

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290260 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.20

(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

(62) 202090174; 2018.06.29

(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 данном документе предусмотрен синтез гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила и различных промежуточных соединений.

202290260

A1

A1

202290260

СИНТЕЗ ОМЕКАМТИВА МЕКАРБИЛА

Область изобретения

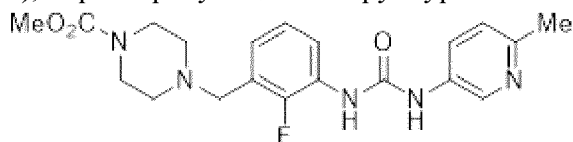
[0001] Предусмотрены способы получения омекамтива мекарбила и новых промежуточных соединений омекамтива мекарбила и способы синтеза промежуточных соединений.

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 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.

[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 (c) 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 (c) 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 (PCAR), включающие смешивание 5-амино-2-метилпиридина (APYR) и фенилхлорформиата в ацетонитриле с образованием PCAR, 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 PCAR образуется в виде гидрохлоридной соли. В некоторых случаях способ может также включать 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. В различных случаях способ может также включать перед стадией (i) промывание NPYR в изопропилацетате с помощью водного раствора гидроксида натрия с последующим смешиванием промытого NPYR в изопропилацетате с активированным углем. В некоторых случаях способ может также включать 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 после фильтрации раствора APYR; и (ii) кристаллизацию APYR из раствора APYR со стадии (i) из изопропилацетата и гептана. В различных случаях способ может также включать кристаллизацию PCAR.

[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 (PMEC), 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 PMEC.

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

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

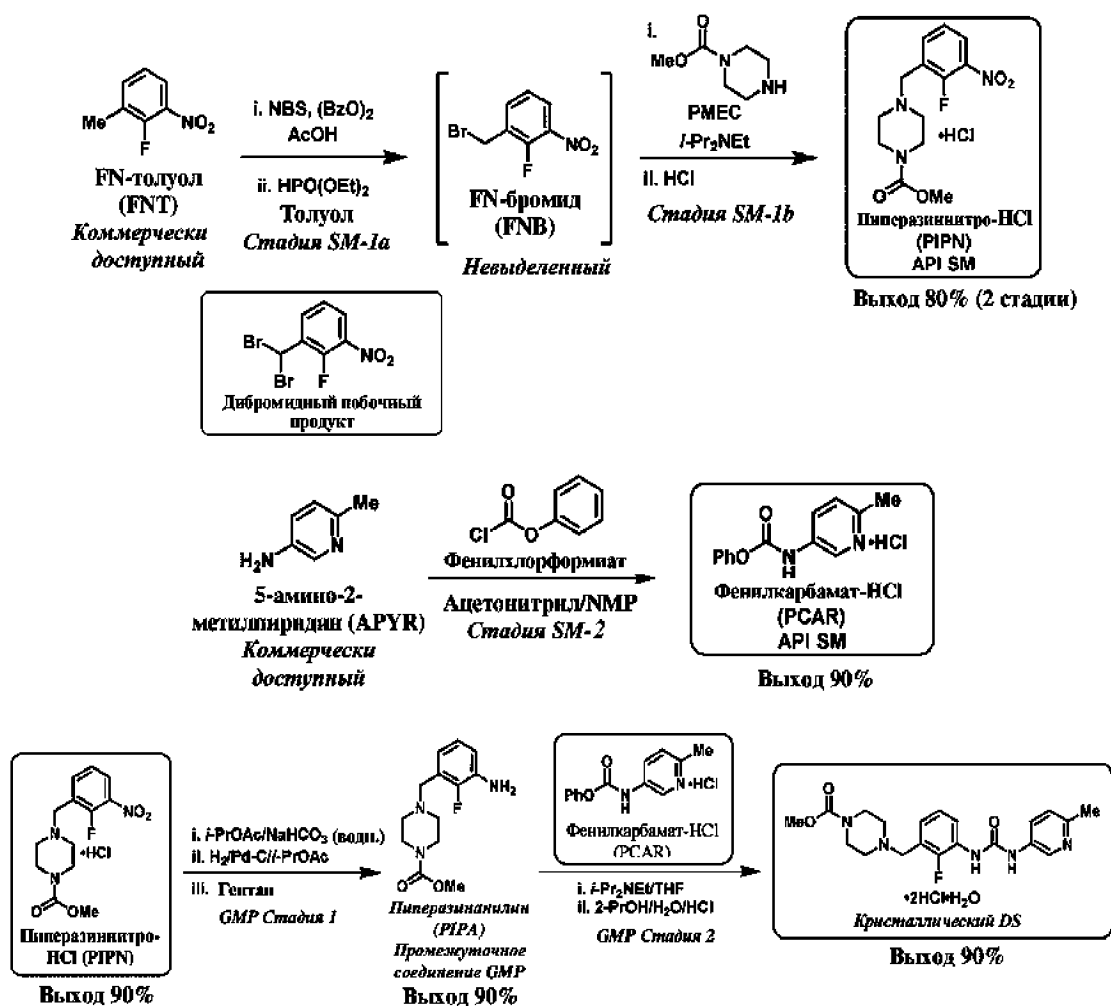
[0017] Гидрат дигидрохлорида омекамтива мекарбила используют в пероральном составе для лечения сердечной недостаточности. Конкретные условия включают без ограничения острую (или декомпенсированную) застойную сердечную недостаточность и хроническую застойную сердечную недостаточность; в частности, заболевания,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

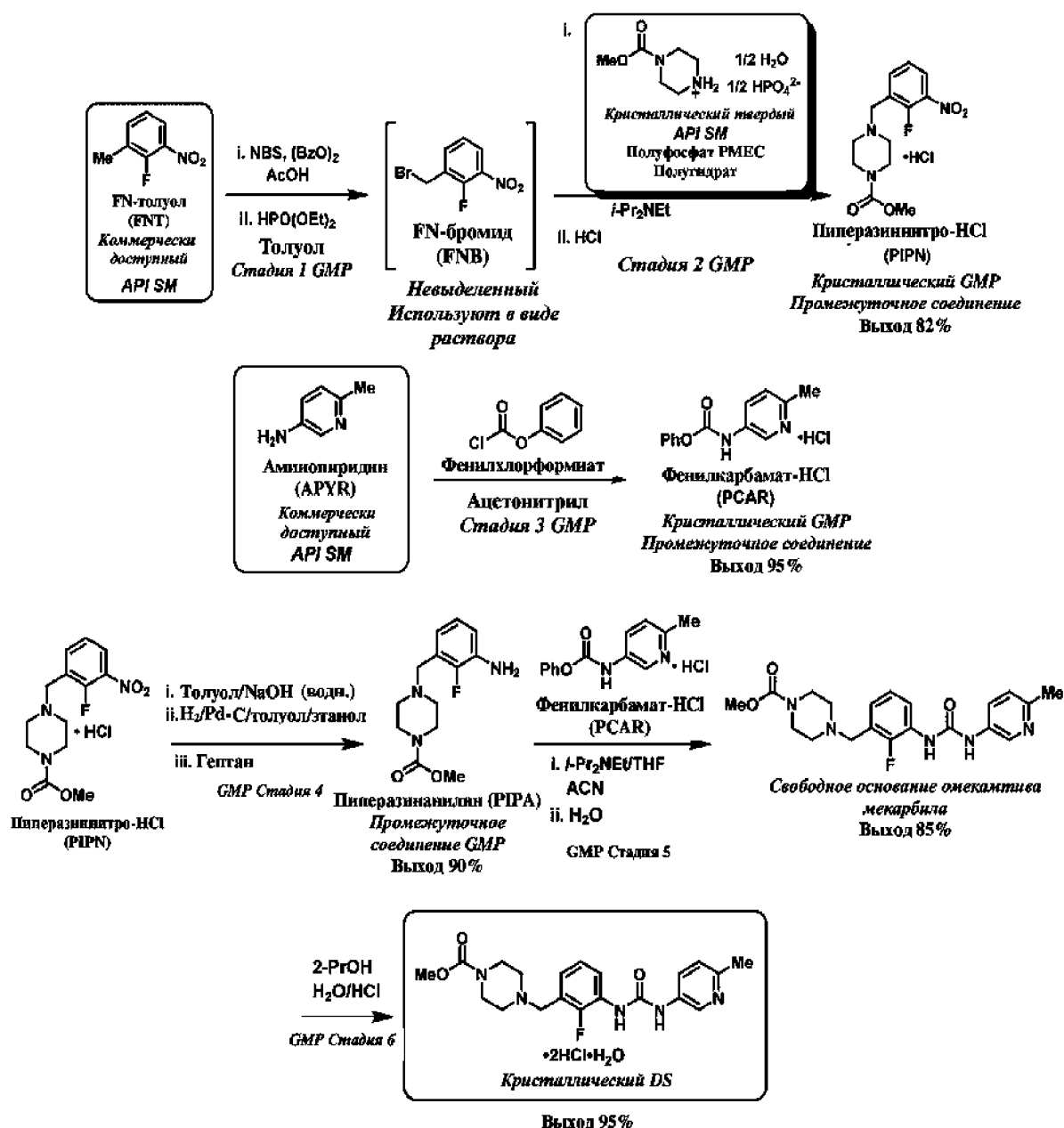


[0020] Для синтеза, раскрытого в данном документе, исходные материалы для API перемещали выше по потоку в последовательности с целью удовлетворения требований по выбору и обоснованию исходных материалов для API для различных контролирующих органов, например, EMA и FDA. Таким образом, раскрытый в данном 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 PMECS при образовании промежуточного соединения пиперазиннитро-НCl (PIP-N). Свободное основание PMECS представляет собой масло, которое содержит различные уровни пиперазина, что приводит к образованию примесей (например, BISN в продукте PIP-N, см. схему 3). Напротив, фосфат PMECS представляет стабильную кристаллическую соль, которая имеет низкие и постоянные уровни пиперазина. Таким образом, применение полугидрата полуфосфата PMECS вместо свободного основания PMECS 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

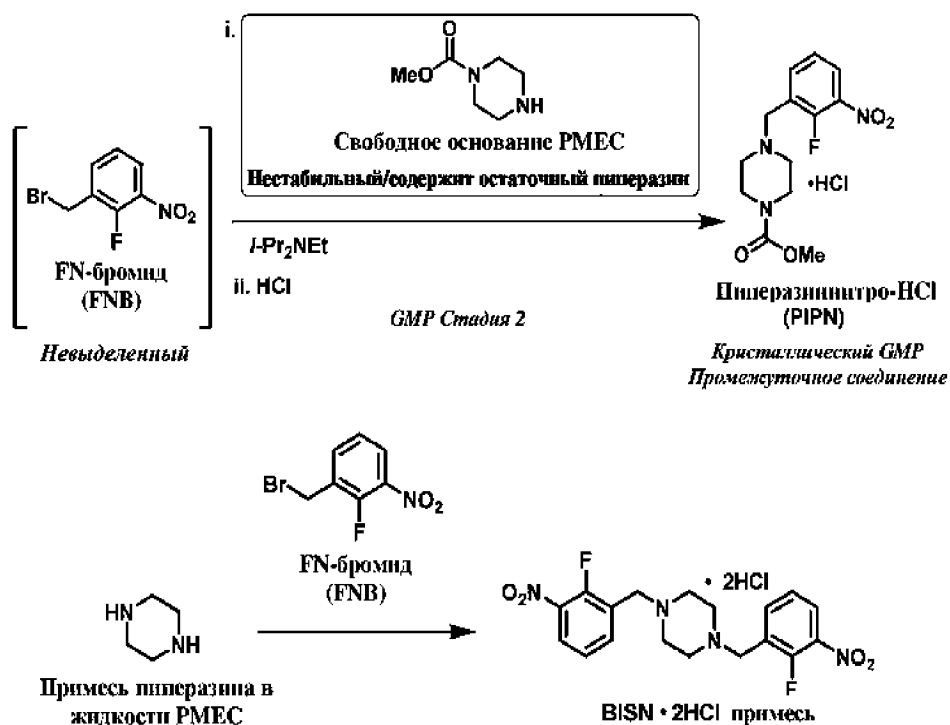


[0022] FN-толуол представляет собой сырьевой материал, который изготовлен из толуола с помощью короткой последовательности синтеза. Фракционная перегонка смеси полученных изомеров обеспечивает требуемый региоизомер, 2-фтор-3-нитротолуол, с приемлемой чистотой, с не более чем 0,5% площади пика GC любых 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



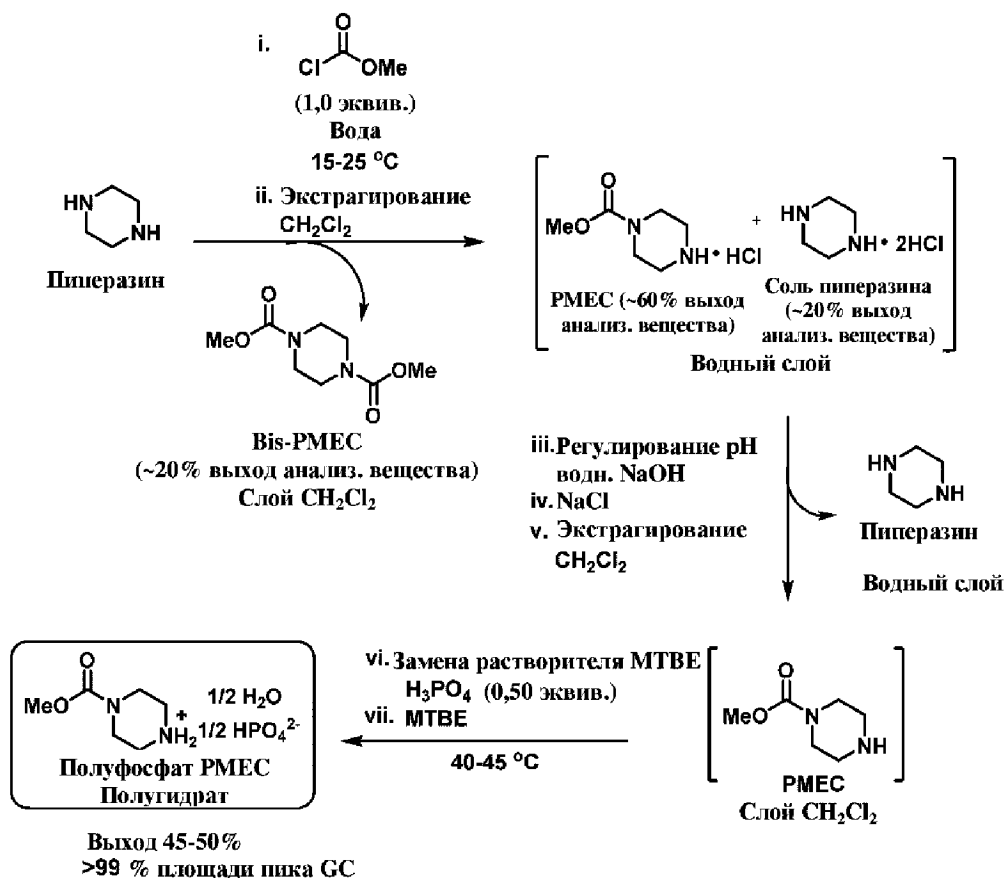
[0024] Стабильная кристаллическая соль РМЕС с низкими и постоянными уровнями пиперазина рассматривалась как коммерческий исходный материал для API. Множество солей, таким образом, проверялось для определения подходящего кандидата. Фосфат РМЕС, например, гидрат фосфата РМЕС, как обнаружено, был менее 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-бутилметилловый 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



[0027] 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 $20-55^\circ\text{C}$ в течение 1–12 часов.

[0028] 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 (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

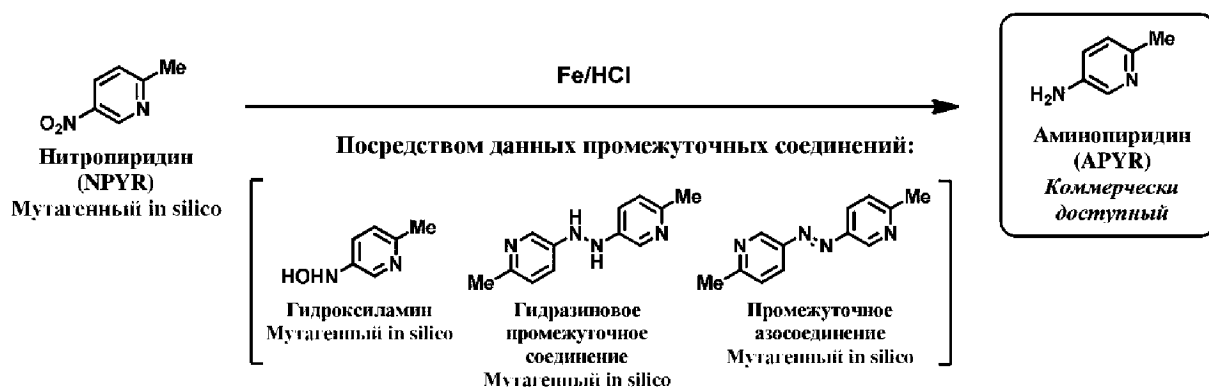
реакционную смесь встряхивают в течение 1,5 ч., и загружают в реактор раствор фосфорной кислоты (H_3PO_3 , 0,1 эквив.) в уксусной кислоте (0,1 V). Смесь встряхивают в течение 60 минут и охлаждают до 20°C. Воду (5,5 V) и толуол (8 V) добавляют в сосуд и двухфазную смесь энергично встряхивают в течение 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 дибромистого продукта.

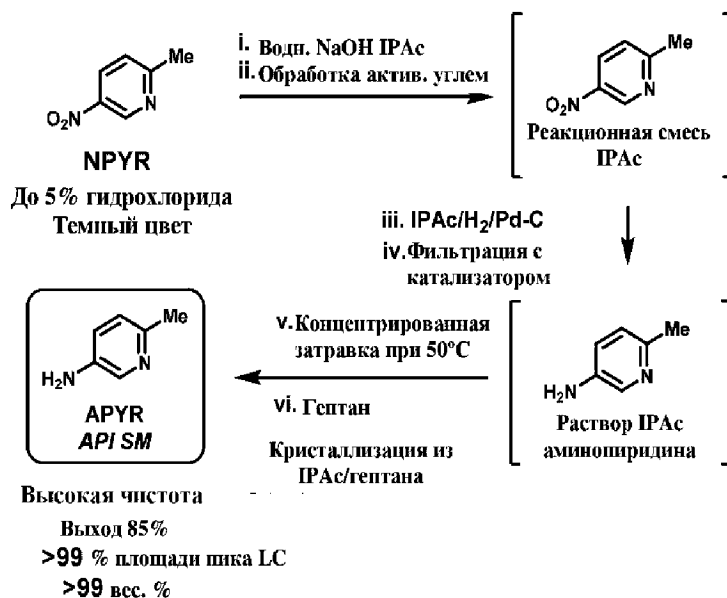
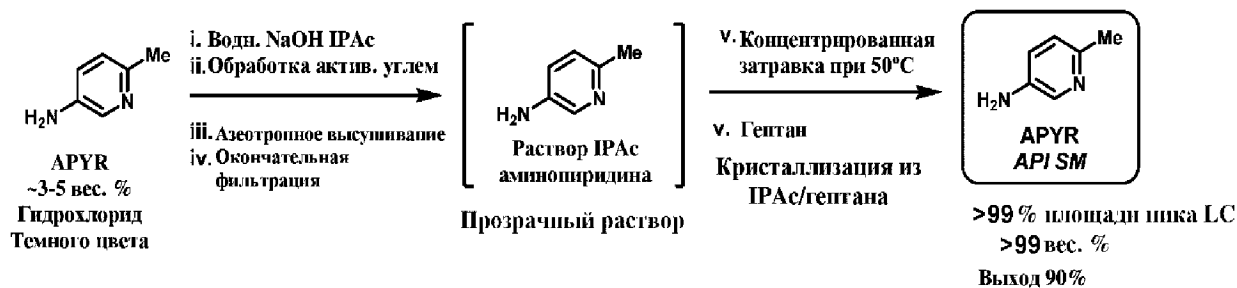
[0034] Изготовление APYR. 5–Амино–2–метилпиридин (APYR) коммерчески доступен в качестве сырьевого материала, однако он содержит различные количества гидрохлоридной соли (3–5 вес. %) и обеспечивается в виде темно–коричневого или черного материала. Кроме того, он может содержать множество потенциально 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 затравку 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.

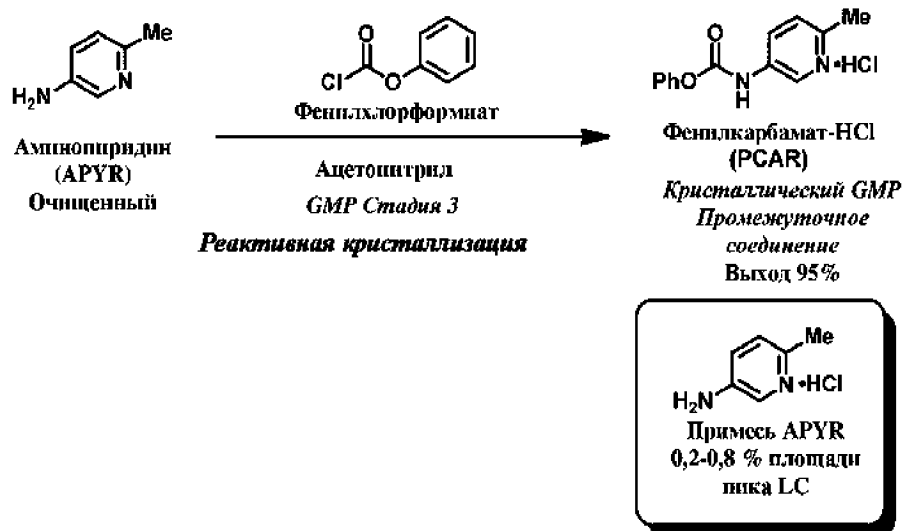
[0039] Изготовление PCAR. В ранее раскрытом способе получения гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила N-метилпирролидинон (NMP) используют как совместный растворитель при получении PCAR. Однако NMP сложно удалять из осадка продукта, поскольку для снижения его уровня в осадке ниже 5000 ppm необходимо 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.

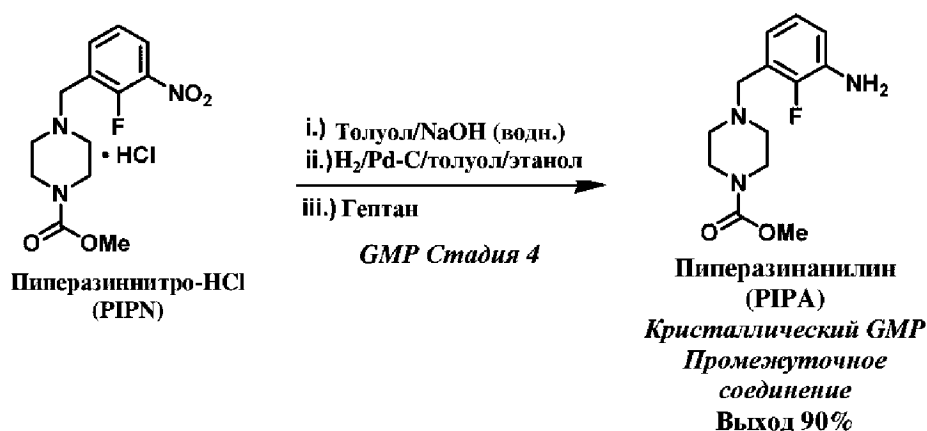
Схема 7



[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–HCl и толуола (4 V) добавляют 1 M 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

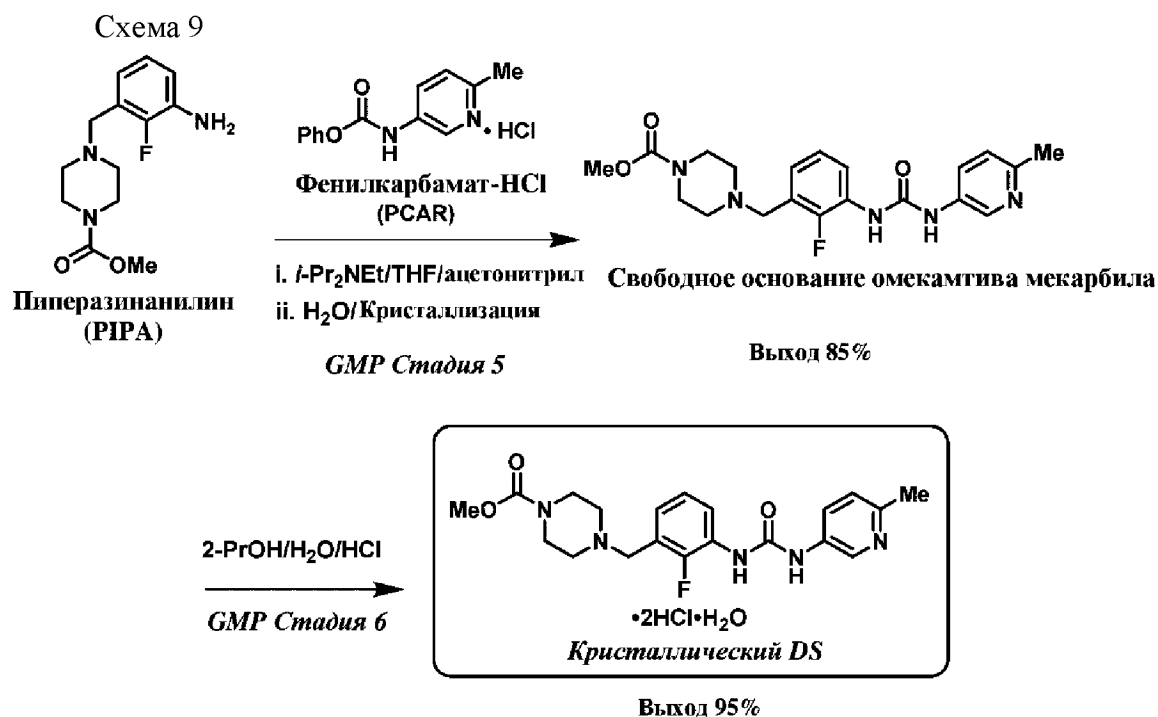
фунтах на кв. дюйм водорода. После завершения реакции смесь фильтруют и промывают толуолом (1 V). Смесь подвергают перегонке до 2,4 V, вносят затравку 1 мол. % PIPA в гептане (0,1 V) при 35°C, а затем охлаждают до 20°C. Добавление гептана (5,6 V) завершают в течение 3 часов. Смесь фильтруют и сушат под 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

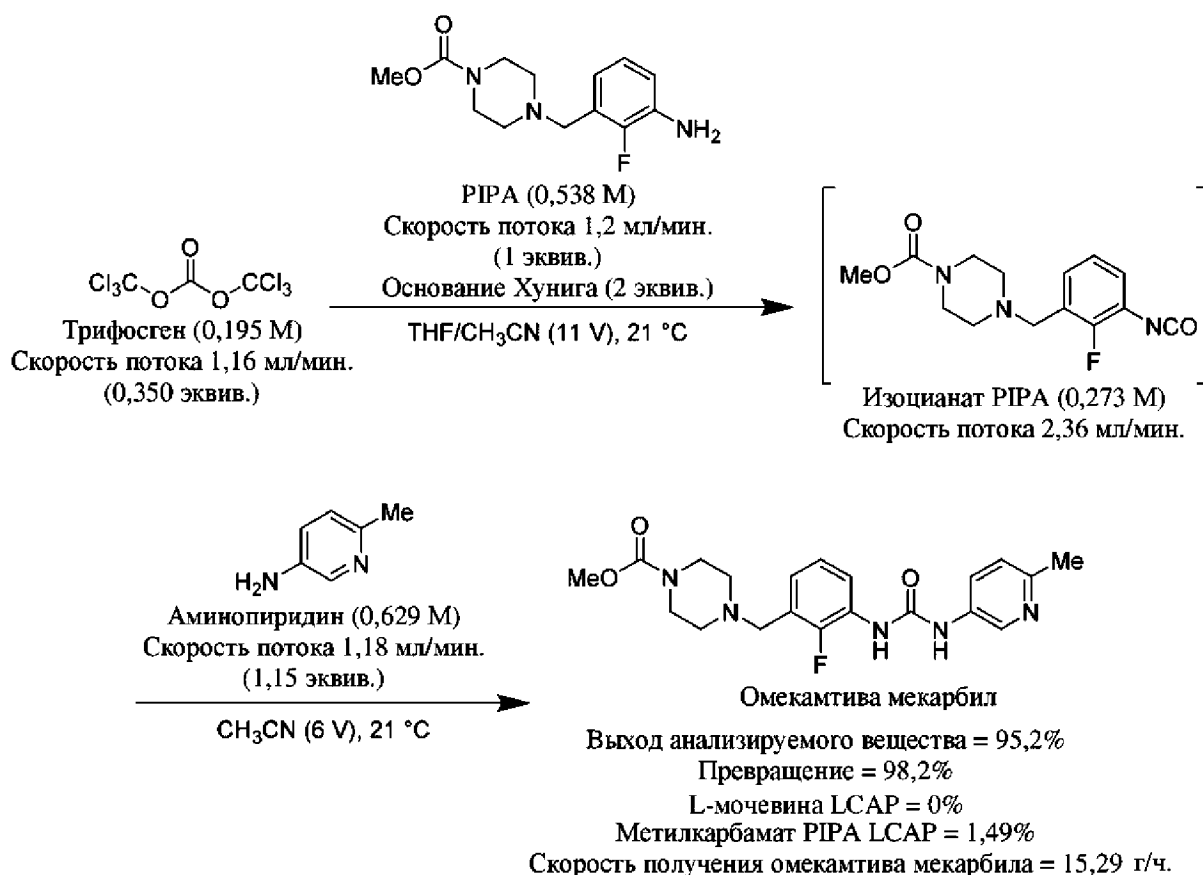
кристаллизации путем добавления воды и фильтрации. PIPA и PCAR можно получать, как раскрыто выше.

[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 М 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 изопропанол (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 омекамтива мекарбила, включающий смешивание PIPA, трифосгена и триалкиламина в ацетонитриле и тетрагидрофуране с образованием изоцианата PIPA; смешивание изоцианата PIPA и APYR с образованием свободного основания омекамтива мекарбила и смешивание свободного основания омекамтива мекарбила с 2–3 молярными эквивалентами соляной кислоты в изопропанолe и воде с образованием гидрата дигидрохлорида омекамтива 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.

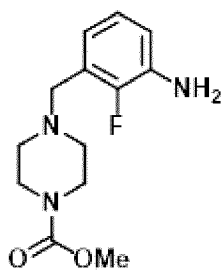
Ряд способов, раскрытых в данном документе, включает стадии, указанные как

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

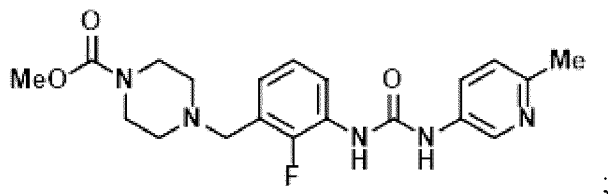
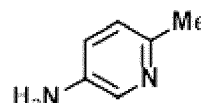
1. Способ получения гидрата дигидрохлорида омекамтива мекарбила, включающий:

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



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

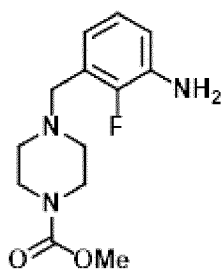
(b) смешивание изоцианата PIPA и 5-амино-2-метилпиридина (APYR) с образованием свободного основания омекамтива мекарбила



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

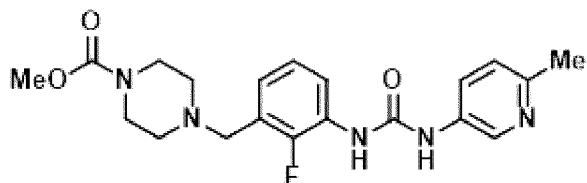
2. Способ получения свободного основания омекамтива мекарбила, включающий:

(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 РІРА и 5-амино-2-метилпиридина (APYR), с образованием свободного основания омекамтива мекарбила



3. Способ по п. 2 дополнительно включающий выделение свободного основания омекамтива мекарбила посредством кристаллизации путем добавления воды и фильтрации.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где 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.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где стадию (b) проводят посредством непрерывного изготовления, включающего смешивание раствора, содержащего изоцианат РІРА, и раствора, содержащего APYR, с применением Y-образной мешалки и реакционного контура.

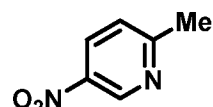
6. Способ по любому из пп. 1-5, пп. 29–31, где APYR получают с помощью способа, включающего:

(i) гидрирование 2-метил-5-нитропиридина (NPYR) в присутствии палладиевого катализатора, с образованием неочищенного APYR; и
(ii) кристаллизацию APYR из неочищенного APYR в изопропилацетате и гептане.

7. Способ по п. 6, где способ получения APYR дополнительно включает перед стадией (i) промывание NPYR в изопропилацетате с помощью водного раствора гидроксида натрия, с последующим смешиванием промытого NPYR в изопропилацетате с активированным углем.

8. Способ по п. 6 или 7, где способ получения APYR дополнительно включает 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

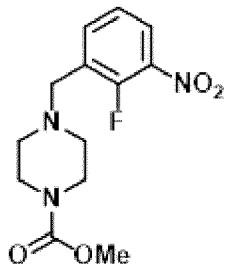


водного раствора гидроксида натрия, и смешивание промытого АРҮР с активированным углем, с образованием раствора АРҮР после фильтрации; и

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

9. Способ по любому из пп. 1-8, где РІРА получают с помощью способа, включающего:

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



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

(b) осуществление гидрирования раствора свободного основания РІРН в присутствии палладиевого катализатора в смеси растворителей из толуола и спирта, с образованием неочищенного РІРА, где спирт включает этанол или изопропанол; и

(c) кристаллизацию РІРА из неочищенного РІРА в гептане и толуоле.

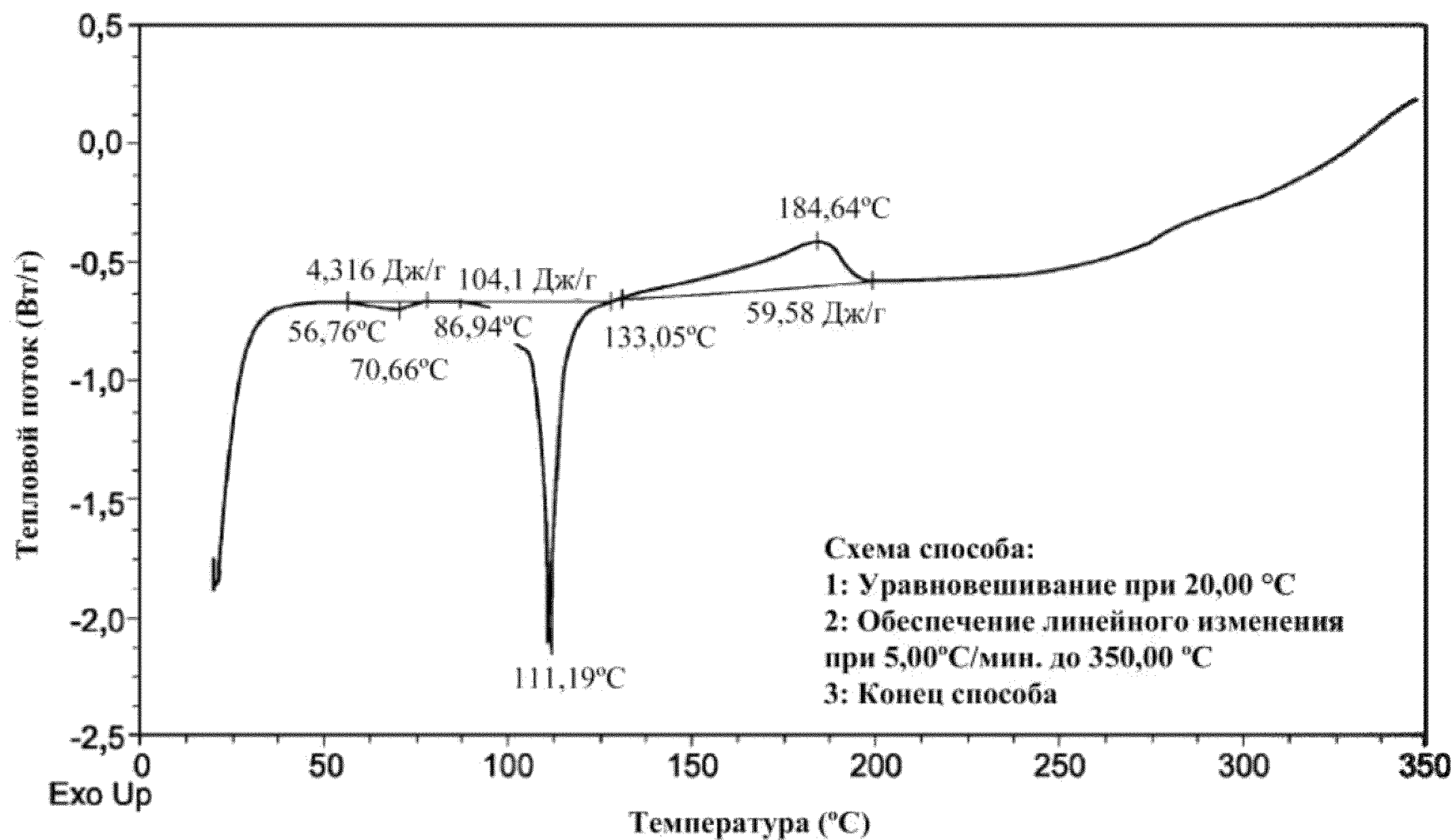
10. Способ по п. 9, где неорганическое основание включает гидроксид натрия.

По доверенности

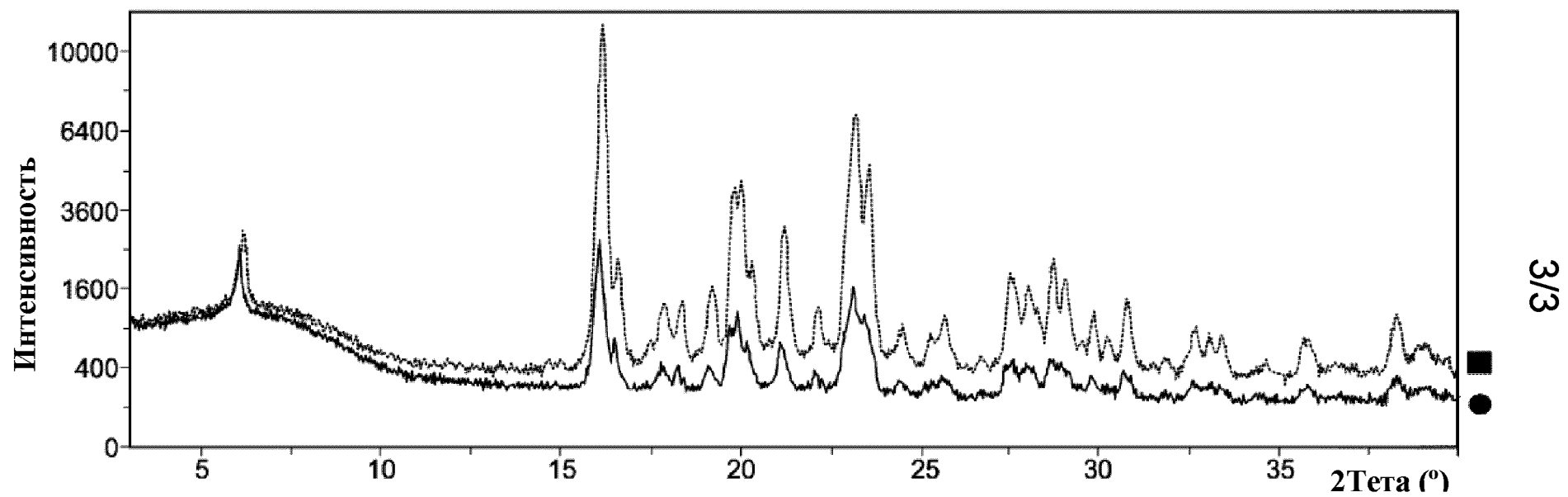


Соль РМЕС	Начало повышения веса при DVS
Полусульфат	35 RH
Ацетат	50 RH
Полуфосфат	65 RH

Фигура 1



Фигура 2



Фигура 3

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 01017/40078/PC	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2018/040176	International filing date (<i>day/month/year</i>) 29 June 2018 (29-06-2018)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 30 June 2017 (30-06-2017)
Applicant AMGEN INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 9 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

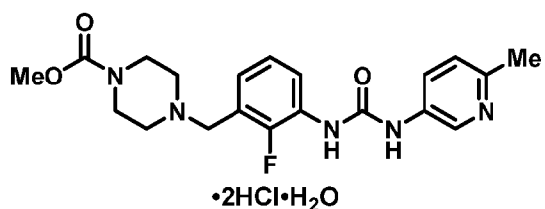
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2018/040 176

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Provided herein is a synthesis for omecamtiv mecarbil dihydrochloride hydrate and various intermediates



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2018/040176

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/040176

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D295/205 C07D213/75
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/152270 A1 (AMGEN INC [US]; CYTOKINETICS INC [US]) 25 September 2014 (2014-09-25) cited in the application	15-21, 24-28
A	pages 15-20, synthesis of Piperazine Nitro-HCl pages 21-22, synthesis of Phenyl Carbamate-HCl pages 23-26, synthesis of Piperazine Aniline pages 15, 26-29, synthesis of Omecamtiv Mecarbil Dihydrochloride Hydrate -----	1-14,22, 23,29-33
A	WO 2016/082930 A1 (GRÜNENTHAL GMBH [DE]) 2 June 2016 (2016-06-02) page 37, scheme 3(2), carbamates INT-14; pages 40-41, table 4, carbamate INT-14y; page 38, lines 29-38 ----- -/-	15-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 October 2018

Date of mailing of the international search report

07/11/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ladenburger, Claude

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/040176

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/047229 A2 (PFIZER PRODUCTS INC [US]) 24 April 2008 (2008-04-24) page 26, scheme A, compound 3a; page 36, example 3; page 31, line 21 - page 32, line 5 -----	15-21
A	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 -----	15-21
A	SWANSON DEVIN M ET AL: "Identification and biological evaluation of 4-(3-trifluoromethylpyridin-2-yl)piperazine-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 -----	15-21
A	US 2006/014761 A1 (BRADLEY MORGAN P [US] ET AL) 19 January 2006 (2006-01-19) reaction schemes 1, 2, 4; paragraphs [0131], [0132], [0142]; example 3 -----	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/040176

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 2014152270	A1	25-09-2014	AR 095542	A1 21-10-2015			
			AU 2014239995	A1 10-09-2015			
			AU 2014240049	A1 10-09-2015			
			BR 112015022857	A2 18-07-2017			
			BR 112015023417	A2 18-07-2017			
			CA 2902436	A1 25-09-2014			
			CA 2902646	A1 25-09-2014			
			CL 2015002708	A1 11-03-2016			
			CN 105120844	A 02-12-2015			
			CN 105209437	A 30-12-2015			
			CR 20150549	A 04-01-2016			
			EA 201591728	A1 29-01-2016			
			EP 2968173	A1 20-01-2016			
			EP 2970123	A1 20-01-2016			
			HK 1218080	A1 03-02-2017			
			HK 1218512	A1 24-02-2017			
			HK 1218544	A1 24-02-2017			
			HK 1219484	A1 07-04-2017			
			JP 2016513683	A 16-05-2016			
			JP 2016519071	A 30-06-2016			
			KR 20150136063	A 04-12-2015			
			MA 38399	A1 31-01-2017			
			PE 17862015	A1 11-12-2015			
			PH 12015501998	A1 11-01-2016			
			RU 2015143643	A 18-04-2017			
			SG 10201706656R	A 28-09-2017			
			SG 11201507258P	A 29-10-2015			
			TN 2015000380	A1 03-01-2017			
			TW 201524507	A 01-07-2015			
			UA 117011	C2 11-06-2018			
			US 2014309235	A1 16-10-2014			
			US 2016016906	A1 21-01-2016			
			US 2018273479	A1 27-09-2018			
			UY 35449	A 30-09-2014			
			WO 2014152236	A1 25-09-2014			
			WO 2014152270	A1 25-09-2014			

			WO 2016082930	A1	02-06-2016	AU 2015353073	A1 15-06-2017
						BR 112017010402	A2 26-12-2017
						CN 107108593	A 29-08-2017
EP 3224252	A1 04-10-2017						
JP 2017536417	A 07-12-2017						
KR 20170086046	A 25-07-2017						
TW 201625568	A 16-07-2016						
US 2017253586	A1 07-09-2017						
WO 2016082930	A1 02-06-2016						

WO 2008047229	A2	24-04-2008	AP 2780	A 30-09-2013			
			AR 063331	A1 21-01-2009			
			AT 493984	T 15-01-2011			
			AU 2007311591	A1 24-04-2008			
			BR PI0717596	A2 29-10-2013			
			CA 2663984	A1 24-04-2008			
			CL 2007003000	A1 13-06-2008			
			CN 101595102	A 02-12-2009			
			CR 10701	A 30-04-2009			
			CR 20140313	A 28-07-2014			
			CY 1111170	T1 11-06-2015			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/040176

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		DK 2076508 T3	21-02-2011	
		EA 200970296 A1	30-10-2009	
		EP 2076508 A2	08-07-2009	
		ES 2357340 T3	25-04-2011	
		GE P20125425 B	26-03-2012	
		HK 1139652 A1	11-04-2014	
		HN 2007000407 A	04-10-2010	
		HR P20110158 T1	30-04-2011	
		IL 197664 A	31-01-2013	
		JP 4434313 B2	17-03-2010	
		JP 2010506896 A	04-03-2010	
		KR 20090061051 A	15-06-2009	
		MA 30801 B1	01-10-2009	
		ME 01308 B	20-12-2013	
		MY 145460 A	15-02-2012	
		NZ 575624 A	24-02-2012	
		PE 12652008 A1	17-09-2008	
		PT 2076508 E	07-03-2011	
		RS 51647 B	31-10-2011	
		RS 20090154 A	31-10-2010	
		SI 2076508 T1	29-04-2011	
		TN 2009000138 A1	18-10-2010	
		TW 200825062 A	16-06-2008	
		US 2008261941 A1	23-10-2008	
		UY 30649 A1	31-05-2008	
		WO 2008047229 A2	24-04-2008	
		ZA 200902548 B	31-03-2010	

US 2006014761	A1	19-01-2006	AR 053405 A1	09-05-2007
			AU 2005264988 A1	26-01-2006
			BR PI0512193 A	19-02-2008
			CA 2570999 A1	26-01-2006
			CN 101035525 A	12-09-2007
			CY 1115716 T1	25-01-2017
			DK 1765327 T3	03-11-2014
			DK 2862859 T3	13-08-2018
			EA 200700058 A1	31-08-2007
			EC SP077180 A	26-04-2007
			EP 1765327 A2	28-03-2007
			EP 2862859 A2	22-04-2015
			ES 2522579 T3	17-11-2014
			ES 2686357 T3	17-10-2018
			HK 1101060 A1	17-07-2015
			HK 1209729 A1	08-04-2016
			HR P20141048 T1	02-01-2015
			IL 180026 A	30-11-2011
			JP 5080970 B2	21-11-2012
			JP 2008503467 A	07-02-2008
			JP 2012097093 A	24-05-2012
			KR 20070046070 A	02-05-2007
			MA 28738 B1	02-07-2007
			ME 01942 B	20-05-2015
			MY 144470 A	30-09-2011
			NO 340030 B1	27-02-2017
			NZ 552404 A	30-04-2010
			PE 04382006 A1	01-07-2006
			PL 216049 B1	28-02-2014
			PT 1765327 E	24-11-2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/040176

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		SG 149027 A1	29-01-2009
		SI 1765327 T1	31-12-2014
		TW I359812 B	11-03-2012
		US 2006014761 A1	19-01-2006
		US 2009036447 A1	05-02-2009
		US 2009099198 A1	16-04-2009
		US 2012172372 A1	05-07-2012
		US 2014038983 A1	06-02-2014
		US 2015005296 A1	01-01-2015
		US 2016115133 A1	28-04-2016
		US 2017267638 A1	21-09-2017
		WO 2006009726 A2	26-01-2006
		ZA 200700351 B	28-05-2008

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-14

new PMEC phosphate hydrate, a process for its synthesis and its use in processes for preparing PIPN

2. claims: 15-21

alternative process for synthesizing PCAR

3. claims: 22, 23

alternative process for preparing PIPA from PIPN of indefinite origin

4. claims: 24-28

alternative process for preparing omecamtiv mecarbil dihydrochloride hydrate from PIPA and PCAR

5. claims: 29-33

alternative process for preparing omecamtiv mecarbil dihydrochloride hydrate from PIPA and APYR
