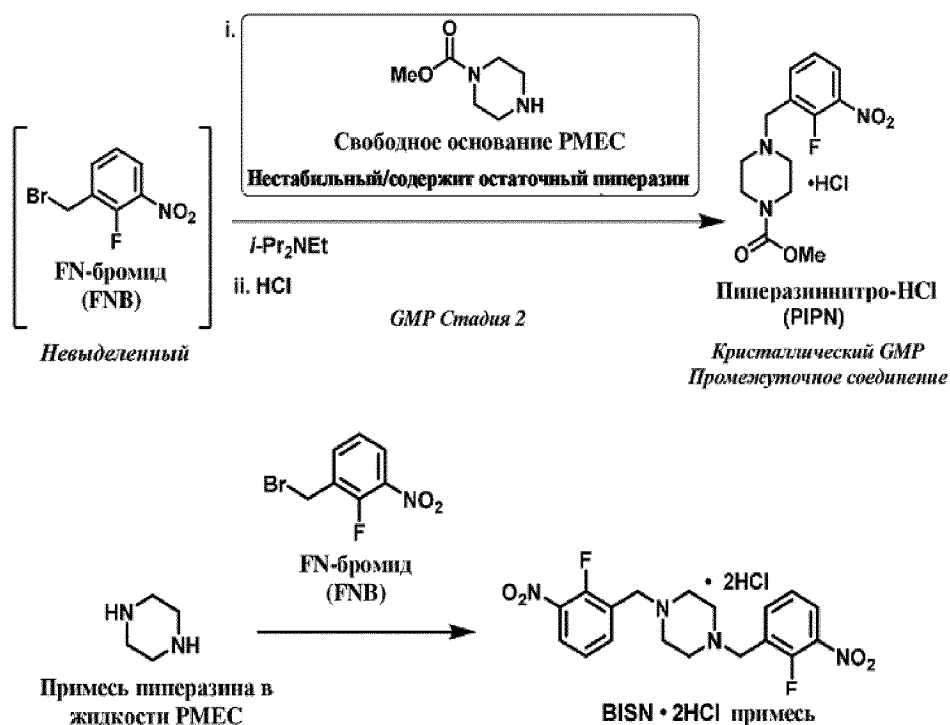


[0022] FN-толуол представляет собой сырьевой материал, который изготовлен из толуола с помощью короткой последовательности синтеза. Фракционная перегонка смеси полученных изомеров обеспечивает требуемый региоизомер, 2-фтор-3-нитротолуол, с приемлемой чистотой, с не более чем 0,5% площади пика GC любых других изомеров. 2-Фтор-3-нитротолуол (FNT), изготовленный с помощью этого способа, имеет воспроизводимое качество, и его можно определить как коммерческий исходный материал для API.

[0023] Изготовление PIPN. Фосфат РМЕС, например, гидрат фосфата РМЕС, представляет собой исходный материал для API, полученный посредством одной стадии из пиперазина. В предыдущем способе получения PIPN применяли свободное основание РМЕС в качестве сырьевого материала, который можно приобрести, но оно представляет собой масло, которое содержит различные количества пиперазина. При хранении при

25°C уровни пиперазина, составляющие до 18% площади пика LC, наблюдали в случае свободного основания РМЕС. Как показано на схеме 3, остаточный пиперазин приводит к образованию примеси BISN в PIPN-продукте.

Схема 3



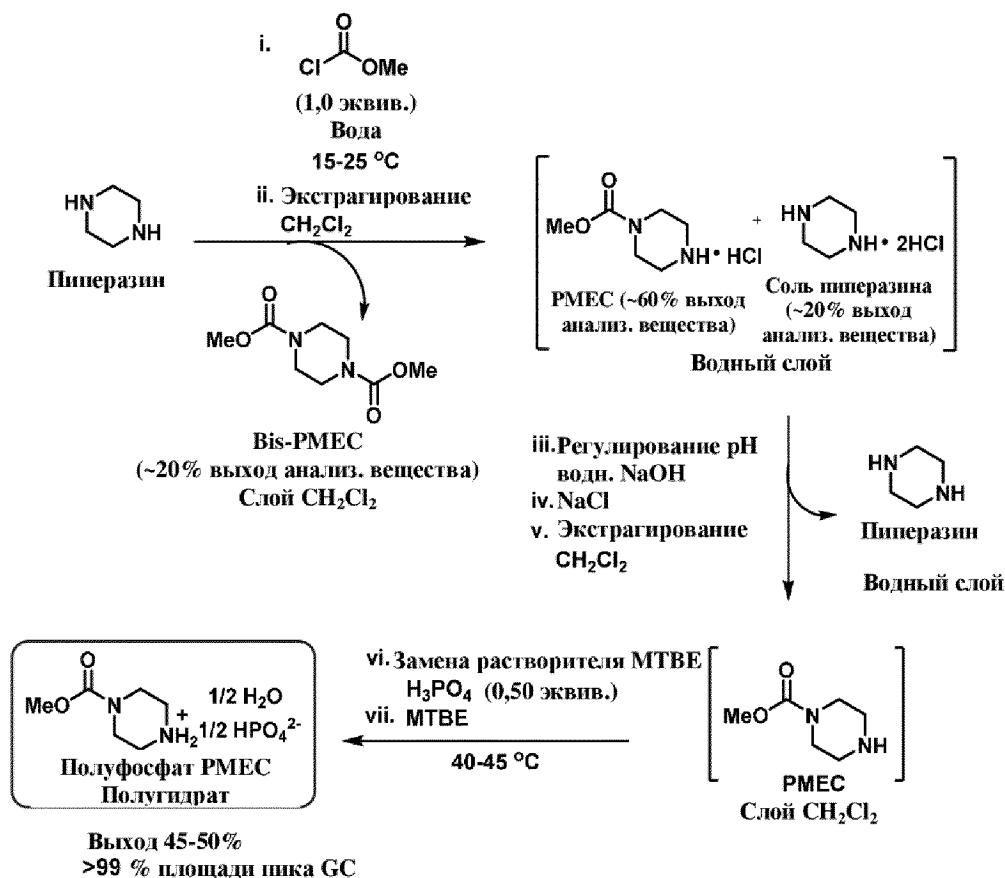
[0024] Стабильная кристаллическая соль РМЕС с низкими и постоянными уровнями пиперазина рассматривалась как коммерческий исходный материал для API. Множество солей, таким образом, проверялось для определения подходящего кандидата. Фосфат РМЕС, например, гидрат фосфата РМЕС, как обнаружено, был менее гигроскопичным, чем соответствующие сульфатная и ацетатная соль, как показано на фигуре 1. Его можно хранить в воздухонепроницаемых алюминиевых пакетах, чтобы избежать контакта с влагой.

[0025] В качестве преимущества фосфат РМЕС, например, гидрат фосфата РМЕС, можно добавлять непосредственно в реакционную смесь для получения PIPN. Напротив, ацетат РМЕС следует превращать в свободное основание РМЕС перед добавлением в реакционную смесь, принимая во внимание образование побочного продукта из FN-бромид (FNB) и ацетат-аниона. Фосфат РМЕС, например, гидрат фосфата РМЕС, содержит низкие уровни пиперазина (<0,4% площади пика GC), которые не повышаются при хранении. Фосфат РМЕС, например, гидрат фосфата РМЕС, успешно применялся для изготовления PIPN. Партия PIPN, полученная таким образом (5 кг), содержала менее 0,1% площади пика LC остаточного BISN.

[0026] Разрабатывали способ для изготовления гидрата фосфата РМЕС, который включал обработку пиперазина метилхлорформиатом с последующим экстрагированием РМЕС в виде свободного основания в органическом слое после нейтрализации с помощью

водного раствора гидроксида натрия, как показано на схеме 4. После замены растворителя с дихлорметана на трет-бутилметилэфир целевую соль кристаллизуют с помощью добавления фосфорной кислоты и фильтрации. Гидрат фосфата РМЕС выделяют с 45–50% выходом из пиперазина и >99% площади пика GC. Уровни пиперазина в образцах гидрата фосфата РМЕС, как наблюдалось, составляли <0,4% площади пика GC. Спектр DSC и порошковая рентгенограмма XRPD для гидрата фосфата РМЕС показаны на фигурах 2 и 3 соответственно. Фосфат РМЕС обладает стехиометрией приблизительно 2:1 РМЕС:фосфат и, таким образом, называется в данном документе взаимозаменяемо фосфатом РМЕС, или полуфосфатом РМЕС, фосфатной солью РМЕС. Гидрат фосфата РМЕС может быть образован, как подробно указано в данном документе, и такой гидрат обладает стехиометрией приблизительно 2:1:1 РМЕС:фосфат:вода и называется взаимозаменяемо гидратом фосфата РМЕС, полугидратом полуфосфата РМЕС или гидратом фосфата РМЕС. Понятно, что соотношение РМЕС, фосфата и воды в гидрате фосфата РМЕС может несколько отличаться от стехиометрического отношения 2:1:1, указанного выше, например, до соотношения 6:4:3 или тому подобного. Элементарный анализ и/или рентгеноструктурный анализ монокристаллов можно проводить на материале, полученном посредством способов, раскрытых в данном документе. Соотношение РМЕС, фосфата и воды в выделенной соли является постоянным, и определение точного соотношения РМЕС:фосфата:воды не влияет отрицательно на пригодность соли РМЕС, представляющей собой гидрат фосфата, в данном документе на предполагаемое использование в качестве исходного материала при получении гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила.

Схема 4



[0027] Общий способ синтеза для получения фосфата PMEC, например, гидрата фосфата PMEC, включает смешивание пиперазина и метилхлорформиата с образованием PMEC, добавление 0,5 молярного эквивалента фосфорной кислоты (например, в водном растворе) с образованием фосфатной соли и необязательно фильтрование соли. Реакцию пиперазина и метилхлорформиата можно проводить при температуре 20–55 °C в течение 1–12 часов.

[0028] Конкретные способы экстрагирования и процедуры обработки после реакции показаны на схеме 4 для очистки фосфата PMEC. Однако можно применять другие процедуры обработки. PMEC можно очищать из бис-PMEC, образованного в реакционной смеси пиперазина и метилхлорформиата с помощью экстрагирования органическим растворителем, таким как метиленхлорид, дихлорэтан или 2-метилтетрагидрофуран или их смесь. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель предусматривает метиленхлорид. Нежелательный бис-PMEC отделяют в слое органического растворителя, а желаемый PMEC остается в водном слое. PMEC можно дополнительно очищать. Например, PMEC в водном растворе можно регулировать до основного значения pH (например, 8–14) путем добавления основного водного раствора и экстрагировать с помощью органического растворителя, такого как метиленхлорид, дихлорэтан или 2-метилтетрагидрофуран или их смесь, где PMEC находится в органическом растворителе. В некоторых случаях органический растворитель предусматривает метиленхлорид. PMEC в органическом растворителе может подвергаться замене растворителя с экстрагирующего органического растворителя на метил-трет-

бутиловый эфир (МТВЕ) и введению в реакцию с фосфорной кислотой с образованием фосфатной соли.

[0029] В некоторых конкретных вариантах осуществления пиперазин суспендируют в 4,0 объемах (V) воды при $20\pm 5^\circ\text{C}$. Метилхлорформиат (1 эквив.) добавляют в течение ≥ 1 часа, поддерживая температуру партии при $\leq 20^\circ\text{C}$. Реакционную смесь перемешивают при $20\pm 5^\circ\text{C}$ в течение ≥ 1 часа. Проводят один или несколько циклов экстрагирования с помощью метиленхлорида, причем слой метиленхлорида отбрасывают каждый раз. Водный слой обрабатывают 10 М водным раствором NaOH (0,8 эквив.) для регулирования уровня pH до 9,5–10,3. NaCl (1,47 эквив.) добавляют в водный слой и проводят промывки с помощью метиленхлорида (2×4 V). Слои метиленхлорида объединяют и подвергают перегонке до 2,5 V. Добавляют метилбутиловый эфир (МТВЕ) (8 V или 4,5 V) и раствор концентрируют до 2,5 V. Добавляют МТВЕ (3,5 или 4,5 V) и концентрируют до 2,5 V. Снова добавляют МТВЕ (3,5 V) и смесь окончательно фильтруют. Профильтрованный раствор нагревают до $45\pm 5^\circ\text{C}$ (например, $40\text{--}50^\circ\text{C}$) и добавляют 85% раствор фосфорной кислоты (0,5 эквив.) в МТВЕ (1,5 V или 3,5 V) в течение ≥ 3 часов при поддержании температуры партии $45\pm 5^\circ\text{C}$ (например, $40\text{--}50^\circ\text{C}$). Суспензию охлаждают до $20\pm 5^\circ\text{C}$ в течение 2 часов и встряхивают в течение 1 часа при $20\pm 5^\circ\text{C}$. Суспензию фильтруют и полученный осадок промывают с помощью МТВЕ (2 V) и сушат (например, с помощью азота и вакуума в течение ≥ 24 ч.). Выход гидрата фосфата РМЕС составляет 48,5%, с 100% площади пика LC, 64,6 вес. % анализируемого вещества, 4,2 вес. % содержания воды согласно титрованию Карла Фишера, 0,44 вес. % остаточного МТВЕ и 0,2% площади пика GC остаточного пиперазина.

[0030] Процедура изготовления РІРN из FNT. FNT можно подвергать бромированию с образованием FNB, который, в свою очередь, может реагировать с гидратом фосфата РМЕС с образованием РІРN (см., например, сверху схемы 2). FNT можно подвергать бромированию с образованием FNB посредством реакции с NBS и бензоилхлоридом в уксусной кислоте при температуре $70\text{--}95^\circ\text{C}$. FNB можно необязательно экстрагировать с помощью толуола и/или промывать с помощью водного основного раствора для удаления примесей. Альтернативно, FNT можно подвергать бромированию с образованием FNB путем осуществления реакции с броматом натрия и бисульфитом натрия в изопропилацетате и воде. FNB, полученный с помощью реакции с броматом натрия и бисульфитом натрия, можно необязательно промывать водным раствором тиосульфата натрия и/или водным раствором хлорида натрия для удаления примесей. FNB, независимо от того, как он получен из FNT, можно необязательно обрабатывать диэтилфосфитом и триалкиламином (например, триэтиламином или диизопропилэтиламином) при температуре $30\text{--}65^\circ\text{C}$ для снижения уровня нежелательной дибромистой примеси. FNB, независимо от того, как он получен из FNT, можно смешивать с основанием, представляющим собой триалкиламин (например, триэтиламином или диизопропилэтиламином), и гидратом фосфата РМЕС с образованием РІРN. РІРN можно затем превращать в гидрохлоридную солевую форму посредством

смешивания с соляной кислотой и затем можно выделять.

[0031] В некоторых конкретных вариантах осуществления загружают в реактор 2-фтор-3-нитротолуол (3,0 кг, 1 эквив.), а затем бензоилпероксид (0,03 эквив.) и N-бромсукцинимид (0,56 эквив.). Уксусную кислоту (3 V) загружают в реактор и партию нагревают до 83°C. Через 1,5 ч. загружают в реактор суспензию NBS (0,56 эквив.) в уксусной кислоте (1 V). Через еще 1,5 ч. вторую суспензию NBS (0,56 эквив.) в уксусной кислоте (1 V) загружают в реактор. Через еще 5 ч. раствор H_3PO_3 (0,1 эквив.) в уксусной кислоте (0,1 V) загружают в реактор и партию встряхивают в течение 30 минут, затем охлаждают до 20°C. Воду (5,5 V) и толуол (8 V) загружают в реактор и партию энергично встряхивают в течение 30 минут. Встряхивание затем прекращают и обеспечивают разделение слоев. Нижний водный слой отбрасывают. Раствор NaOH (1,7 эквив.) в воде (7 V) загружают в реактор при поддержании температуры партии ниже 30°C. Партию энергично встряхивают в течение 30 минут. Встряхивание прекращают и обеспечивают разделение слоев. Партию отфильтровывают в чистый реактор и обеспечивают разделение слоев. Нижний водный слой отбрасывают. Загружают в реактор N, N-диизопропилэтиламин (0,53 эквив.), а затем метанол (0,23 V), и партию нагревают до 40°C. Раствор диэтилфосфита (0,46 эквив.) в метаноле (0,23 V) загружают в реактор и партию встряхивают в течение 3 ч. Партию охлаждают до 20°C. В раствор 1 эквив. 2-фтор-3-нитрофенилметилбромида в толуоле (9 V), полученный радикальным бромированием 2-фтор-3-нитротолуола, добавляют 2,3 эквив. диизопропилэтиламина при 20°C. В перемешанный раствор добавляют по каплям раствор 1,05 эквив. гидрата фосфата РМЕС в метаноле (2,6 V). После перемешивания в течение ≥ 3 часов добавляют воду (5 V) и слои разделяют. Органическую фазу промывают дважды насыщенным водным NH_4Cl (5 V), затем один раз насыщенным водным NaHCO_3 (5 V). После окончательной фильтрации толуоловый слой разбавляют изопропанолом (9,7 V) и водой (0,5 V). Раствор нагревают до 55°C и добавляют концентрированную HCl (0,15 V) в течение 30 минут. В раствор вводят затравку PIPN-HCl (3 мол. %) и выдерживают при 55°C в течение 15 минут. Дополнительную концентрированную HCl (0,62 V) добавляют в течение 4 часов. Раствор выдерживают при 55°C в течение 15 минут и охлаждают до 20°C в течение ≥ 1 часа. Раствор перемешивают в течение 30 минут и фильтруют. Кристаллы дважды промывают с помощью IPA (5,6 V). Осадок высушивают под вакуумом и в атмосфере азота с образованием PIPN-HCl (выход 82%, 98,6 вес. %, 99,6 LCAP).

[0032] В других конкретных вариантах осуществления 2-фтор-3-нитротолуол (3,0 кг, 1 эквив.) загружают в реактор, а затем бензоилпероксид (0,03 эквив.) и N-бромсукцинимид (NBS, 0,1 эквив.). Уксусную кислоту (2 V) загружают в реактор и смесь нагревают до 83°C. Реакционную смесь встряхивают в течение 1,5 ч. и добавляют суспензию NBS (0,4 эквив.) в уксусной кислоте (0,9 V). Реакционную смесь встряхивают в течение 1,5 ч. и добавляют вторую суспензию NBS (0,4 эквив.) в уксусной кислоте (0,9 V). Реакционную смесь встряхивают в течение 1,5 ч. и добавляют вторую суспензию NBS (0,8 эквив.) в уксусной кислоте (1,6 V). Добавляют уксусную кислоту (1,0 эквив.) и

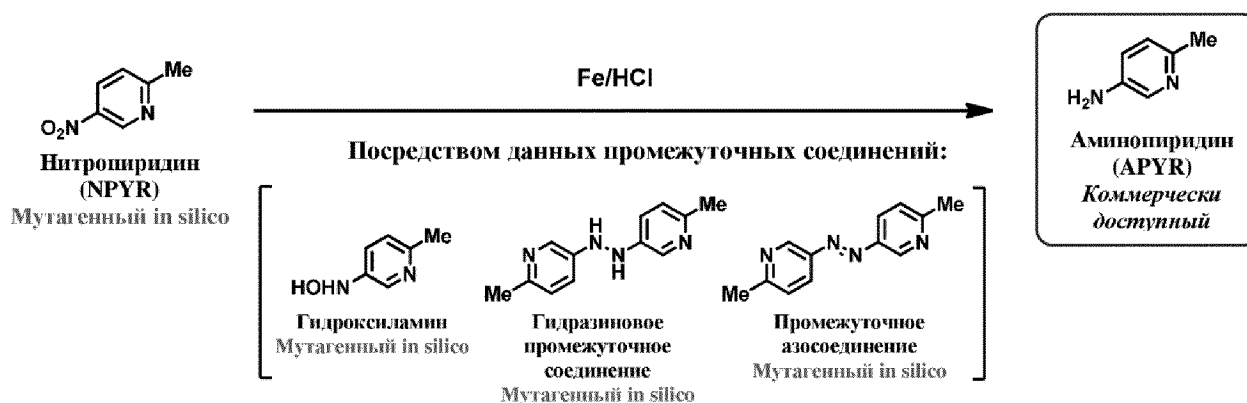
реакционную смесь встряхивают в течение 1,5 ч., и загружают в реактор раствор фосфорной кислоты (H_3PO_3 , 0,1 эквив.) в уксусной кислоте (0,1 V). Смесь встряхивают в течение 60 минут и охлаждают до 20°C. Воду (5,5 V) и толуол (8 V) добавляют в сосуд и двухфазную смесь энергично встряхивают в течение 30 минут. Встряхивание прекращают и обеспечивают разделение слоев. Водный слой отбрасывают. Загружают раствор гидроксида натрия (1,7 эквив.) в воде (7 V) при поддержании температуры ниже 30°C. Двухфазную смесь энергично встряхивают в течение 30 минут. Встряхивание прекращают и обеспечивают разделение слоев. Двухфазную смесь отфильтровывают и обеспечивают разделение слоев. Водный слой отбрасывают. Реакционную смесь переносят в отдельный чистый сосуд, исходный сосуд промывают толуолом (1,2 V), а объем промывки добавляют в реакционную смесь. N, N-диизопропилэтиламин (0,53 эквив.) и метанол (0,23 V) загружают в органический слой и смесь нагревают до 40°C. Загружают раствор диэтилфосфита (0,46 эквив.) в метаноле (0,23 V) и реакционную смесь встряхивают в течение 3 ч. Смесь охлаждают до 20°C. В раствор FNB в толуоле, полученный радикальным бромированием 2-фтор-3-нитротолуола (FNT), добавляют диизопропилэтиламин (2,3 эквив.) и толуол (1 V). Раствор FNB добавляют в раствор метанола (1,8 V) и гидрата фосфата РМЕС (1,05 эквив.). Исходный сосуд, который содержал раствор FNB, промывают метанолом (0,8 V) и объем промывки добавляют в реакционную смесь. Реакционную смесь встряхивают в течение 4 часов при 25°C и добавляют воду (5 V) при поддержании температуры партии ниже 30°C. Двухфазную смесь встряхивают в течение 30 минут и слои разделяют. Органическую фазу дважды промывают 3 М водным хлоридом аммония (5 V) и один раз 1 М водным бикарбонатом натрия (5 V). Реакционную смесь переносят в отдельный чистый сосуд, исходный сосуд промывают толуолом (1 V), а объем промывки добавляют в реакционную смесь. После окончательной фильтрации добавляют изопропанол (9,7 V) и воду (0,6 V) в органический раствор. Раствор нагревают до 55°C и водную 32 вес. % соляную кислоту (0,25 эквив.) добавляют в течение 30 минут. Раствор встряхивают при 55°C в течение 15 минут и вводят затравку суспензии РІРN (гидрохлоридную соль, 0,045 эквив.) в изопропанол (0,2 V). Суспензию встряхивают при 55°C в течение 30 минут. Дополнительную водную 32 вес. % соляную кислоту (1,0 эквив.) добавляют в течение 4 часов. Суспензию встряхивают при 55°C в течение 30 минут и охлаждают до 20°C за 2 часа. Суспензию встряхивают в течение 30 минут и фильтруют. Осадок продукта дважды промывают изопропанолом (5,6 V). Осадок продукта сушат на фильтре/сушилке с образованием РІРN с выходом 82%, с 98,6 вес. % анализируемого вещества и 99,6% площади пика LC.

[0033] В некоторых конкретных вариантах осуществления 2-фтор-3-нитротолуол (5,1 г) растворяют в изопропилацетате (30 мл) и добавляют раствор бромата натрия (14,9 г) в воде (50 мл). Смесь охлаждают до 10°C. Раствор бисульфита натрия (10,3 г) в воде (100 мл) добавляют в течение 20 минут. Полученную смесь нагревают до 80°C в течение 3 ч. Реакционный сосуд характеризуется доступом к видимому свету. Содержимое охлаждают до 20°C и фазы разделяют. Органическую фазу затем промывают 10% водным

раствором тиосульфата натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. 1–(Бромметил)–2–фтор–3–нитробензол (FNB) получают с выходом 74% анализируемого вещества, с выходом 11% анализируемого вещества двубромистого продукта.

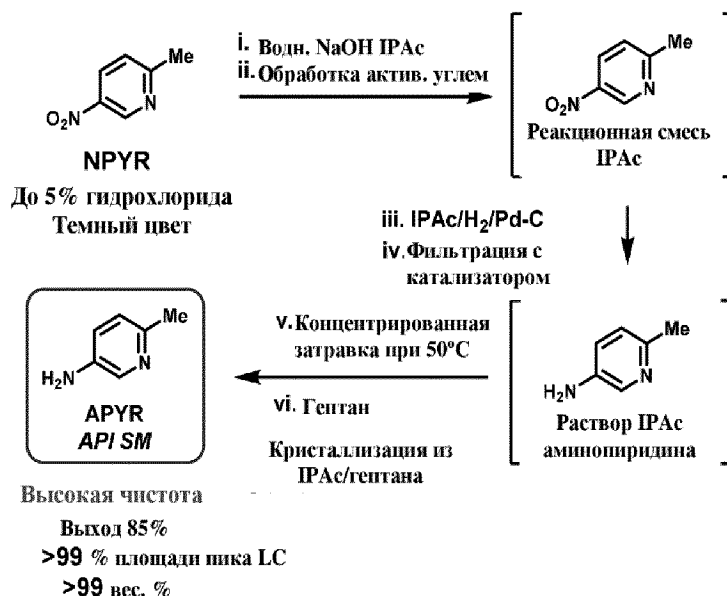
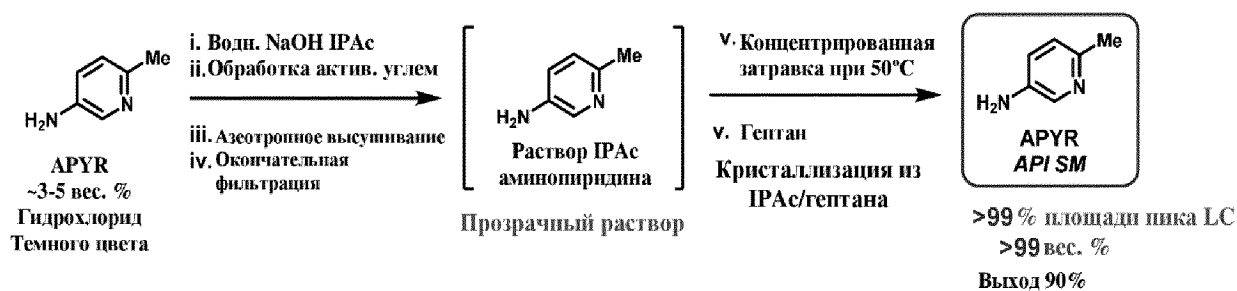
[0034] Изготовление APYR. 5–Амино–2–метилпиридин (APYR) коммерчески доступен в качестве сырьевого материала, однако он содержит различные количества гидрохлоридной соли (3–5 вес. %) и обеспечивается в виде темно–коричневого или черного материала. Кроме того, он может содержать множество потенциально генотоксичных примесей, как изображено на схеме 5. Следовательно, для применения APYR в качестве промышленного исходного материала для API с высокой и постоянной чистотой желателен протокол очистки для APYR или способа синтеза для получения APYR.

Схема 5



[0035] Предусмотрен способ очистки APYR посредством промывания раствора APYR в изопропилацетате, содержащего не более 10 вес. % соответствующей гидрохлоридной соли, с помощью водного раствора гидроксида натрия, а затем смешивания органической фазы с активированным углем. APYR можно кристаллизовать из изопропилацетата и гептана, необязательно после азеотропной сушки органической фазы и окончательной фильтрации. Способ очистки APYR показан на схеме 6. Очистка APYR включает превращение гидрохлоридной соли APYR в свободное основание APYR и одновременное удаление неорганического материала с помощью промывки основным водным гидроксидом натрия раствора в изопропилацетате APYR. После обработки активированным углем (например, смешивания с активированным углем и фильтрования суспензии или рециркуляции раствора в изопропилацетате через капсулы с активированным углем) раствор, содержащий APYR, сушат азеотропно и окончательно фильтруют. Прозрачный раствор в изопропилацетате концентрируют, а APYR кристаллизуют с помощью добавления гептана. APYR выделяют с >99% площади пика LC и >99 вес. % анализируемого вещества.

Схема 6



[0036] В некоторых конкретных вариантах осуществления раствор неочищенного 5-амино-2-метилпиридина (APYR) в изопропилацетате (IPAc) (15 объемов) промывают 1 н. водным раствором NaOH (1,0 V) и обеспечивают циркуляцию через капсулы с активированным углем, пока цвет раствора (COS) в производственном контроле не будет соответствовать заданному (COS ≤20). Раствор азеотропно сушат с помощью концентрирования до примерно 6 объемов и добавляют изопропилацетат (8 объемов). Смесь окончательно фильтруют в отдельный сосуд. Исходный сосуд промывают изопропилацетатом (1,0 объем) и объем промывки добавляют в реакционную смесь. Раствор концентрируют, например, путем перегонки при пониженном давлении, и продукт кристаллизуют из изопропилацетата и гептана (1:4, 10 V). В некоторых случаях раствор концентрируют до 3 объемов при 60°C и вводят заправку из очищенного APYR (1 мол. %). Суспензию встряхивают в течение 30 минут, охлаждают до 20°C в течение 3 часов и встряхивают в течение 1 часа. Гептан (8 объемов) добавляют в течение 3 часов для завершения кристаллизации материала. Суспензию встряхивают в течение 1 часа, фильтруют и осадок продукта промывают гептаном (2×3 объема). Очищенный APYR выделяют с помощью фильтрации, сушат и получают выход 90% с ≥99% площади пика LC.

[0037] APYR из NPYR. В некоторых случаях APYR синтезируют из NPYR, как показано на схеме 6. Осуществляют гидрирование NPYR в присутствии палладиевого катализатора с образованием неочищенного APYR, который можно кристаллизовать из

изопропилацетата и гептана. Гидрирование NPYR с образованием неочищенного APYR проводят после промывания основным водным раствором и обработки активированным углем. Обработка активированным углем включает смешивание с активированным углем и фильтрование суспензии или рециркуляцию раствора в изопропилацетате через капсулы с активированным углем. Раствор APYR сушат азеотропно и окончательно фильтруют. APYR кристаллизуют из изопропилацетата и гептана. В некоторых случаях NPYR очищают перед гидрированием путем промывания изопропилацетатом и водным гидроксидом натрия и осуществления обработки активированным углем (смешивания с активированным углем, затем отфильтровывания активированного угля).

[0038] В некоторых конкретных вариантах осуществления раствор 2-метил-5-нитропиридина (NPYR) в изопропилацетате (15 V) промывают 1 н. водным раствором NaOH (2 V) и водой (2 V). Необязательно обеспечивают циркуляцию раствора через капсулы с активированным углем, пока цвет раствора (COS) в производственном контроле не будет соответствовать требуемому ($COS \leq 20$). Осуществляют гидрирование NPYR при 4,5 бар водорода, например, при 70 фунтов на кв. дюйм/50–60°C (например, 55°C) в присутствии 5% Pd/C (на активированном угле, продаваемом BASF EscatTM 1421, загрузка 1,5 вес. %) в течение приблизительно 1 часа. Реакционную смесь фильтруют и азеотропно сушат путем концентрирования до приблизительно 7 V, добавляют 8 V изопропилацетата и окончательно фильтруют. Раствор концентрируют до 3 V при пониженном давлении при 60°C. Продукт кристаллизуют из изопропилацетата и гептана (1:4), необязательно путем введения затравки из чистого APYR (1 мол. %) и/или необязательно путем охлаждения до 20°C. Продукт необязательно фильтруют и промывают гептаном (2×3 V). APYR выделяют с выходом 75% с $\geq 99\%$ площади пика LC.

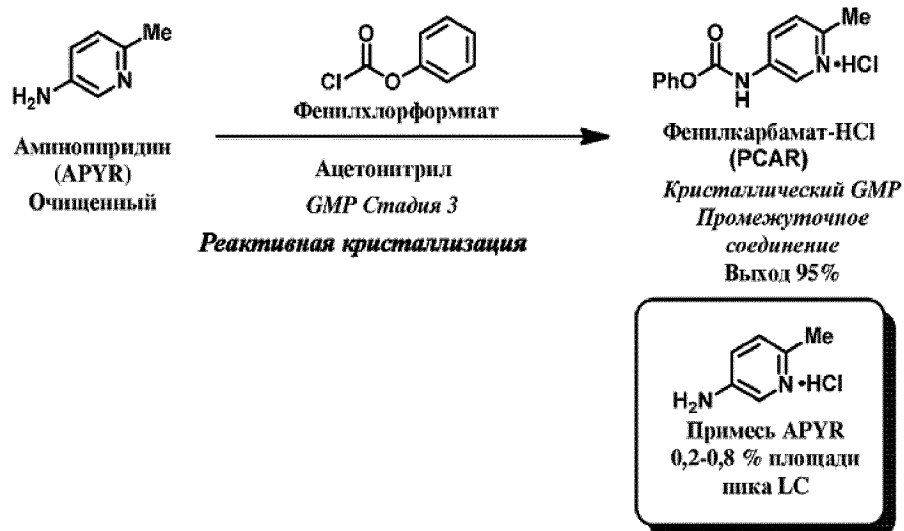
[0039] Изготовление PCAR. В ранее раскрытом способе получения гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила N-метилпирролидинон (NMP) используют как совместный растворитель при получении PCAR. Однако NMP сложно удалять из осадка продукта, поскольку для снижения его уровня в осадке ниже 5000 ppm необходимо промывание 30 объемами ацетонитрила. Кроме того, NMP является потенциально опасным растворителем, который был помещен в списки протоколов REACH, регламентируемые Европейским Союзом, принятые для усиления защиты здоровья людей и окружающей среды от рисков, которые могут представлять собой химические вещества. Обнаружено, что путем использования очищенного APYR, полученного, как описано выше, уровни гидрохлорида APYR в выделенном кристаллизованном PCAR можно легко поддерживать ниже 1% площади пика LC без применения NMP (см. схему 7). Это было не таковым в случае неочищенного APYR, поскольку 1–2% площади пика LC гидрохлорида APYR обнаружено в случае выделенного PCAR, полученного без NMP из данного исходного материала, и что представляет собой неожиданное открытие.

[0040] Таким образом, в данном документе предусмотрен способ получения PCAR посредством смешивания APYR и фенилхлорформиата в ацетонитриле и в отсутствие NMP. Реакция может происходить при 15–30°C в течение 1–15 часов. Способ может

предусматривать использование APYR, который был очищен, как указано выше, например, для удаления гидрохлоридной соли APYR и темного цвета. APYR можно получать из NPYR, как описано выше. PCAR может образоваться в виде своей гидрохлоридной соли. PCAR может кристаллизоваться, например, в виде гидрохлоридной соли.

[0041] В некоторых конкретных вариантах осуществления обеспечиваю реакцию раствора 5-амино-2-метилпиридина (APYR) в ACN (15 объемов) с фенилхлорформиатом (1,05 эквив.) в течение 3 часов при $20 \pm 5^\circ\text{C}$, в то время как продукт кристаллизуется из реакционной смеси. Суспензию продукта фильтруют и осадок высушивают на фильтре/сушилке. PCAR выделяют с выходом 97%, чистотой согласно HPLC $\geq 99\%$, 0,3% APYR и 0,25% R-мочевины. В некоторых случаях в очищенный APYR добавляют ацетонитрил (14 объемов) и смесь встряхивают в течение 30 минут. Смесь окончательно фильтруют в отдельный сосуд. Исходный сосуд промывают ацетонитрилом (1,0 объема) и добавляют объем промывки в реакционную смесь. Добавляют фенилхлорформиат (1,05 эквив.) в течение 5 часов при 20°C в присутствии затравки из PCAR (0,01 эквив.). Смесь встряхивают в течение еще 2 часов. Продукт выделяют с помощью фильтрации и осадок промывают ацетонитрилом (2×2 объема). Осадок сушат на фильтре/сушилке. PCAR выделяют с выходом 97% с $\geq 99\%$ площади пика LC PCAR и 0,3% площади пика LC остаточного APYR.

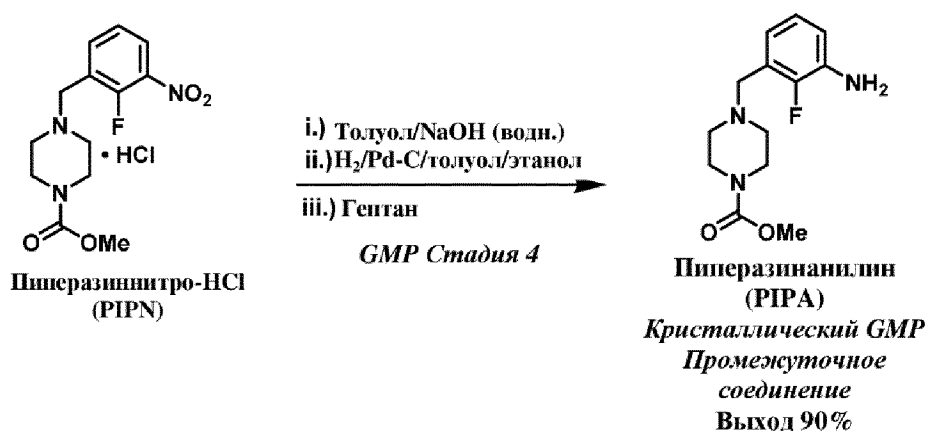
Схема 7



[0042] Изготовление РІРА. Растворитель, применяемый при гидрировании РІРН с получением РІРА в предыдущем способе для получения гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила, представлял собой изопропилацетат. Реакция гидрирования хорошо проходила в данном растворителе, однако кристаллизация с выпариванием (перегонка растворителя при кристаллизации продукта) была необходима по причине высокой растворимости РІРА в смесях изопропилацетат:гептан при соотношениях выше 5:95. Высокие уровни используемого изопропилацетата необходимо было снижать с помощью перегонки после внесения затравки в раствор продукта, что, таким образом,

приводит к загрязнению продукта и недостатку надежности способа. В случае способа, раскрытого в данном документе, изопропилацетат заменяли толуолом с устранением всех проблем, указанных выше, поскольку соотношение толуол:гептан, которое следует достигнуть непосредственно перед фильтрацией, составляет 30:70, что исключает кристаллизацию выпариванием. Кроме того, этанол применяют в качестве совместного растворителя во время реакции гидрирования с целью повышения растворимости РІРА и обеспечения способности смешивания побочного продукта с водой. Наконец, водный бикарбонат натрия заменяли водным гидроксидом натрия для работы с свободным основанием РІРН в случае промышленного способа с целью ограничения объемов растворов для водной промывки и исключения отхождения газов. Способ получения РІРА из РІРН, как раскрыто в данном документе, представлен на схеме 8.

Схема 8



[0043] Таким образом, в данном документе предусмотрен способ синтеза РІРА, включающий смешивание РІРН (который может содержать гидрохлоридную соль РІРН), водного раствора неорганического основания и толуола с образованием раствора свободного основания РІРН. Неорганическое основание может представлять собой, например, бикарбонат натрия или гидроксид натрия. В некоторых вариантах осуществления неорганическое основание предусматривает гидроксид натрия. Затем осуществляют гидрирование раствора свободного основания РІРН в присутствии палладиевого катализатора в толуоле и спиртовом растворителе с образованием неочищенного РІРА. Спиртовой растворитель может предусматривать этанол или изопропанол. РІРА затем кристаллизуют из смеси растворителей из гептана и толуола.

[0044] В некоторых конкретных вариантах осуществления в смесь 1 эквив. РІРН–НСІ и толуола (4 V) добавляют 1 М водн. NaOH (3,3 V) при 20°C. Перемешивание продолжают в течение 1 часа до разделения фаз. Органический слой дважды промывают смесью воды (2,4 V) и насыщенного солевого раствора (0,6 V), затем органический слой подвергают перегонке до 3,8 V. Раствор фильтруют, реактор промывают толуолом (1 V) и раствор для промывания фильтруют перед объединением органических слоев. В слой толуола добавляют Pd/C (0,7 вес. %) и гетерогенную смесь загружают в сосуд для гидрирования. Добавляют этанол (1 V) в смесь. Гидрирование проводят при 20°C при 60

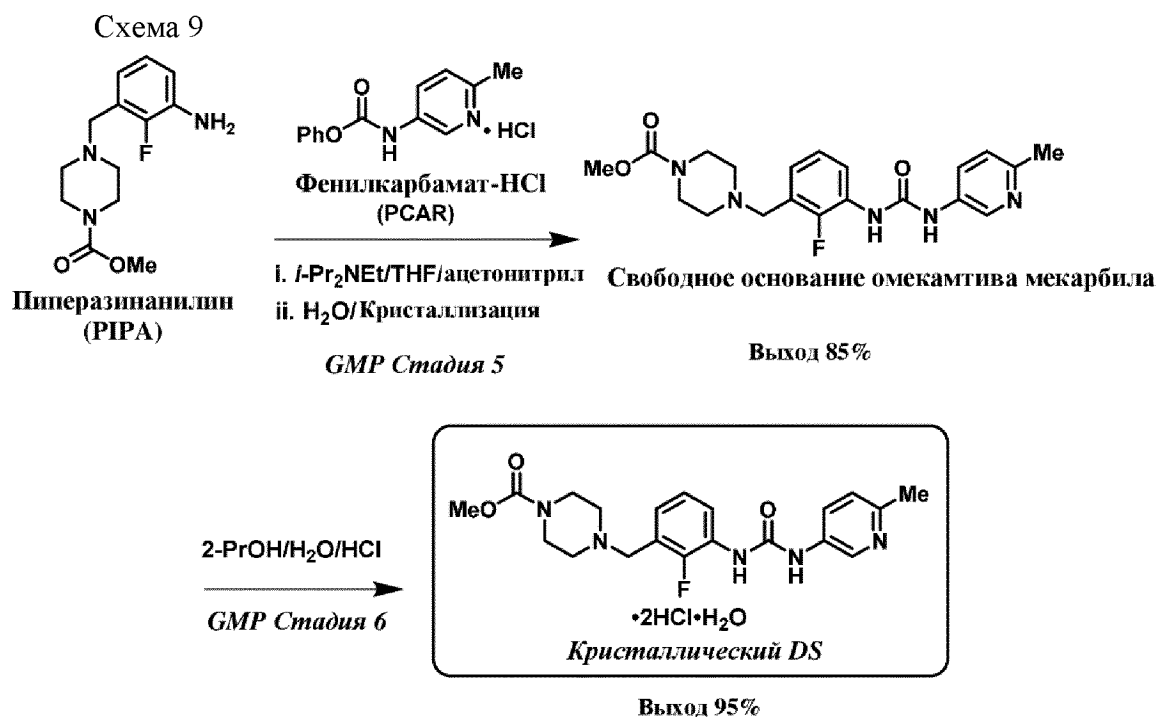
фунтах на кв. дюйм водорода. После завершения реакции смесь фильтруют и промывают толуолом (1 V). Смесь подвергают перегонке до 2,4 V, вносят затравку 1 мол. % PIPA в гептане (0,1 V) при 35°C, а затем охлаждают до 20°C. Добавление гептана (5,6 V) завершают в течение 3 часов. Смесь фильтруют и сушат под вакуумом и в атмосфере азота с образованием PIPA (выход 90%, $\geq 97,0$ вес. %, $\geq 98,0$ LCAP).

[0045] В некоторых других конкретных вариантах осуществления добавляют 1 н. водный гидроксид натрия (3,3 объема) в 1 эквив. PIPN (гидрохлоридной соли), суспендированного в толуоле (4 объема). Двухфазную смесь встряхивают при 20°C в течение 1 часа и обеспечивают разделение фаз. Органический слой дважды промывают с помощью 0,9 М водного раствора хлорида натрия (3 объема). Реакционную смесь азеотропно сушат с помощью концентрирования до примерно 3,8 объемов и окончательно фильтруют. Линию переноса промывают толуолом (1 объем) и раствор для промывания объединяют с раствором PIPN. Добавляют этанол (1 объем) в раствор PIPN и осуществляют гидрирование исходного материала в присутствии 5% Pd/C (на активированном угле, продаваемом BASF как Escat 1421, загрузка катализатора 0,7 вес. %) с применением давления 4 бар водорода при 15°C. После завершения реакции смесь фильтруют. Автоклав для гидрирования и отфильтрованный катализатор промывают толуолом (1 V) и раствор для промывания объединяют с реакционной смесью. Раствор концентрируют до 2,4 объемов и вводят затравку 1 мол. % PIPA в гептане (0,1 объема) при 38°C. Смесь встряхивают в течение 30 минут при 38°C, охлаждают до 20°C в течение 2 часов и встряхивают при этой температуре в течение 30 минут. Добавляют гептан (5,6 объемов) на протяжении 3 часов и смесь встряхивают в течение 30 минут. Смесь фильтруют и сушат на фильтре/сушилке. Осадок промывают один раз гептаном:толуолом (7:3, всего 2 объема) и один раз гептаном (2 объема). PIPA выделяют с выходом 88% с $\geq 98,0$ вес. % анализируемого вещества и $\geq 98,0\%$ площади пика LC.

[0046] Получение гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила. Предыдущий способ получения гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила предусматривал применение "телескопической" процедуры, в соответствии с которой омекамтива мекарбил получали в виде раствора в THF, а растворитель затем заменяли на изопропанол. Однако, принимая во внимание, что растворимость омекамтива мекарбила в изопропанолу при 20°C составляет приблизительно 10 мг/мл, и общий объем изопропанола в конце замены растворителя, 95% материала осаждается из раствора в конце замены растворителя, что приводит к образованию суспензии, которую сложно или невозможно перемешать. Перегонку далее невозможно проводить после того, как образуется данная суспензия, вследствие плохого массопереноса, что обеспечивает уровни THF в суспензии, превышающие требования производственного контроля (IPC), которые составляют, например, более 1% площади пика GC или равняются данному значению. На практике это приводит к задержкам при изготовлении по причине необходимости в повторной загрузке изопропанола, пока не станет возможным перемешивание смеси, с последующей дополнительной перегонкой и анализом остаточного THF. Кроме того, соотношение

изопропанола и воды следует проверять с помощью производственного контроля, принимая во внимание варьирующие количества изопропанола в конце перегонки и влияние соотношения растворителей (изопропанол/вода) в отношении потери исходного раствора после фильтрации.

[0047] Учитывая сложности, представленные "телескопическим" способом, о котором сообщалось ранее, было разработано выделение свободного основания омекамтива мекарбила, описанное в данном документе (см. схему 9). После образования омекамтива мекарбила в ацетонитриле и THF добавляют воду и выделяют свободное основание омекамтива мекарбила, например, с помощью кристаллизации. Агломераты кристаллов подвергают быстрой фильтрации и сушке. Свободное основание омекамтива мекарбила затем растворяют в изопропаноле и воде в присутствии соляной кислоты с получением гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила. Применяя эту модифицированную процедуру, избегают сложной замены растворителя, а измерение соотношения изопропанола и воды становится ненужным, поскольку добавляют известные количества обоих растворителей к кристаллическому свободному основанию омекамтива мекарбила в начале стадии образования соли.



[0048] Таким образом, в данном документе предусмотрен способ получения гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила посредством смешивания PIPA, PCAR и триалкиламина (например, триэтиламина или диизопропилэтиламина) в ацетонитриле и THF с образованием омекамтива мекарбила. Омекамтива мекарбил выделяют в виде свободного основания, а затем смешивают с 2–3 молярными эквивалентами соляной кислоты в изопропаноле и воде с образованием гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила, который можно необязательно кристаллизовать из изопропанола и воды. Выделение свободного основания омекамтива мекарбила можно проводить посредством

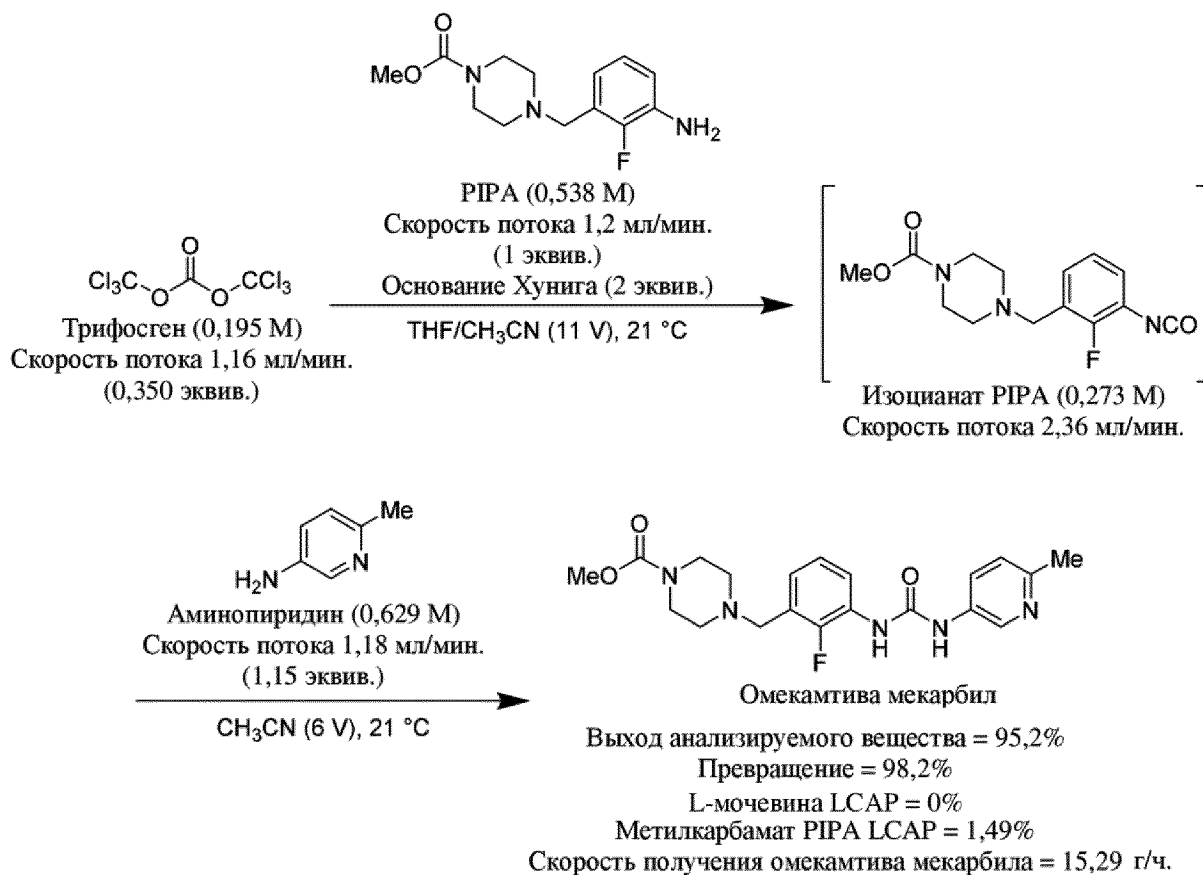
кристаллизации путем добавления воды и фильтрации. PIPA и PCAR можно получать, как раскрыто выше.

[0049] В некоторых вариантах осуществления загружают в реактор PIPA (2,1 кг, 1 эквив.), а затем PCAR (1,1 эквив.), потом THF (2,5 V) и, наконец, ацетонитрил (2,5 V). В полученную суспензию добавляют N, N-диизопропилэтиламин (1,2 эквив.) и партию нагревают до 55°C в течение 16 ч. Затем добавляют воду (5 V) в течение 15 минут и загружают в реактор заправку из свободного основания омекамтива мекарбила (0,05 эквив.). Партию встряхивают в течение 15 минут и добавляют воду (10 V) в течение 3 ч. Партию охлаждают до 20°C в течение 1 ч. и фильтруют. Осадок промывают водой:ацетонитрилом 3:1 (3 V), а затем ацетонитрилом (3×3 V). Осадок сушат на фильтре/сушилке. Свободное основание омекамтива мекарбила выделяют в виде твердого вещества с выходом 80%, с 99,9% площади пика LC и 99,3 вес. % анализируемого вещества.

[0050] Загружают в реактор свободное основание омекамтива мекарбила (2,6 кг, 1 эквив.), а затем 2-пропанол (2,6 V) и воду (1,53 V). Партию затем нагревают до 45°C. Добавляют 6 M водную HCl (2,2 эквив.) с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру партии ниже 60°C. Партию нагревают до 60°C в течение 30 минут и фильтруют в чистый реактор при 60°C. Исходный сосуд промывают смесью изопропанола:воды (1:1, всего 0,1 объема) и добавляют объем промывки в реакционную смесь. Раствор охлаждают до 45°C и суспензию заправки гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила (0,05 или 0,03 эквив.) в изопропаноле (0,14 или 0,1 V) загружают в реактор. Суспензию встряхивают в течение 1 ч. Изопропанол (3,68 V) загружают в реактор в течение 2 ч. Смесь нагревают до 55°C в течение 1 ч. и выдерживают в течение 30 минут при данной температуре. Смесь охлаждают до 45°C в течение 1 ч. Смесь встряхивают в течение 2 ч., а затем добавляют в реактор изопропанол (7,37 V) в течение 3 ч. Смесь встряхивают в течение 1 ч., а затем охлаждают до 20°C в течение 2 ч. Смесь измельчают влажным способом, пока она не будет удовлетворять требованиям d90 (например, ≤ 110 мкм), и суспензию фильтруют. Влажный осадок дважды промывают изопропанолом:водой (95:5, 2 V). Влажный осадок сушат под вакуумом до достижения уровней изопропанола ниже 1000 ppm. Осадок необязательно повторно гидратируют, при необходимости с применением, например, пара увлажненного азота, пока содержание воды в твердых веществах не будет составлять 3,0–4,2 вес. %. Материал можно повторно кристаллизовать, если он не соответствует требованиям. Гидрат дигидрохлорида омекамтива мекарбила выделяют в виде твердого вещества с выходом 91,3%, с 99,96% площади пика LC и 100,1 вес. % анализируемого вещества.

[0051] Получение гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила с применением непрерывного изготовления. В данном документе предусмотрен способ получения гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила с применением непрерывного способа изготовления. Общая процедура синтеза показана на схеме 10 ниже.

Схема 10



[0052] Таким образом, в данном документе предусмотрен способ получения гидрата дигидрохлорида омекамтвива мекарбила, включающий смешивание PIPA, трифосгена и триалкиламина в ацетонитриле и тетрагидрофуране с образованием изоцианата PIPA; смешивание изоцианата PIPA и APYR с образованием свободного основания омекамтвива мекарбила и смешивание свободного основания омекамтвива мекарбила с 2–3 молярными эквивалентами соляной кислоты в изопропаноле и воде с образованием гидрата дигидрохлорида омекамтвива мекарбила. Реакцию PIPA, трифосгена и триалкиламина (например, триэтиламина или диизопропилэтиламина) можно проводить посредством непрерывного изготовления с применением микромешалки и реакционного контура. Реакцию изоцианата PIPA и APYR можно проводить путем непрерывного изготовления с применением Y-образной мешалки и реакционного контура. PIPA и/или APYR можно получать, как описано выше.

[0053] В некоторых вариантах осуществления непрерывное изготовление проводят следующим образом. В 3–горлую 1 л колбу добавляют ацетонитрил (471 мл), а затем PIPA (100,09 г, 374 ммоль) и смесь перемешивают до растворения твердых веществ. Добавляют диизопропилэтиламин (135 мл, 770 ммоль) и смесь перемешивают до однородности. В отдельную 3–горлую 1 л колбу добавляют THF (620 мл), а затем трифосген (39,3 г, 131 ммоль) и смесь встряхивают до растворения твердых веществ. В отдельную 3–горлую 1 л колбу добавляют ацетонитрил (598 мл), а затем APYR (47,3 г, 431 ммоль). Смесь перемешивают до растворения твердых веществ. Колбы присоединяют к шприцевым насосам Asia. Обеспечивают начало потока раствора PIPA/диизопропилэтиламина при 1,2 мл/мин. (1,00 эквив. PIPA) и обеспечивают начало потока раствора трифосгена при 1,16

мл/мин. (1,05 эквив. трифосгена). Технологические потоки смешивают посредством микромешалки, а затем пропускают через 3 мл реакционный контур. Превращение PIPA в соответствующий изоцианат контролируют с помощью ReactIR. Состояние равновесия достигается практически сразу.

[0054] Обеспечивают начало потока раствора APYR начинается при 1,18 мл/мин. (1,15 эквив.). Потоки изоцианата PIPA и APYR соединяют в Y-образной мешалке и пропускают через оборудование 51 мл реакционного контура (например, трехконтурная система с объемом первого контура 10 мл, второго контура – 25 мл, а третьего контура – 16 мл). Реакционный поток пропускают через проточную ячейку ReactIR для контроля протекания реакции и собирают в сосуде, содержащем MeOH (100 мл). Эта установка работает непрерывно в течение 5,5 ч. с получением примерно 1,3 л раствора реакционного продукта.

[0055] В некоторых случаях раствор продукта переносят в 2 л реакционный сосуд и концентрируют до объема примерно 350 мл. Добавляют изопропанол (300 мл) и смесь концентрируют до объема 350 мл. Последнюю операцию повторяют три раза.

[0056] После последней перегонки сосуд заполняют азотом и добавляют дополнительные 300 мл изопропанола, а затем 125 мл воды. Температуру рубашки устанавливают при 50°C и медленно добавляют 6 М HCl (82 мл). Температуру рубашки снижают до 45°C и добавляют раствор 1:1 изопропанола:воды (50 мл). Кристаллизацию начинают путем введения затравки из дополнительных 5 г гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила, суспендированных в 15 мл изопропанола, затем выдерживают в течение 1 часа при 45°C. Добавляют изопропанол (227 мл) в смесь и температуру повышают до 55°C на 1 час. Температуру рубашки устанавливают при 45°C и смесь перемешивают приблизительно 16 ч. Изопропанол (670 мл) добавляют в течение 90 минут. Температуру рубашки снижают до 20°C и смесь перемешивают в течение 2 часов. Суспензию фильтруют и осадок промывают с помощью 800 мл изопропанола:воды 95:5. Осадок сушат под вакуумом. Гидрат дигидрохлорида омекамтива мекарбила выделяют с выходом 93,5% (99,09 г), с 99,17 вес. % и чистотой 99,7% LCAP.

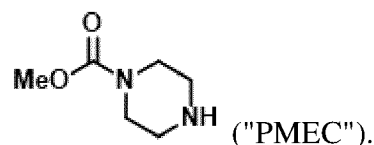
[0057] В некоторых случаях в реакционную смесь добавляют изопропанол (315 мл) и воду (125 мл). Смесь нагревают до 50°C и добавляют 6 М водной соляной кислоты (82 мл). Раствор охлаждают до 45°C и добавляют суспензию затравки гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила (5 г) в смеси изопропанола:воды (1:1, 50 мл). Суспензию встряхивают при 45°C в течение 1 часа. Добавляют изопропанол (227 мл) и смесь нагревают до 55°C в течение 1 часа. Суспензию охлаждают до 45°C и встряхивают в течение 16 часов. Изопропанол (670 мл) добавляют в течение 90 минут. Смесь охлаждают до 20°C и встряхивают в течение 2 часов. Суспензию фильтруют и осадок промывают раствором изопропанола:воды 95:5 (800 мл). Осадок сушат на фильтре/сушилке. Гидрат дигидрохлорида омекамтива мекарбила выделяют с выходом 93,5% (99,1 г), с 99,17 вес. % анализируемого вещества и 99,7% площади пика LC.

Ряд способов, раскрытых в данном документе, включает стадии, указанные как

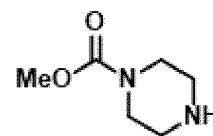
необязательные. В некоторых случаях необязательную стадию не проводят. В других случаях необязательную стадию проводят.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Гидрат фосфата пиперазинметилкарбоксилата



2. Способ синтеза гидрата фосфата пиперазинметилкарбоксилата ("PMES"), включающий:



- (a) смешивание пиперазина и метилхлорформиата с образованием PMES;
- (b) смешивание PMES и 0,5 молярного эквивалента фосфорной кислоты с образованием гидрата фосфата PMES и
- (c) необязательно отфильтровывание гидрата фосфата PMES из смеси со стадии (b).

3. Способ по п. 2, дополнительно включающий выделение PMES, образованного на стадии (a), в виде раствора в метиленхлориде, дихлорэтано, 2-метилтетрагидрофуране или их смеси.

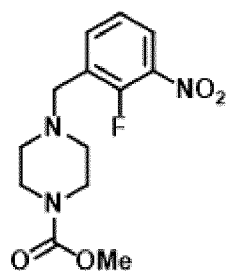
4. Способ по п. 3, где выделение проводят путем

- (i) промывания полученного PMES со стадии (a) с помощью органического растворителя;
- (ii) регулирования значения pH до 8–14 с помощью добавления основания с образованием основного водного раствора и
- (iii) экстрагирования PMES из основного водного раствора со стадии (ii) с помощью метиленхлорида, дихлорэтана, 2-метилтетрагидрофурана или их смеси.

5. Способ по п. 2, где стадию (a) проводят в водном растворе.

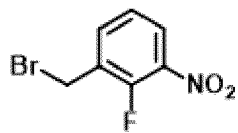
6. Способ по любому из пп. 2–5, где стадию (a) проводят при температуре 20–55°C в течение 1–12 часов.

7. Способ синтеза метил-4-(2-фтор-3-нитробензил)пиперазин-1-карбоксилата



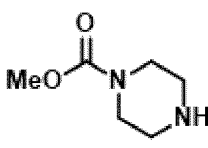
(PIP-N), включающий:

- (a) смешивание 2-фтор-3-нитротолуола, бромата натрия и бисульфита натрия в изопропилацетате и воде с образованием 1-(бромметил)-2-фтор-3-нитробензола



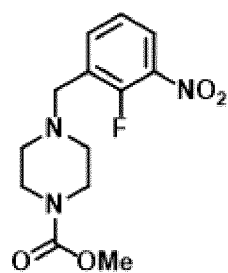
(FNB);

- (b) необязательно промывание FNB водным раствором тиосульфата натрия, водным раствором хлорида натрия или и тем и другим; и
 (c) смешивание FNB, основания, представляющего собой триалкиламин, и гидрата

фосфата пиперазинметилкарбоксилата  ("PMEC") с образованием PIPN.

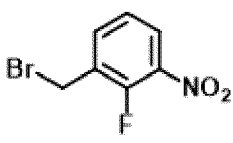
8. Способ по п. 7, где FNB промывают с помощью водного раствора тиосульфата натрия и водного раствора хлорида натрия.

9. Способ синтеза метил-4-(2-фтор-3-нитробензил)пиперазин-1-карбоксилата



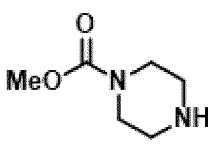
(PIPN), включающий:

- (a) смешивание 2-фтор-3-нитротолуола, бензоилпероксида, N-бромсукцинимиды и уксусной кислоты при температуре 70–95°C с образованием 1-(бромметил)-2-фтор-3-

нитробензола  (FNB);

- (b) необязательно экстрагирование FNB с помощью толуола, промывание FNB с помощью водного основного раствора или и то и другое;

- (c) смешивание FNB, основания, представляющего собой триалкиламин, и гидрата

фосфата пиперазинметилкарбоксилата  ("PMEC") с образованием PIPN.

10. Способ по п. 9, где FNB экстрагируют с помощью толуола и промывают с помощью водного раствора гидроксида натрия.

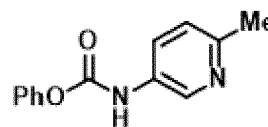
11. Способ по любому из пп. 7–10, где PIPN образуется в виде гидрохлоридной соли.

12. Способ по любому из пп. 7–11, где гидрат фосфата PMECS получают с помощью способа по любому из пп. 2–6.

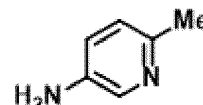
13. Способ по любому из пп. 7–12, где основание, представляющее собой триалкиламин, предусматривает диизопропилэтиламин или триэтиламин.

14. Способ по любому из пп. 7–13, где перед смешиванием FNB, основания, представляющего собой триалкиламин, и гидрата фосфата PMECS способ дополнительно включает добавление диэтилфосфита и триалкиламина и перемешивание полученной смеси при температуре 30–65°C.

15. Способ синтеза фенил-(6-метилпиридин-3-ил)карбамата



(PCAR), включающий смешивание 5-амино-2-метилпиридина (APYR) и фенилхлорформиата в ацетонитриле с образованием PCAR, где смешивание проводят в отсутствие N-метилпирролидинона (NMP).

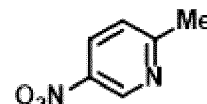


16. Способ по п. 15, где смешивание проводят при температуре 15–30°C в течение 1–15 часов.

17. Способ по п. 15 или п. 16, где PCAR образуется в виде гидрохлоридной соли.

18. Способ по любому из пп. 15–17, дополнительно включающий получение APYR с помощью способа, включающего:

(i) осуществление гидрирования 2-метил-5-нитропиридина (NPYR) в присутствии палладиевого катализатора с образованием неочищенного APYR и



(ii) кристаллизацию APYR из неочищенного APYR в изопропилацетате и гептане.

19. Способ по п. 18, дополнительно включающий перед стадией (i) промывание NPYR в изопропилацетате с помощью водного раствора гидроксида натрия с последующим смешиванием промытого NPYR в изопропилацетате с активированным углем.

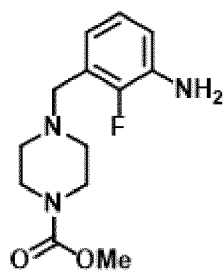
20. Способ по любому из пп. 15–17, дополнительно включающий перед смешиванием APYR и фенилхлорформиата очистку APYR с помощью способа, включающего:

(i) промывание раствора неочищенного APYR в изопропилацетате, где неочищенный APYR содержит не более 10 вес. % гидрохлорида APYR, с помощью водного раствора гидроксида натрия и смешивание промытого APYR с активированным углем с образованием раствора APYR после фильтрации и

(ii) кристаллизацию APYR из раствора APYR со стадии (i) из изопропилацетата и гептана.

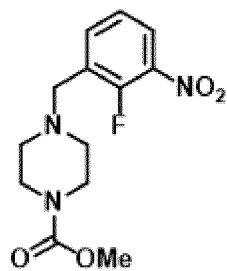
21. Способ по любому из пп. 15–20, дополнительно включающий кристаллизацию PCAR.

22. Способ синтеза метил-4-(3-амино-2-фторбензил)пиперазин-1-карбоксилата



(PIPA), включающий

- (a) смешивание метил-4-(2-фтор-3-нитробензил)пиперазин-1-карбоксилата



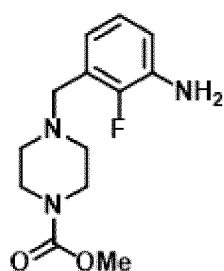
(PIPn), водного раствора неорганического основания и толуола с образованием раствора свободного основания PIPn;

- (b) осуществление гидрирования раствора свободного основания PIPn в присутствии палладиевого катализатора в смеси растворителей из толуола и спирта с образованием неочищенного PIPA, где спирт предусматривает этанол или изопропанол; и
(c) кристаллизацию PIPA из неочищенного PIPA в гептане и толуоле.

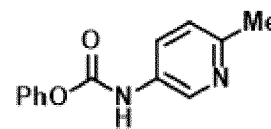
23. Способ по п. 22, где неорганическое основание предусматривает гидроксид натрия.

24. Способ получения гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила, включающий:

- (a) смешивание метил-4-(3-амино-2-фторбензил)пиперазин-1-карбоксилата



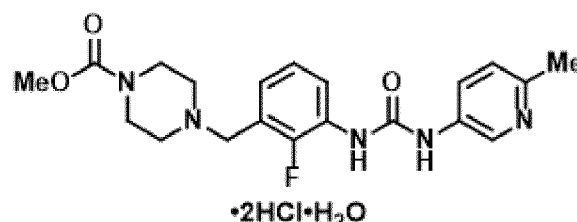
(PIPA), фенил-(6-метилпирдин-3-ил)карбамата



(PCAR) и триалкиламина в ацетонитриле и тетрагидрофуране с образованием раствора неочищенного омекамтива мекарбила;

(b) выделение свободного основания омекамтива мекарбила из раствора неочищенного омекамтива мекарбила и

(c) смешивание выделенного свободного основания омекамтива мекарбила с 2–3 молярными эквивалентами соляной кислоты в изопропанол и воде с образованием



гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила

25. Способ по п. 24, где триалкиламин предусматривает диизопропилэтиламин или триэтиламин.

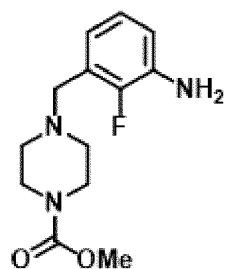
26. Способ по п. 24 или п. 25, где выделение на стадии (b) включает кристаллизацию свободного основания омекамтива мекарбила путем добавления воды к раствору неочищенного омекамтива мекарбила со стадии (a) и отфильтровывание кристаллизованного свободного основания омекамтива мекарбила.

27. Способ по любому из пп. 24–26, дополнительно включающий кристаллизацию гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила из изопропанола и воды.

28. Способ по любому из пп. 24–27, где PCAR получают с помощью способа по любому из пп. 15–21.

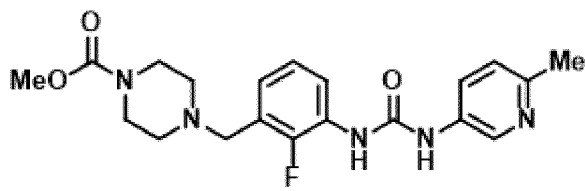
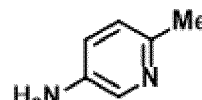
29. Способ получения гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила, включающий:

(a) смешивание метил-4-(3-амино-2-фторбензил)пиперазин-1-карбоксилата



(PIPA), трифосгена и триалкиламина в ацетонитриле и тетрагидрофуране с образованием изоцианата PIPA;

(b) смешивание изоцианата PIPA и 5-амино-2-метилпиридина (APYR) с образованием свободного основания омекамтива мекарбила



(c) смешивание свободного основания омекамтива мекарбила с 2–3 молярными эквивалентами соляной кислоты в изопропаноле и воде с образованием гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила.

30. Способ по п. 29, где стадию (a) проводят посредством непрерывного изготовления, включающего смешивание первого раствора, содержащего PIPA и триалкиламин в ацетонитриле, и второго раствора, содержащего трифосген в тетрагидрофуране, с применением чипа для микроперемешивания и реакционного контура с образованием изоцианата PIPA.

31. Способ по п. 29 или п. 30, где стадию (b) проводят посредством непрерывного изготовления, включающего смешивание раствора, содержащего изоцианат PIPA, и раствора, содержащего APYR, с применением Y-образной мешалки и реакционного контура.

32. Способ по любому из пп. 29–31, где АРҮР получают с помощью способа по любому из пп. 18–21.

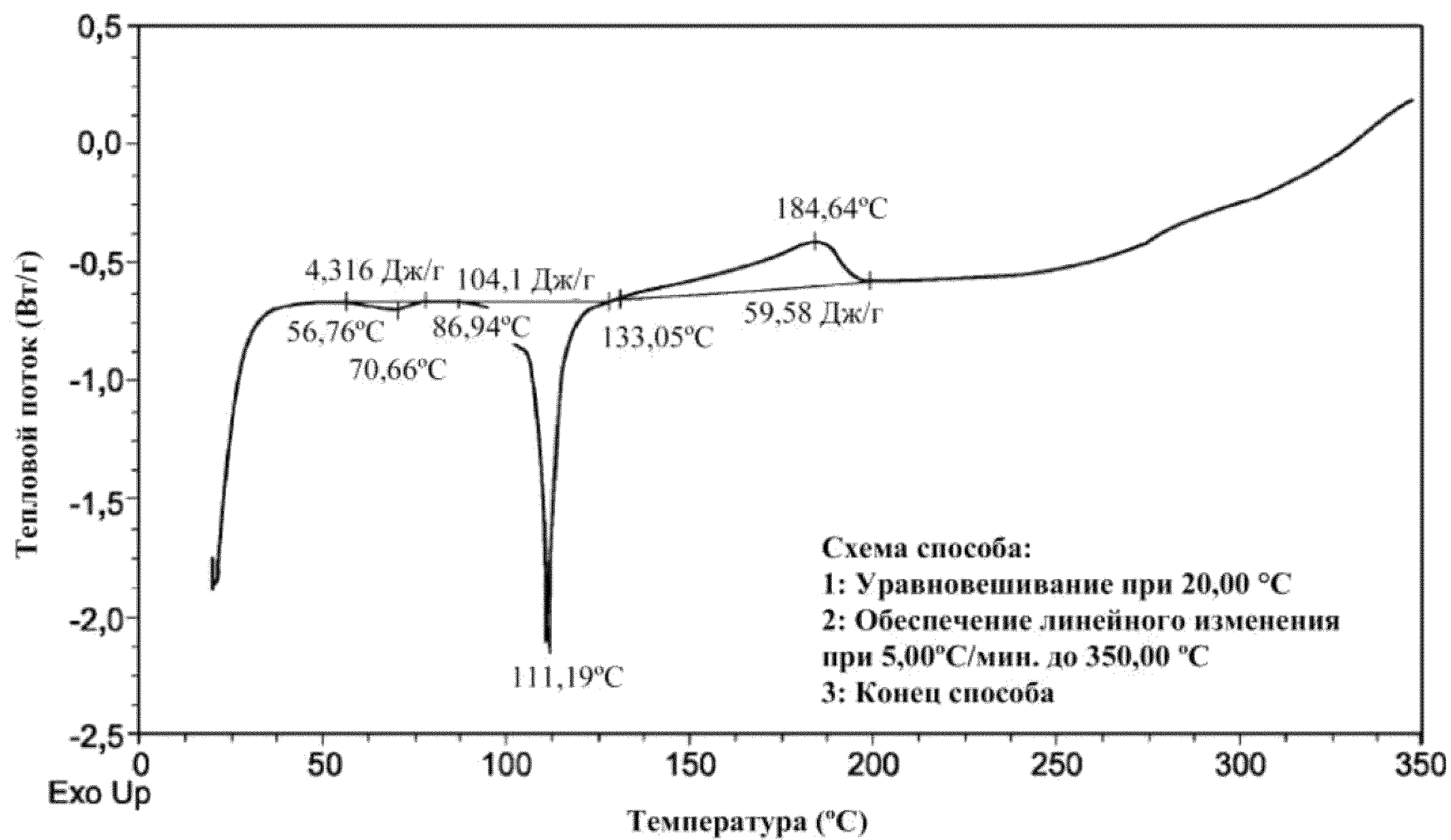
33. Способ по любому из пп. 24–32, где РІРА получают с помощью способа по любому из пп. 21–23.

По доверенности

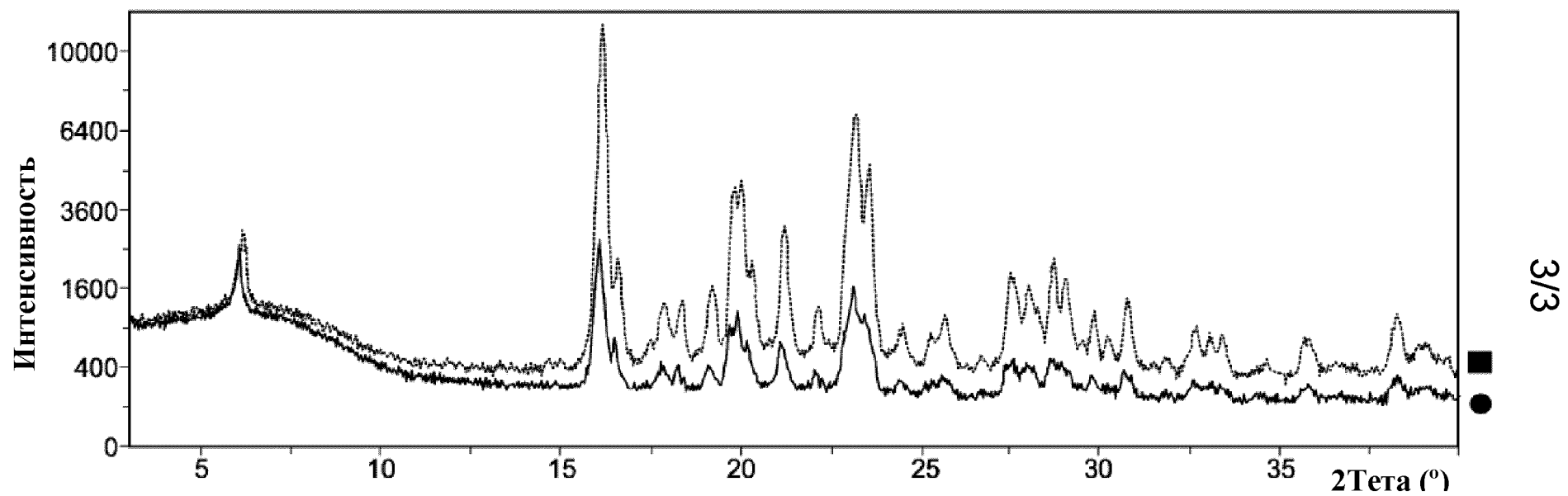


Соль РМЕС	Начало повышения веса при DVS
Полусульфат	35 RH
Ацетат	50 RH
Полуфосфат	65 RH

Фигура 1



Фигура 2



Фигура 3