

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039850

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.03.21

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

(21) Номер заявки
202090174

(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

(43) 2020.04.30

(86) PCT/US2018/040176

(87) WO 2019/006231 2019.01.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
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)

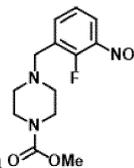
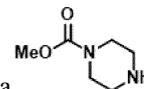
(56) WO-A1-2014152270
WO-A1-2016082930
WO-A2-2008047229

BOUNKHAM THAVONEKHAM: "A Practical Synthesis of Ureas from Phenyl Carbamates", SYNTHESIS, vol. 1997, no. 10, 1997, pages 1189-1194, XP055516403, ISSN: 0039-7881, DOI: 10.1055/s-1997-1335 page 1193, paragraph 2

SWANSON DEVIN M ET AL: "Identification and biological evaluation of 4-(3-trifluoromethylpyridin-2-yl)piperazin e-1-carboxylic acid (5-trifluoromethylpyridin-2-yl)amide, a high affinity TRPV1 (VR1) vanilloid receptor antagonist", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 6, 2005, pages 1857-1872, XP002445733, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM0495071 page 1868, right-hand column, paragraph 4
US-A1-2006014761

(57)

Настоящее изобретение относится к гидрату фосфата пиперазинметилкарбоксилата (РМЕС) и способу его получения, который включает (а) смешивание пиперазина и метилхлорформиата с образованием РМЕС; и (b) смешивание РМЕС и 0,5 молярного эквивалента фосфорной кислоты в водном растворе с образованием гидрата фосфата РМЕС. Гидрат фосфата РМЕС менее гигроскопичен и его можно хранить в воздухонепроницаемых алюминиевых пакетах, чтобы избежать контакта с влагой. Настоящее изобретение также раскрывает способ синтеза



метил-4-(2-фтор-3-нитробензил)пиперазин-1-карбоксилата (PIPN) с использованием указанного выше гидрата фосфата пиперазинметилкарбоксилата.

B1

039850

039850 B1

Область изобретения

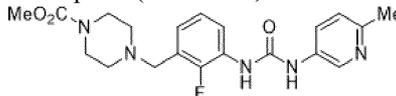
Предусмотрены гидрат фосфата пиперазинметилкарбоксилата (РМЕС), способ синтеза гидрата фосфата пиперазинметилкарбоксилата и способ синтеза метил-4-(2-фтор-3-нитробензил)пиперазин-1-карбоксилата (PIPН).

Предпосылки к созданию изобретения

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.

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.

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



Омекамтива мекарбил является первым в своем классе прямым активатором миозина 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.

Существует постоянная потребность в промышленном способе изготовления омекамтива мекарбила, который решает вопросы, специфические в отношении изготовления АРІ, 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

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

Также в данном документе предусмотрены способы синтеза фосфатной соли РМЕС, включающие а) смешивание пиперазина и метилхлорформиата с образованием РМЕС; б) смешивание РМЕС и 0,5 молярного эквивалента фосфорной кислоты с образованием фосфата РМЕС и (с) необязательно отфильтровывание фосфата РМЕС из смеси со стадии (б). В некоторых случаях стадию (а) проводят в водном растворе, что обеспечивает получение гидрата фосфата РМЕС при соотношении РМЕС и воды приблизительно 2:1. В различных случаях стадию (а) проводят при температуре от 20 до 55°C в течение 1-12 ч. В некоторых случаях РМЕС, образованный на стадии (а), выделяют в виде раствора в метилхлориде, дихлорэтано, 2-метилтетрагидрофуране или их смеси. Более конкретно, выделение можно проводить путем (i) промывания полученного РМЕС со стадии (а) с помощью органического растворителя; (ii) регулировки значения рН 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 метилхлорида, дихлорэтано, 2-метилтетрагидрофурана или их смеси.

Также в данном документе предусмотрены способы синтеза метил-4-(2-фтор-3-нитробензил)пиперазин-1-карбоксилата (PIPН), включающие (а) смешивание 2-фтор-3-нитротолуола, бромата натрия и бисульфита натрия в изопропилацетате и воде с образованием 1-(бромметил)-2-фтор-3-нитробензола (FNB); (б) необязательно промывание FNB водным раствором тиосульфата натрия, водным раствором хлорида натрия или и тем и другим; и (с) смешивание FNB, основания, представляющего собой триалки-

ламин, и фосфата пиперазинметилкарбоксилата (РМЕС), например гидрата фосфата РМЕС, с образованием РІРН. В некоторых случаях FNB промывают с помощью водного раствора тиосульфата натрия и водного раствора хлорида натрия. Альтернативно, РІРН можно получать путем (а) смешивания 2-фтор-3-нитротолуола, бензоилпероксида, N-бромсукцинимиды и уксусной кислоты при температуре 70-95°C с образованием 1-(бромметил)-2-фтор-3-нитробензола (FNB); (б) необязательно экстрагирования FNB с помощью толуола, промывания FNB с помощью водного основного раствора или и того и другого; (с) смешивания FNB, основания, представляющего собой триалкиламин, и фосфата пиперазинметилкарбоксилата (РМЕС), например гидрата фосфата РМЕС, с образованием РІРН. В некоторых случаях FNB экстрагируют с помощью толуола и промывают с помощью водного раствора гидроксида натрия. В любом способе получения РІРН РІРН может образовываться в виде гидрохлоридной соли. В любом способе получения РІРН фосфат РМЕС, например гидрат фосфата РМЕС, можно получать, как раскрыто в данном документе. В любом способе получения РІРН основание, представляющее собой триалкиламин, предусматривает диизопропилэтиламин или триэтиламин. В любом способе получения РІРН 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.

Краткое описание фигур

На фиг. 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 полосульфат, и солевой формы, представляющей собой ацетат. Начало увеличения веса при DVS для каждой соли измеряли как указано, при 35% относительной влажности (RH) для полосульфата; 50% RH для ацетата и 65% RH для гидрата фосфата. Гидрат фосфата называется фосфатом или полуфосфатом, а полосульфат называется сульфатом или полосульфатом на фигуре.

На фиг. 2 показан спектр дифференциальной сканирующей калориметрии гидрата фосфата РМЕС.

На фиг. 3 показана порошковая рентгенограмма для гидрата фосфата РМЕС (квадрат) и суспензии РМЕС (круг).

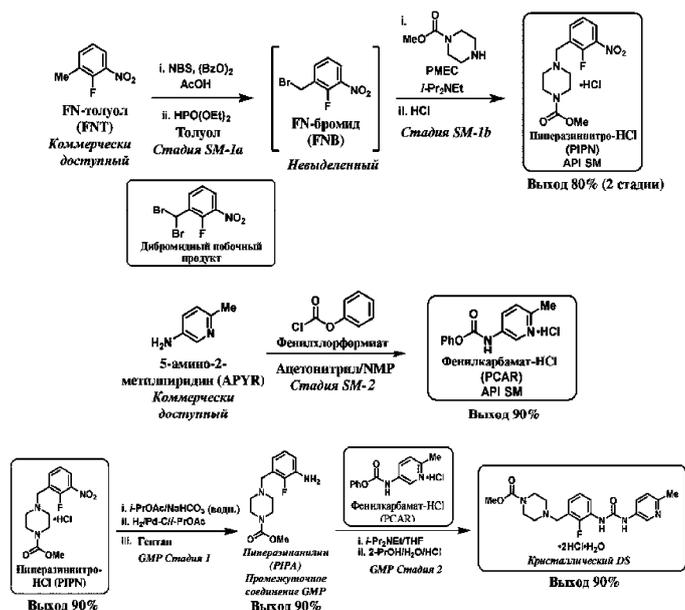
Подробное описание

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.

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 удалить (например, N-метилпирролидон, NMP), исключение использования кристаллизации выпариванием и выделение промежуточных веществ для исключения сложных замен растворителей.

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-НСІ (РІРН) и фенилкарбамата-НСІ (РСАР), из коммерчески доступных сырьевых материалов FN-толуола (FNT) и 5-амино-2-метилпиридина (APYR) соответственно. Выделенное промежуточное соединение согласно GMP, пиперазинанилин (РІРА), получают из РІРН посредством гидрирования и последующего сочетания с РСАР 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.

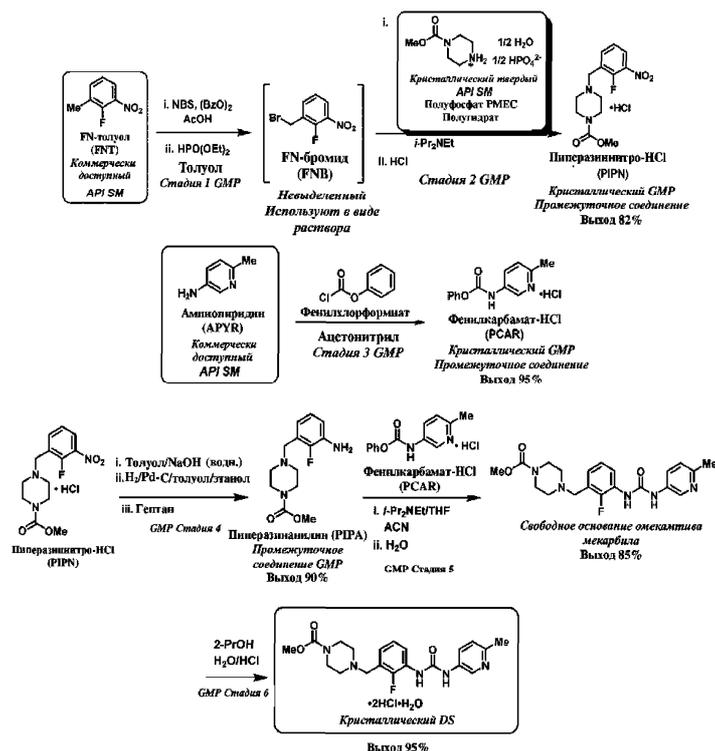
Схема 1:



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 пиперазинитро-НCl (PIPН). Свободное основание PMEС представляет собой масло, которое содержит различные уровни пиперазина, что приводит к образованию примесей (например, BISON 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 удалить, 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 PIPН 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.

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 PMEС.

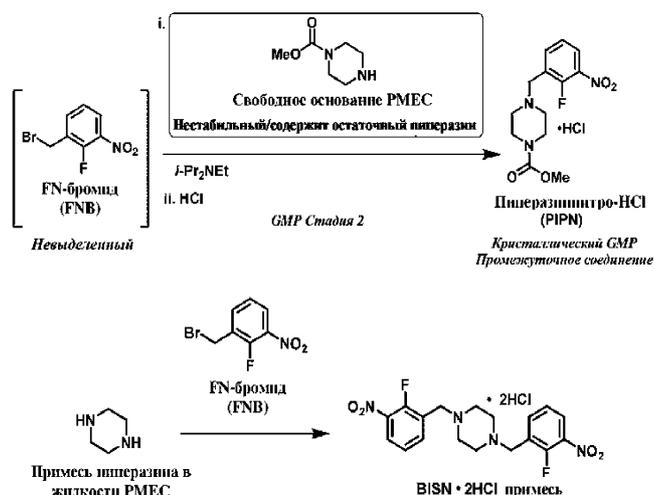
Схема 2:



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.

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:

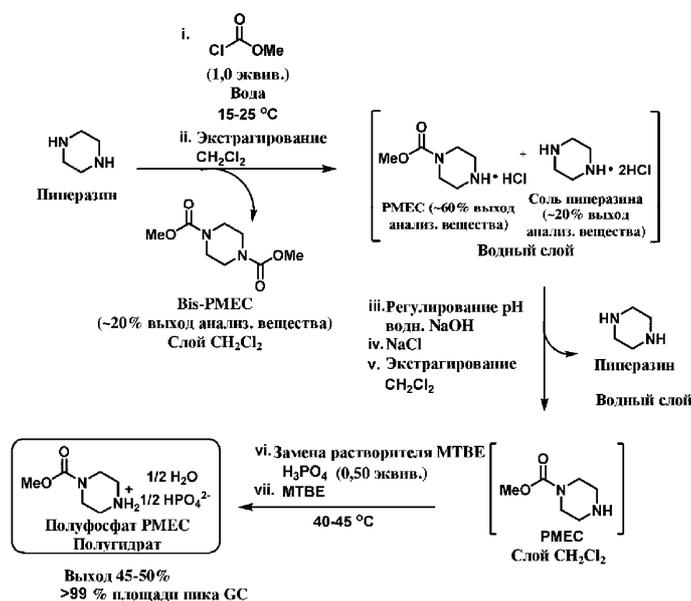


Стабильная кристаллическая соль РМЕС с низкими и постоянными уровнями пиперазина рассматривалась как коммерческий исходный материал для API. Множество солей, таким образом, проверялось для определения подходящего кандидата. Фосфат РМЕС, например гидрат фосфата РМЕС, как обнаружено, был менее гигроскопичным,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

В качестве преимущества фосфат РМЕС, например гидрат фосфата РМЕС, можно добавлять непосредственно в реакционную смесь для получения РІРN. 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 РІРN. Партия РІРN, полученная таким образом (5 кг), содержала менее 0,1% площади пика LC остаточного ВІSN.

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 на трет-бутилметиловый эфир 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:



Общий способ синтеза для получения фосфата РМЕС, например гидрата фосфата РМЕС, включает смешивание пиперазина и метилхлорформиата с образованием РМЕС, 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 ч.

Конкретные способы экстрагирования и процедуры обработки после реакции показаны на схеме 4 для очистки фосфата РМЕС. Однако можно применять другие процедуры обработки. РМЕС можно очищать из бис-РМЕС, 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-РМЕС отделяют в слое органического растворителя, а желаемый РМЕС остается в водном слое. РМЕС можно дополнительно очищать. Например, РМЕС 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 РМЕС находится в органическом растворителе. В некоторых случаях органический растворитель предусматривает метиленхлорид. РМЕС в органическом растворителе может подвергаться замене растворителя с экстрагирующего органического растворителя на метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ) и введению в реакцию с фосфорной кислотой с образованием фосфатной соли.

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 ч, поддерживая температуру партии при $\leq 20^\circ\text{C}$. Реакционную смесь перемешивают при $20\pm 5^\circ\text{C}$ в течение ≥ 1 ч. 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 (МТБЕ) (8 V или 4,5 V) и раствор концентрируют до 2,5 V. Добавляют МТБЕ (3,5 или 4,5 V) и концентрируют до 2,5 V. Снова добавляют МТБЕ (3,5 V) и смесь окончательно фильтруют. Профильтрованный раствор нагревают до $45\pm 5^\circ\text{C}$ (например, $40-50^\circ\text{C}$) и добавляют 85% раствор фосфорной кислоты (0,5 эквив.) в МТБЕ (1,5 V или 3,5 V) в течение ≥ 3 ч при поддержании температуры партии $45\pm 5^\circ\text{C}$ (например, $40-50^\circ\text{C}$). Суспензию охлаждают до $20\pm 5^\circ\text{C}$ в течение 2 ч и встряхивают в течение 1 ч при $20\pm 5^\circ\text{C}$. Суспензию фильтруют и полученный осадок промывают с помощью МТБЕ (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 МТБЕ и 0,2% площади пика GC остаточного пиперазина.

Процедура изготовления PIPN из FNT. FNT можно подвергать бромированию с образованием FNB, который, в свою очередь, может реагировать с гидратом фосфата РМЕС с образованием PIPN (см., например, вверху схемы 2). FNT можно подвергать бромированию с образованием FNB посредством реакции с NBS и бензоилхлоридом в уксусной кислоте при температуре $70-95^\circ\text{C}$. 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 $30-65^\circ\text{C}$ для снижения уровня нежелательной двубромистой 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 PIPN. PIPN можно затем превращать в гидрохлоридную солевую форму посредством смешивания с соляной кислотой и затем можно выделять.

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 мин, затем охлаждают до 20°C . Воду (5,5 V) и толуол (8 V) загружают в реактор и партию энергично встряхивают в течение 30 мин. 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 мин. 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 ч 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

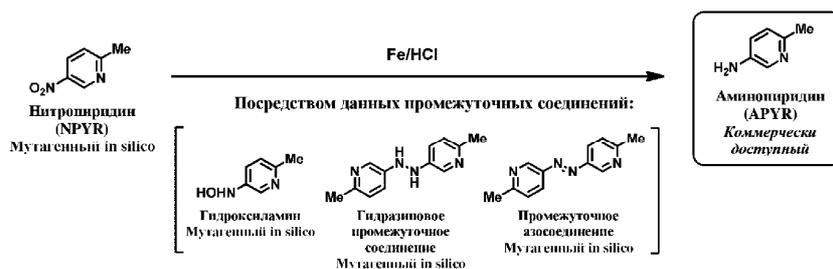
55°C и добавляют концентрированную HCl (0,15 V) в течение 30 мин. В раствор вводят затравку PIPN-HCl (3 мол.%) и выдерживают при 55°C в течение 15 мин. Дополнительную концентрированную HCl (0,62 V) добавляют в течение 4 ч. Раствор выдерживают при 55°C в течение 15 мин и охлаждают до 20°C в течение ≥ 1 ч. Раствор перемешивают в течение 30 мин 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).

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 реакцию 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 мин и охлаждают до 20°C. Воду (5,5 V) и толуол (8 V) добавляют в сосуд и двухфазную смесь энергично встряхивают в течение 30 мин. 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 мин. 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 реакцию 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 ч при 25°C и добавляют воду (5 V) при поддержании температуры партии ниже 30°C. Двухфазную смесь встряхивают в течение 30 мин и слои разделяют. Органическую фазу дважды промывают 3 M водным хлоридом аммония (5 V) и один раз 1 M 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 мин. Раствор встряхивают при 55°C в течение 15 мин и вводят затравку суспензии PIPN (гидрохлоридную соль, 0,045 эквив.) в изопропанол (0,2 V). Суспензию встряхивают при 55°C в течение 30 мин. Дополнительную водную 32 вес.% соляную кислоту (1,0 эквив.) добавляют в течение 4 ч. Суспензию встряхивают при 55°C в течение 30 мин и охлаждают до 20°C за 2 ч. Суспензию встряхивают в течение 30 мин и фильтруют. Осадок продукта дважды промывают изопропанолом (5,6 V). Осадок продукта сушат на фильтре/сушилке с образованием PIPN с выходом 82%, с 98,6 вес.% анализируемого вещества и 99,6% площади пика LC.

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 мин. 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 дибромистого продукта.

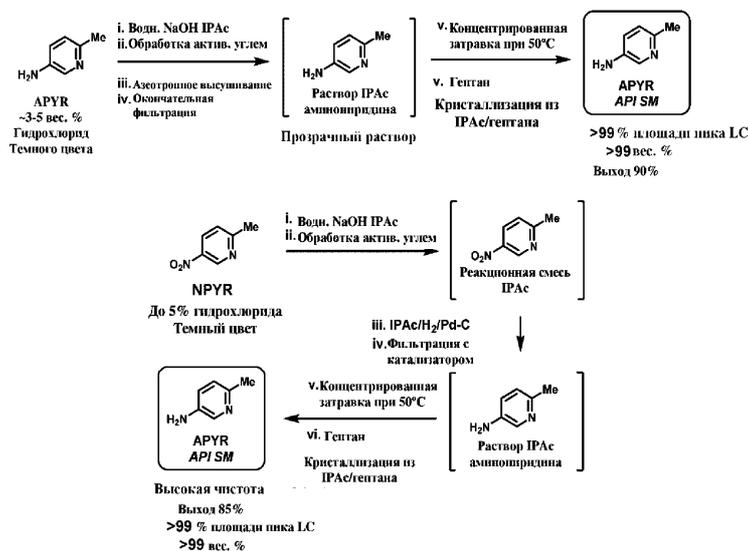
Изготовление APYR. 5-Амино-2-метилпиридин (APYR) коммерчески доступен в качестве сырьевого материала, однако он содержит различные количества гидрохлоридной соли (3-5 вес.%) и обеспечивается в виде темно-коричневого или черного материала. Кроме того, он может содержать множество потенциально генотоксичных 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:



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:



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 затравку из очищенного APYR (1 мол.%). Суспензию встряхивают в течение 30 мин, охлаждают до 20°C в течение 3 ч и встряхивают в течение 1 ч. Гептан (8 объемов) добавляют в течение 3 ч для завершения кристаллизации материала. Суспензию встряхивают в течение 1 ч, 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.

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

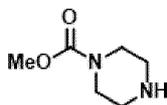
изопропилацетата и гептана. В некоторых случаях NPYR очищают перед гидрированием путем промывания изопропилацетатом и водным гидроксидом натрия и осуществления обработки активированным углем (смешивания с активированным углем, затем отфильтровывания активированного угля).

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 Escat™ 1421, загрузка 1,5 вес.%) в течение приблизительно 1 ч. 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.

Ряд способов, раскрытых в данном документе, включает стадии, указанные как необязательные. В некоторых случаях необязательную стадию не проводят. В других случаях необязательную стадию проводят.

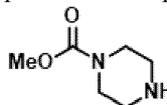
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Гидрат фосфата пиперазинметилкарбоксилата



(PMEC).

2. Способ синтеза гидрата фосфата пиперазинметилкарбоксилата



(PMEC), включающий:

- (a) смешивание пиперазина и метилхлорформиата с образованием PMEC;
- (b) смешивание PMEC и 0,5 молярного эквивалента фосфорной кислоты в водном растворе с образованием гидрата фосфата PMEC.

3. Способ по п.2, дополнительно включающий отфильтровывание гидрата фосфата PMEC из смеси со стадии (b).

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

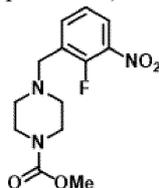
5. Способ по п.4, где выделение проводят путем:

- (i) промывания полученного PMEC 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 PMEC из основного водного раствора со стадии (ii) с помощью метиленхлорида, дихлорэтана, 2-метилтетрагидрофурана или их смеси.

6. Способ по п.2 или 3, где стадию (a) проводят в водном растворе.

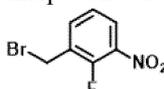
7. Способ по любому из пп. 2-6, где стадию (a) проводят при температуре 20-55°C в течение 1-12 ч.

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



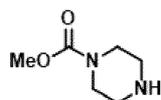
(PIPNC), включающий:

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



(FNB); и

(b) смешивание FNB, основания, представляющего собой триалкиламин, и гидрата фосфата пиперазинметилкарбоксилата

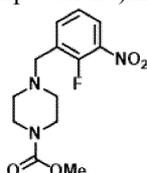


(PMEC) с образованием PIPN.

9. Способ по п.8, дополнительно включающий перед стадией (b) промывание FNB водным раствором тиосульфата натрия, водным раствором хлорида натрия или и тем и другим.

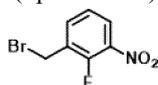
10. Способ по п.9, где FNB промывают с помощью водного раствора тиосульфата натрия и водного раствора хлорида натрия.

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



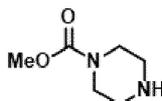
(PIPN), включающий:

(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) смешивание FNB, основания, представляющего собой триалкиламин, и гидрата фосфата пиперазинметилкарбоксилата



(PMEC) с образованием PIPN.

12. Способ по п.11, дополнительно включающий перед стадией (b) экстрагирование FNB с помощью толуола, промывание FNB с помощью водного основного раствора или и то и другое.

13. Способ по п.12, где FNB экстрагируют с помощью толуола и промывают с помощью водного раствора гидроксида натрия.

14. Способ по любому из пп. 8-13, дополнительно включающий образование PIPN в виде гидрохлоридной соли посредством смешивания PIPN с водным раствором соляной кислоты.

15. Способ по любому из пп. 8-14, где гидрат фосфата PMEC получают с помощью способа по любому из пп. 2-7.

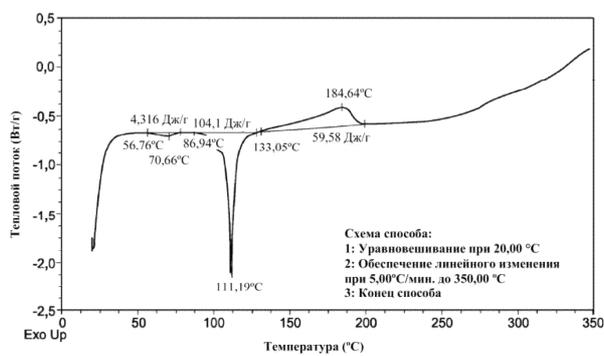
16. Способ по любому из пп. 8-15, где основание, представляющее собой триалкиламин, предусматривает диизопропилэтиламин или триэтиламин.

17. Способ по любому из пп. 8-16, где перед смешиванием FNB, основания, представляющего собой триалкиламин, и гидрата фосфата PMEC способ дополнительно включает добавление диэтилфосфита и триалкиламина и перемешивание полученной смеси при температуре 30-65°C.

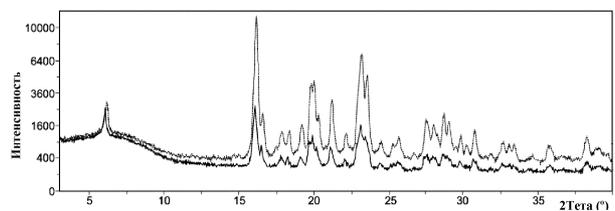


Соль РМЕС	Начало повышения веса при DVS
Полусульфат	35 RH
Ацетат	50 RH
Полуфосфат	65 RH

Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

