

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042764**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.22

(21) Номер заявки
202092787

(22) Дата подачи заявки
2019.05.17

(51) Int. Cl. **C07B 55/00** (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ (R)-(+)-ТИПИФАРНИБА**

(31) **62/673,693**

(32) **2018.05.18**

(33) **US**

(43) **2021.02.09**

(86) **PCT/US2019/032765**

(87) **WO 2019/222565 2019.11.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КУРА ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Жэнь Пинда, Дэн Сяоху, Май Ваньпин
(US)**

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

(56) **WO-A1-2005105783**
WO-A1-02072574
WO-A1-2016078758
WO-A1-9609290
EP-A1-0768309

(57) В настоящем изобретении предлагаются способы получения (R)-(+)-6-[амино(4-хлорфенил)(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1H)-хинолинона, известного еще как (R)-(+)-типифарниб.

042764

B1

042764

B1

I. Область техники, к которой относится изобретение

В настоящем описании представлены способы получения желаемого энантиомера 6-[амино(4-хлорфенил)(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1Н)-хинолинона, известного еще как типифарниб.

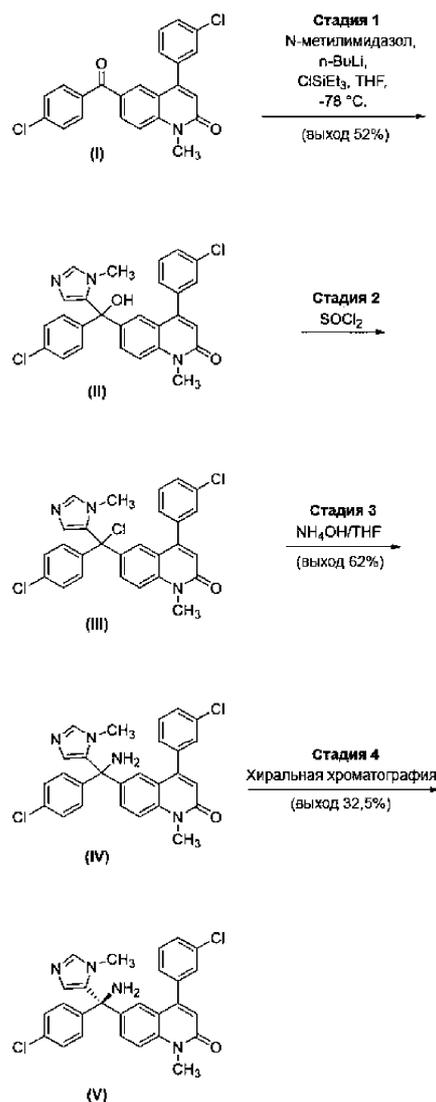
II. Уровень техники

Ингибиторы фарнезилтрансферазы блокируют основную посттрансляционную модификацию Ras-белка, тем самым препятствуя его локализации к внутренней поверхности плазматической мембраны и последующей активации расположенных ниже по ходу эффекторов. Хотя первоначально ингибиторы фарнезилтрансферазы были разработаны в качестве стратегии таргетирования Ras при раке, впоследствии было признано, что они действуют с помощью дополнительных и более сложных механизмов, которые могут выходить за пределы Ras, вовлекая ГТФ-связывающие белки, киназы, центромерсвязывающие белки и, вероятно, другие фарнезилированные белки.

Конкретный ингибитор фарнезилтрансферазы, который был описан, представляет собой (R)-(+)-6-[амино(4-хлорфенил)(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1Н)-хинолинон, еще известный как R115777 или (R)-(+)-типифарниб. См. WO 97/21701, описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. (R)-(+)-типифарниб является сильным, селективным и перорально биодоступным ингибитором фарнезилтрансферазы. Это один из наиболее перспективных ингибиторов фарнезилтрансферазы, о котором в настоящее время известно, что он находится на стадии клинических исследований, являясь одним из агентов, прошедших на фазу III исследований.

Обнаружено, что (R)-(+)-типифарниб обладает очень сильной активностью против опухолевых заболеваний. Наблюдали противоопухолевую активность в солидных опухолях, а также в гематологических злокачественных новообразованиях.

Синтез (R)-(+)-типифарниба, как первоначально описано в WO 97/21701, представлен на схеме 1. Схема 1.



В этом синтезе типифарниб первоначально синтезируется в виде рацемата (стадия 3). Затем энантиомеры разделяют с получением (R)-(+)-типифарниба, хотя и с выходом всего только 32,5%.

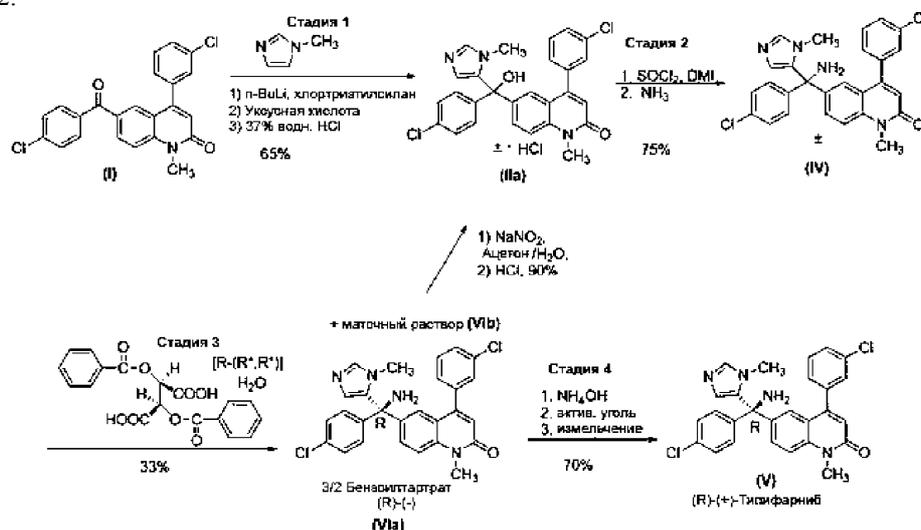
Описанный выше подход подчеркивает характерный недостаток способов, основанных на разделении рацемата. А именно, нежелательный (S)-(-)-энантиомер отбрасывается, что приводит к низкому выходу и дополнительным производственным затратам. Таким образом, существует потребность в усовершенствованных способах синтеза (R)-(+)-типифарниба.

III. Сущность изобретения

В данном описании представлены способы получения желаемого энантиомера 6-[амино(4-хлорфенил)(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1H)-хинолинона, известного еще как типифарниб. Один вариант осуществления включает синтез рацемического типифарниба, кристаллизацию желаемого энантиомера из рацемата, выделение кристаллов желаемого энантиомера из маточного раствора, а также рацемизацию и рециркуляцию нежелательного энантиомера в маточном растворе.

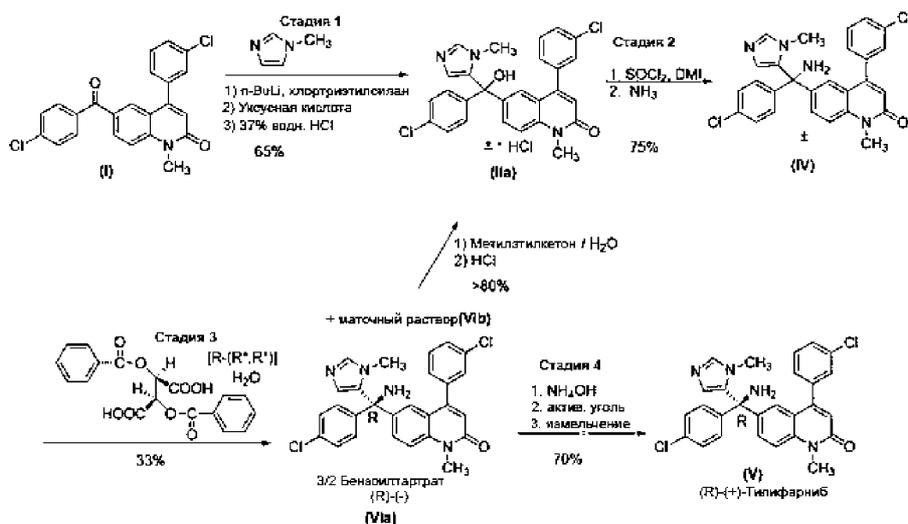
Один вариант осуществления обобщен и представлен схемой 2, которая представляет собой схему синтеза для получения (R)-(+)-типифарниба с использованием рацемического синтеза типифарниба, кристаллизации для разделения рацемической смеси типифарниба, и рацемизации и рециркуляции маточного раствора обратно на промежуточную стадию рацемического синтеза.

Схема 2.



В другом варианте осуществления, обобщенном на схеме 3, альтернативная процедура синтеза используется для рециркуляции маточного раствора (VIb) обратно на промежуточную стадию рацемического синтеза.

Схема 3.



IV. Подробное описание

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такое же значение, какое обычно понимается специалистом в данной области техники. Все публикации и патенты, указанные в настоящем документе, включены посредством ссылки в полном объеме.

А. Определения.

Описания терминологии, приведенные ниже, относятся к используемым здесь терминам, если не указано иное.

Термин "стереохимическая формула" относится к трехмерному представлению молекулы как таковой или в проекции. Пара стереохимических формул являются "совпадающими при наложении", когда они могут быть приведены к совпадению не более чем путем перемещения и несвободного вращения.

Термин "хиральность" относится к геометрическому свойству негибкого объекта, такого как пространственное расположение атомов, не совпадающее при наложении со своим зеркальным отражением. Если объект совпадает при наложении со своим зеркальным отражением, то объект описывается как ахиральный.

Термин "энантиомер" относится к одному из пары молекулярных соединений, которые являются зеркальными отражениями друг друга и не совпадают при наложении.

Термин "оптическая активность" относится к способности образца материала вращать плоскость поляризации пучка проходящего плоскополяризованного света. Это оптическое вращение является достаточной, но не обязательной отличительной характеристикой систем, содержащих неравные количества соответствующих энантиомеров. Энантиомер, вызывающий вращение по часовой стрелке, если смотреть в направлении встречного светового пучка, при определенных условиях, называется правовращающим, и его химическое наименование или формула обозначается префиксом (+); энантиомер, вызывающий вращение в противоположном направлении, является левовращающим и обозначается префиксом (-).

Энантиомер может также обозначаться префиксом (R) или (S), который выводится путем применения правил старшинства Кана-Ингольда-Прелога, общепринятое описание которых дается в R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* 78, 413-447 (1966), *Angew. Chem. Internat. Ed. Eng.* 5, 385-415, 511 (1966); и V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem.* 94, 614-631 (1982), *Angew. Chem. Internat. Ed. Eng.* 21, 567-583 (1982).

Термин "энантиочистый" или "энантиомерно чистый" относится к образцу, все молекулы которого имеют одинаковую хиральность в диапазоне обнаружения.

Термин "рацемическая смесь" или "рацемат" относится к эквимолярной смеси пары энантиомеров. Рацемическая смесь не проявляет оптической активности.

Термин "энантиомерный избыток" относится к разнице в мольных долях двух противоположных энантиомеров в композиции. Энантиомерный избыток часто выражается в процентах.

Термин "кислота" относится как к кислоте Брэнстеда, так и к кислоте Льюиса. Кислота Брэнстеда представляет собой молекулярное соединение, способное отдавать гидрон основанию Брэнстеда. Кислота Льюиса представляет собой молекулярное соединение, которое является акцептором электронной пары и, следовательно, способно реагировать с основанием Льюиса с образованием аддукта Льюиса, разделяя электронную пару, предоставленную основанием Льюиса.

Термин "основание" относится как к основанию Брэнстеда, так и к основанию Льюиса. Основание Брэнстеда представляет собой молекулярное соединение, способное принимать гидрон от кислоты Брэнстеда. Основание Льюиса представляет собой молекулярное соединение, способное предоставлять пару электронов и, таким образом, способное координироваться с кислотой Льюиса, образуя в результате аддукт Льюиса.

Термин "гидрон" представляет собой общее наименование катиона H^+ , используемое без учета массы ядра атома водорода.

Термин "соль" относится к химическому соединению, состоящему из совокупности катионов и анионов.

Термин "хиральный разделяющий агент" относится к реагенту, используемому для превращения смеси энантиомеров в диастереомеры, обычно путем образования хорошо кристаллизующейся диастереомерной соли.

Термин "растворитель" относится к жидкости, в которой растворяемое вещество растворяется с образованием раствора.

Термин "смешиваемость" относится к способности смеси образовывать одну единственную фазу. Смешиваемость может быть ограничена определенными диапазонами температуры, давления и состава.

Термин "процесс" и "способ" используются взаимозаменяемо для обозначения описанного здесь способа получения соединения. Модификации описанных здесь процессов и способов (например, исходных материалов, реагентов, защитных групп, растворителей, температур, времени реакции и/или очистки), которые хорошо известны специалистам в данной области, также охватываются изобретением.

Термин "разделение", "оптическое разделение" или "хиральное разделение" используются взаимозаменяемо для обозначения любого процесса, с помощью которого рацемическая смесь разделяется на два составляющих ее энантиомера.

Термин "кристаллизация" относится к образованию твердого кристаллического вещества из раствора, расплава, пара или другой твердой фазы, как правило, путем понижения температуры или путем выпаривания растворителя.

Термин "маточный раствор" относится к той части раствора, которая остается после кристаллиза-

ции из раствора. Это жидкость, получаемая путем отфильтровывания образовавшихся кристаллов.

Термин "экстракция" относится к процессу переноса вещества из любой матрицы в подходящую жидкую фазу. В частности, он относится к жидкость-жидкостной экстракции, которая представляет собой процесс переноса растворенного вещества из жидкой фазы в другую несмешивающуюся или частично смешивающуюся жидкую фазу при контакте с ней.

Термин "реакция" используется для обозначения контакта одного реагирующего вещества, реагента, растворителя, катализатора или реакционноспособной группы с другим реагирующим веществом, реагентом, растворителем, катализатором или реакционноспособной группой. Если не указано иное, реагирующие вещества, реагенты, растворители, катализаторы и реакционноспособные группы могут быть добавлены по отдельности, одновременно или раздельно, и/или могут быть добавлены в любом порядке. Они могут быть добавлены в присутствии тепла или в его отсутствие, и необязательно могут быть добавлены в инертной атмосфере (например, N_2 или Ar). В некоторых вариантах осуществления термин "реакция" может также относиться к образованию *in situ* или внутримолекулярной реакции, когда реакционноспособные группы находятся в одной и той же молекуле.

Термин "примерно" или "приблизительно" обозначает допустимую погрешность для конкретного значения, установленную специалистами в данной области, которая частично зависит от того, как это значение измеряют или устанавливают. В некоторых вариантах осуществления термин "примерно" или "приблизительно" обозначает погрешность в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. В некоторых вариантах осуществления термин "примерно" или "приблизительно" означает нахождение в пределах 50, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5 или 0,05% от заданного значения или диапазона.

Термин "соединение" включает его соль, сольваты (например, гидраты), сокристаллы и полиморфы.

Термин "сольват" означает комплекс или агрегат, образованный одной или несколькими молекулами растворенного вещества, например, представленного здесь соединения, и одной или несколькими молекулами растворителя, которые присутствуют в стехиометрическом или нестехиометрическом количестве. Подходящие растворители включают, без ограничения, воду, метанол, этанол, *n*-пропанол, изопропанол и уксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления растворитель является фармацевтически приемлемым. В одном варианте осуществления комплекс или агрегат находится в кристаллической форме. В другом варианте осуществления комплекс или агрегат находится в некристаллической форме. Там, где растворителем является вода, сольват является гидратом. Примеры гидратов включают, без ограничения, полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат и пентагидрат.

Термин "полиморф" относится к твердым кристаллическим формам соединения или его комплекса. Различные полиморфы одного и того же соединения могут проявлять различные физические, химические и/или спектроскопические свойства.

Если стереохимия структуры или ее части не обозначена, например, жирными или пунктирными линиями, структура или ее часть должна интерпретироваться как охватывающие все стереоизомеры структуры.

В. Способы получения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ получения желаемого энантиомера типифарниба, включающий стадии: (i) получения исходного материала, содержащего типифарниб, который не является энантиочистым по желаемому энантиомеру; (ii) превращения исходного материала со стадии (i) в рацемическую смесь типифарниба; и (iii) выделения желаемого энантиомера типифарниба из рацемической смеси типифарниба со стадии (ii). В одном варианте осуществления способ показан на схеме 2. В другом варианте осуществления способ показан на схеме 3.

В одном варианте осуществления желаемый энантиомер типифарниба представляет собой (R)-(+)-типифарниб. В другом варианте осуществления, как показано на схеме 2, желаемый энантиомер типифарниба представляет собой (R)-(+)-типифарниб. В другом варианте осуществления, как показано на схеме 3, желаемый энантиомер типифарниба представляет собой (R)-(+)-типифарниб.

В некоторых вариантах осуществления исходный материал стадии (i) содержит маточный раствор из процесса кристаллизации. В некоторых вариантах осуществления исходный материал стадии (i) содержит энантиомерный избыток нежелательного энантиомера типифарниба. В одном варианте осуществления нежелательный энантиомер типифарниба представляет собой (S)-(-)-типифарниб. В другом варианте осуществления, как показано на схеме 2, нежелательный энантиомер типифарниба представляет собой (S)-(-)-типифарниб. В другом варианте осуществления, как показано на схеме 3, нежелательный энантиомер типифарниба представляет собой (S)-(-)-типифарниб.

В некоторых вариантах осуществления исходный материал со стадии (i) содержит соль типифарниба, образованную кислотой. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой энантиочистую хиральную органическую кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой хиральный разделяющий агент. В одном варианте осуществления кислота является (-)-дибензоил-L-винной кислотой. В другом варианте осуществления, как показано на схеме 2, кислота является (-)-дибензоил-L-винной кислотой. В другом варианте осуществления, как показано на схеме 3, кислота является (-)-дибензоил-L-винной кислотой.

В некоторых вариантах осуществления стадия (ii) превращения исходного материала в рацемиче-

скую смесь типифарниба включает стадии: (ii)(a) реакции исходного материала с нитритом натрия в реакционном растворителе с получением смеси продуктов; (ii)(b) выделения рацемического спирта формулы (II) из смеси продуктов со стадии (ii)(a); и (ii)(c) превращения рацемического спирта со стадии (ii)(b) в рацемическую смесь типифарниба. В одном варианте осуществления стадии показаны на схеме 2.

В некоторых вариантах осуществления стадия (ii) превращения исходного материала в рацемическую смесь типифарниба включает стадии: (ii)(a) нагревания исходного материала в водном реакционном растворителе с получением смеси продуктов; (ii)(b) выделения рацемического спирта формулы (II) или (IIa) из смеси продуктов со стадии (ii)(a); и (ii)(c) превращения рацемического спирта со стадии (ii)(b) в рацемическую смесь типифарниба формулы (IV). В одном варианте осуществления стадии показаны на схеме 3.

В некоторых вариантах осуществления, реакционный растворитель стадии (ii)(a) представляет собой органический растворитель, воду или их смесь. В одном варианте осуществления реакционный растворитель стадии (ii)(a) представляет собой смесь органического растворителя и воды. В некоторых вариантах осуществления смесь имеет объемное отношение органического растворителя к воде в диапазоне от 20:1 до 3,5:1. В другом варианте осуществления объемное отношение органического растворителя к воде составляет 4:1. В одном варианте осуществления, как показано на схеме 2, объемное отношение органического растворителя к воде составляет 4:1. В некоторых вариантах осуществления смесь имеет объемное отношение органического растворителя к воде в диапазоне от 6:1 до 2:1. В одном варианте осуществления объемное отношение органического растворителя к воде составляет 2:1. В другом варианте осуществления, как показано на схеме 3, объемное отношение органического растворителя к воде составляет 2:1.

В некоторых вариантах осуществления органический растворитель смешивается с водой. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой ацетон, ацетонитрил, метанол, трет-амиловый спирт, или их смесь. В одном варианте осуществления, органический растворитель представляет собой ацетон. В другом варианте осуществления органический растворитель представляет собой ацетонитрил. В другом варианте осуществления как показано на схеме 2, органический растворитель представляет собой ацетон. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой ацетонитрил, метилэтилкетон, ацетон, DMF, или их смесь. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой метилэтилкетон. В одном варианте осуществления, как показано на схеме 3, органический растворитель представляет собой метилэтилкетон.

В некоторых вариантах осуществления реакция на стадии (ii)(a) протекает при температуре в диапазоне от примерно 20 до примерно 75°C. В одном варианте осуществления реакция на стадии (ii)(a) протекает при температуре примерно 20°C. В другом варианте осуществления реакция на стадии (ii)(a) протекает при температуре 20°C. В другом варианте осуществления, как показано на схеме 2, реакция протекает при температуре 20°C. В некоторых вариантах осуществления реакция на стадии (ii)(a) протекает при температуре в диапазоне от примерно 60°C до примерно 80°C. В одном варианте осуществления реакция на стадии (ii)(a) протекает при температуре примерно 80°C. В другом варианте осуществления реакция на стадии (ii)(a) протекает при температуре примерно 76°C. В другом варианте осуществления, как показано на схеме 3, реакция протекает при температуре примерно 76°C.

В некоторых вариантах осуществления реакция на стадии (ii)(a) протекает в присутствии добавки. В некоторых вариантах осуществления добавка представляет собой кислоту. В одном варианте осуществления кислота представляет собой серную кислоту. В другом варианте осуществления кислота представляет собой соляную кислоту. В другом варианте осуществления кислота представляет собой 50% серную кислоту. В другом варианте осуществления кислота представляет собой 37% соляную кислоту.

В некоторых вариантах осуществления на стадии (ii)(b) выделяется рацемический спирт формулы (II) в виде соли. В одном варианте осуществления на стадии (ii)(b) выделяется рацемический спирт формулы (II) в виде гидрохлоридной соли. В другом варианте осуществления на стадии (ii)(b) выделяется соль формулы (IIa). В другом варианте осуществления, как показано на схеме 2, выделяется соль формулы (IIa). В другом варианте осуществления, как показано на схеме 3, выделяется соль формулы (IIa).

В некоторых вариантах осуществления, стадия (ii)(b) выделения рацемического спирта формулы (II) из смеси продуктов со стадии (ii)(a) включает стадии: регулирования pH смеси продуктов с помощью основания; экстрагирования смеси продуктов экстракционным растворителем; и кристаллизации рацемического спирта формулы (II).

В некоторых вариантах осуществления pH смеси продуктов приводят к диапазону от примерно 5 до примерно 10. В одном варианте осуществления pH смеси продуктов доводят до примерно 10. В одном варианте осуществления pH смеси продуктов доводят до примерно 8. В другом варианте осуществления pH смеси продуктов доводят до 10.

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидроксид натрия или гидроксид аммония. В одном варианте осуществления основание представляет собой гидроксид натрия. В другом варианте осуществления основание представляет собой 10% водный гидроксид натрия.

В некоторых вариантах осуществления экстракционный растворитель представляет собой изопро-

пилацетат или 2-метилтетрагидрофуран. В одном варианте осуществления экстракционный растворитель представляет собой изопропилацетат.

В некоторых вариантах осуществления рацемический спирт кристаллизуется в виде гидрохлоридной соли. В одном варианте осуществления, как показано на схеме 2, рацемический спирт кристаллизуется в виде гидрохлоридной соли формулы (IIa). В другом варианте осуществления, как показано на схеме 3, рацемический спирт кристаллизуется в виде гидрохлоридной соли формулы (IIa).

В некоторых вариантах осуществления стадия (ii) превращения исходного материала в рацемическую смесь типифарниба включает стадии: (ii)(a) реакции исходного материала с нитритом натрия в реакционном растворителе с получением смеси продуктов; (ii)(b) выделения рацемического спирта формулы (II) из смеси продуктов со стадии (ii)(a); и (ii)(c) превращения рацемического спирта со стадии (ii)(b) в рацемическую смесь типифарниба. В одном варианте осуществления стадии показаны на схеме 2.

В некоторых вариантах осуществления, реакционный растворитель стадии (ii)(a) представляет собой органический растворитель, воду или их смесь. В одном варианте осуществления реакционный растворитель стадии (ii)(a) представляет собой смесь органического растворителя и воды. В некоторых вариантах осуществления смесь имеет объемное отношение органического растворителя к воде в диапазоне от 20:1 до 3,5:1. В другом варианте осуществления объемное отношение органического растворителя к воде составляет 4:1. В другом варианте осуществления, как показано на схеме 2, объемное отношение органического растворителя к воде составляет 4:1.

В некоторых вариантах осуществления органический растворитель смешивается с водой. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой ацетон, ацетонитрил, метанол, трет-амиловый спирт, или их смесь. В одном варианте осуществления, органический растворитель представляет собой ацетон. В другом варианте осуществления органический растворитель представляет собой ацетонитрил. В другом варианте осуществления как показано на схеме 2, органический растворитель представляет собой ацетон.

В некоторых вариантах осуществления реакция на стадии (ii)(a) протекает при температуре в диапазоне от примерно 20 до примерно 75°C. В одном варианте осуществления реакция на стадии (ii)(a) протекает при температуре примерно 20°C. В другом варианте осуществления реакция на стадии (ii)(a) протекает при температуре 20°C. В другом варианте осуществления, как показано на схеме 2, реакция протекает при температуре 20°C.

В некоторых вариантах осуществления реакция на стадии (ii)(a) протекает в присутствии добавки. В некоторых вариантах осуществления добавка представляет собой кислоту. В одном варианте осуществления кислота представляет собой серную кислоту. В другом варианте осуществления кислота представляет собой соляную кислоту. В другом варианте осуществления кислота представляет собой 50% серную кислоту. В другом варианте осуществления кислота представляет собой 37% соляную кислоту.

В некоторых вариантах осуществления на стадии (ii)(b) выделяется рацемический спирт формулы (II) в виде соли. В одном варианте осуществления на стадии (ii)(b) выделяется рацемический спирт формулы (II) в виде гидрохлоридной соли. В другом варианте осуществления на стадии (ii)(b) выделяется соль формулы (IIa). В другом варианте осуществления, как показано на схеме 2, выделяется соль формулы (IIa).

В некоторых вариантах осуществления, стадия (ii)(b) выделения рацемического спирта формулы (II) из смеси продуктов со стадии (ii)(a) включает стадии: регулирования pH смеси продуктов с помощью основания; экстрагирования смеси продуктов экстракционным растворителем; и кристаллизации рацемического спирта формулы (II).

В некоторых вариантах осуществления pH смеси продуктов приводят к диапазону от примерно 5 до примерно 10. В одном варианте осуществления pH смеси продуктов доводят до примерно 10. В другом варианте осуществления pH смеси продуктов доводят до 10.

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидроксид натрия или гидроксид аммония. В одном варианте осуществления основание представляет собой гидроксид натрия. В другом варианте осуществления основание представляет собой 10% водный гидроксид натрия.

В некоторых вариантах осуществления экстракционный растворитель представляет собой изопропилацетат или 2-метилтетрагидрофуран. В одном варианте осуществления экстракционный растворитель представляет собой изопропилацетат.

В некоторых вариантах осуществления рацемический спирт кристаллизуется в виде гидрохлоридной соли. В одном варианте осуществления, как показано на схеме 2, кристаллизуется гидрохлоридная соль (IIa) рацемического спирта.

В некоторых вариантах осуществления стадия (iii) выделения желаемого энантиомера типифарниба из рацемической смеси включает: (iii)(a) кристаллизацию желаемого энантиомера типифарниба из рацемической смеси типифарниба в присутствии хирального разделяющего агента; и (iii)(b) выделение кристаллов желаемого энантиомера типифарниба из маточного раствора. В одном варианте осуществления стадии показаны на схеме 2. В другом варианте осуществления стадии показаны на схеме 3.

В некоторых вариантах осуществления хиральный разделяющий агент стадии (iii)(a) представляет

собой энантиоцистую хиральную органическую кислоту. В одном варианте осуществления хиральный разделяющий агент стадии (iii)(a) представляет собой (-)-дибензоил-L-винную кислоту. В другом варианте осуществления, как показано на схеме 2, хиральный разделяющий агент стадии (iii)(a) представляет собой (-)-дибензоил-L-винную кислоту. В другом варианте осуществления, как показано на схеме 3, хиральный разделяющий агент стадии (iii)(a) представляет собой (-)-дибензоил-L-винную кислоту.

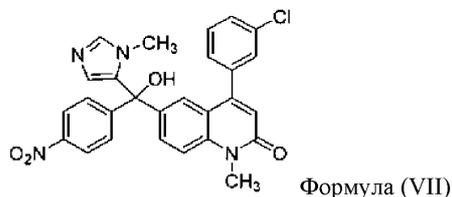
В некоторых вариантах осуществления маточный раствор стадии (iii)(a) содержит энантиомерный избыток нежелательного энантиомера типифарниба. В одном варианте осуществления нежелательный энантиомер типифарниба представляет собой (S)-(-)-типифарниб. В другом варианте осуществления, как показано на схеме 2, нежелательный энантиомер типифарниба представляет собой (S)-(-)-типифарниб. В другом варианте осуществления, как показано на схеме 3, нежелательный энантиомер типифарниба представляет собой (S)-(-)-типифарниб.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает в себя: (iv) рециркуляцию маточного раствора стадии (iii)(b) для использования в качестве исходного материала на стадии (i). В некоторых вариантах осуществления стадии (i)-(iv) можно выполнять в несколько циклов. В одном варианте осуществления способ показан на схеме 2. В другом варианте осуществления способ показан на схеме 3.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ получения желаемого энантиомера типифарниба, включающий стадии: (i) получения исходного материала, содержащего типифарниб, который не является энантиоцистым по желаемому энантиомеру; (ii)(a) реакции исходного материала с нитритом натрия с получением смеси продуктов; (ii)(b) выделения рацемического спирта формулы (II) из смеси продуктов со стадии (ii)(a); (ii)(c) превращения рацемического спирта со стадии (ii)(b) в рацемическую смесь типифарниба; (iii)(a) кристаллизации желаемого энантиомера типифарниба из рацемической смеси типифарниба стадии (ii)(c) в присутствии хирального разделяющего агента; (iii)(b) выделения кристаллов желаемого энантиомера типифарниба из маточного раствора стадии (iii)(a); и (iv) рециркуляции маточного раствора стадии (iii)(b) для использования в качестве исходного материала на стадии (i). В одном варианте осуществления способ показан на схеме 2.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ получения желаемого энантиомера типифарниба, включающий стадии: (i) получения рацемической смеси типифарниба; (ii) кристаллизации желаемого энантиомера типифарниба из рацемической смеси типифарниба стадии (i) в присутствии хирального разделяющего агента; (iii) выделения кристаллов желаемого энантиомера типифарниба из маточного раствора; (iv) превращения любого оставшегося типифарниба в маточном растворе со стадии (iii) в рацемический спирт формулы (II); (v) превращения рацемического спирта со стадии (iv) в рацемическую смесь типифарниба; и (vi) рециркуляции рацемической смеси типифарниба со стадии (v) обратно на стадию (i). В одном варианте осуществления способ показан на схеме 2. В другом варианте осуществления способ показан на схеме 3.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ превращения энантиомерно обогащенного амина формулы (IV), включающий: (i) реакцию энантиомерно обогащенного амина формулы (IV) или его соли с нитритом натрия в смеси ацетона и воды 4:1 при 20°C с получением смеси продуктов; (ii) доведение pH смеси продуктов до примерно 10 с помощью гидроксида натрия; (iii) экстрагирование смеси продуктов изопропилацетатом; (iv) добавление 1,5 эквивалентов концентрированной соляной кислоты; и (v) выделение рацемического спирта формулы (IIa) путем кристаллизации. В одном варианте осуществления предлагаемый здесь способ подавляет образование основной примеси формулы (VII). В другом варианте осуществления способ показан на схеме 2.



Формула (VII)

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ превращения энантиомерно обогащенного амина формулы (IV), включающий: (i) нагревание энантиомерно обогащенного амина формулы (IV) или его соли в смеси метилэтилкетона и воды 2:1 при 76°C с получением смеси продуктов; (ii) доведение pH смеси продуктов до примерно 8 с помощью гидроксида натрия; (iii) экстрагирование смеси продуктов изопропилацетатом; (iv) добавление концентрированной соляной кислоты; и (v) выделение рацемического спирта формулы (IIa) путем кристаллизации. В одном варианте осуществления способ показан на схеме 3.

V. Примеры

Некоторые варианты осуществления проиллюстрированы следующими неограничивающими примерами. Приведенное ниже описание представлено для иллюстрации некоторых аспектов настоящего изобретения и не предназначено для ограничения объема настоящего изобретения. Изменения могут быть внесены в варианты осуществления в свете приведенного ниже подробного описания. Хотя кон-

кретные варианты осуществления описаны здесь для целей иллюстрации, различные модификации способов, описанных в данном документе для осуществления изобретения, которые очевидны специалистам, рассматриваются в пределах объема формулы изобретения. Все публикации, патенты и патентные заявки, цитируемые в данном описании, включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы для каждой такой публикации, патента или патентной заявки специально и отдельно было указано, что она включена в настоящий документ в посредством ссылки.

Здесь и далее "экв." или "X" означает эквивалент или эквиваленты; "ч" означает час или часы; "IPC" означает контроль в процессе производства; "н.о." означает не обнаружено; "RT" означает время удер- живания; "темп." означает температуру, и "V" означает объем или объемы.

Пример A1.

Синтез моногидрохлорида (\pm)-4-(3-хлорфенил)-6-[(4-хлорфенил)гидрокси-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1-метил-2(1H)-хинолинона (IIa).

Как показано на схеме 2, превращение из 6-(4-хлорбензоил)-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1H)-хинолинона (I) в моногидрохлорид (\pm)-4-(3-хлорфенил)-6-[(4-хлорфенил)гидрокси-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1-метил-2(1H)-хинолинона (IIa) состоит из двух последовательных стадий.

Первой стадией была конденсация 6-(4-хлорбензоил)-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1H)-хинолинона (I) с 1-метил-имидазолом в присутствии н-бутиллития в гексане 23% и хлортриэтилсилане с использованием тетрагидрофурана в качестве растворителя. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и нейтрализовали уксусной кислотой. После разделения слоев к органическому слою добавляли воду и нейтрализовали гидроксидом натрия. Слои разделяли и органический слой выпаривали.

На второй стадии остаток разбавляли 2-пропаном. Образование соли (IIa) соляной кислоты проводили путем добавления соляной кислоты. Продукт кристаллизовался. Осадок отделяли, промывали 2-пропаном и сушили.

В частности, гидрохлорид (IIa) получали следующим образом.

1) В реактор загружали минимум 1,7 л тетрагидрофурана и 1,75 моль 1-метилимидазола, перемешивали и охлаждали.

2) Добавляли 0,11 кг н-бутиллития в гексане 23% (1,75 моль) и перемешивали.

3) Добавляли 0,27 кг хлортриэтилсилана (1,8 моль) и перемешивали.

4) Добавляли 0,10 кг н-бутиллития в гексане 23% (1,55 моль) при температуре от -75 до -68°C и перемешивали.

5) Загружали в другой реактор 1 моль кетона (I) и минимум 2 л тетрагидрофурана.

6) Перемешивали и нагревали до полного растворения кетона (I).

7) Охлаждали и добавляли раствор к реакционной смеси на стадии 4, поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -68°C, и перемешивали.

8) Добавляли воду и перемешивали.

9) Добавляли ледяную уксусную кислоту и перемешивали.

10) Давали возможность слоям отстояться. Слои разделяли. Водный слой удаляли.

11) Добавляли воду и гидроксид натрия 29% к органическому слою и перемешивали.

12) Давали возможность слоям отстояться. Слои разделяли. Водный слой удаляли.

13) Органический слой выпаривали.

14) Добавляли 2-пропанол и выпаривали.

15) Стадию 14 повторяли дважды.

16) Добавляли минимум 4 л 2-пропанола к выпаренному остатку, перемешивали и охлаждали.

17) Добавляли соляную кислоту и перемешивали.

18) Центрифугировали осадок и промывали продукт 2-пропаном.

19) Сушили продукт в подходящем устройстве сушки.

Описанный выше способ адаптировали для 549-822 моль кетона (I). Способ давал 45-69% спирта (IIa).

Пример A2.

Синтез (\pm)-6-[амино(4-хлорфенил)(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1H)-хинолинона (IV).

Как показано на схеме 2, превращение из (\pm)-4-(3-хлорфенил)-6-[(4-хлорфенил)гидрокси(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1-метил-2(1H)-хинолинона моногидрохлорида (IIa) в (\pm)-6-[амино(4-хлорфенил)(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1H)-хинолин (IV) состоит из двух последовательных стадий.

Первой стадией было хлорирование спирта (IIa) тионилхлоридом в 1,3 диметил-2-имидазолидиноне в качестве растворителя.

Второй стадией было аминирование *in situ* промежуточного хлорида (III) (не показан на схеме 2) до амина (IV) с использованием раствора аммиака в метаноле. Продукт кристаллизовали добавлением воды. Осадок отделяли, промывали водой и сушили.

В частности, амин (IV) получали следующим образом.

1) В реактор загружали 2 л 1,3-диметил-2-имидазолидинона и 1 моль гидрохлорида (IIa) и переме-

шивали.

2) Добавляли минимум 0,26 кг тионилхлорида (2,2 моль) при сохранении температуры ниже 45°C.

3) Перемешивали при 20-45°C в течение по меньшей мере 3 ч.

4) В другой реактор загружали минимум 1,71 л аммиака в метаноле (12 моль), перемешивали и охлаждали.

5) Добавляли реакционную смесь со стадии 3, поддерживая температуру ниже 45°C.

6) Перемешивали при 12-45°C в течение по меньшей мере 15 ч.

7) Добавляли максимум 5 л воды и перемешивали.

8) Продукт центрифугировали и промывали каждую загрузку центрифуги водой.

9) Сушили продукт в подходящем устройстве сушки.

Описанный выше способ адаптировали для 480-720 моль спирта (IIa). Способ давал 65-85% амина (IV).

Пример A3.

Синтез (R)-6-[амино(4-хлорфенил)(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1H)-хинолинона [R-(R*,R*)]-2,3-бис(бензоилокси)бутандиоата (2:3) (VIa).

Как показано на схеме 2, превращение из (±)-6-[амино(4-хлорфенил)(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1H)-хинолинона (IV) в (R)-6-[амино(4-хлорфенил)(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1H)-хинолинон [R-(R*,R*)]-2,3-бис(бензоилокси)бутандиоат (2:3) (VIa) состоял из образования соли амина (IV) [R-(R*,R*)]-2,3-бис(бензоилокси)-бутандиовой кислоты с моногидратом [R-(R*,R*)]-2,3-бис(бензоилокси)-бутандиовой кислоты с использованием 2-пропанола в качестве растворителя. Продукт отделяли, промывали 2-пропанолом и сушили.

В частности, соль (VIa) получали следующим образом.

1) В реактор загружали минимум 3,6 л 2-пропанола, 1 моль амина (IV) и минимум 2,8 моль моногидрата [R-(R*,R*)]-2,3-бис(бензоилокси)бутандиовой кислоты и перемешивали при максимальной температуре 25°C.

2) Продукт центрифугировали и промывали каждую загрузку центрифуги 2-пропанолом.

3) Фильтрат собирали в виде маточного раствора (VIb).

4) Сушили продукт в подходящем устройстве сушки.

Описанный выше способ адаптировали для 460-1255 моль амина (IV). Способ давал 27-37% соли (VIa).

Пример A4.

Синтез "неочищенного" (R)-6-[амино(4-хлорфенил)(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1H)-хинолинона (V).

Как показано на схеме 2, превращение из (R)-6-[амино(4-хлорфенил)(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1H)-хинолинона [R-(R*,R*)]-2,3-бис(бензоилокси)бутандиоата (2:3) (VIa) в "неочищенный" (R)-6-[амино(4-хлорфенил)(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1H)-хинолинон (V) состояло из высвобождения основания соли (VIa) гидроксидом аммония с использованием смеси воды и этанола в качестве растворителя. Продукт кристаллизовали при охлаждении. Осадок отделяли, промывали водой и сушили.

В частности, "неочищенный" (R)-(+)-типифарниб (V) получали следующим образом.

1) В реактор загружали денатурированный безводный этанол и 1 моль соли (VIa) и перемешивали.

2) Добавляли гидроксид аммония.

3) Добавляли воду, нагревали до температуры кипения и кипятили с обратным холодильником в течение максимум 150 мин.

4) Охлаждали и перемешивали.

5) Продукт центрифугировали и промывали каждую загрузку центрифуги водой.

6) Сушили продукт в подходящем устройстве сушки.

Описанный выше способ адаптировали для 147-706 моль соли (VIa). Способ давал 70-95% "неочищенного" вещества (V).

Пример A5.

Синтез "неизмельченного" (R)-6-[амино(4-хлорфенил)(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1H)-хинолинона (V).

Как показано на схеме 2, "неочищенный" (R)-6-[амино(4-хлорфенил)(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1H)-хинолинон (V) растворяли в этаноле и обрабатывали активированным углем. После фильтрования через инфузорную землю реакционную смесь частично выпаривали. Продукт кристаллизовали при охлаждении. Осадок отделяли и промывали этанолом. Влажный продукт снова растворяли в этаноле и обрабатывали активированным углем. После фильтрования через инфузорную землю реакционную смесь частично выпаривали. Продукт кристаллизовали при охлаждении. Осадок отделяли, промывали этанолом и сушили.

В частности, "неизмельченный" (R)-(+)-типифарниб (V) получали следующим образом.

- 1) В реактор загружали денатурированный безводный этанол, 1 моль неочищенного вещества (V), минимум 12,5 г активированного угля типа Norit A Supra, инфузорную землю и перемешивали.
- 2) Нагревали до температуры кипения и кипятили с обратным холодильником при перемешивании.
- 3) Фильтровали реакционную смесь в другой реактор, промывали фильтр безводным денатурированным этанолом, перемешивали и выпаривали максимум 5,72 л растворителя в течение максимум 24 ч.
- 4) Охлаждали и перемешивали.
- 5) Продукт центрифугировали и промывали каждую загрузку центрифуги денатурированным безводным этанолом.
- 6) В реактор загружали денатурированный безводный этанол, влажный продукт со стадии 5, минимум 12,5 г активированного угля типа Norit A Supra, инфузорную землю и перемешивали.
- 7) Нагревали до температуры кипения и кипятили с обратным холодильником при перемешивании.
- 8) Фильтровали реакционную смесь в другой реактор, промывали фильтр безводным денатурированным этанолом, перемешивали и выпаривали максимум 5,43 л растворителя в течение максимум 24 ч.
- 9) Стадии 4 и 5 повторяли.
- 10) Сушили продукт в подходящем устройстве сушки до тех пор, пока потеря при высушивании не достигала $\leq 0,20\%$ мас./мас.

Описанный выше способ адаптировали для 392-588 моль "неочищенного" вещества (V). Способ давал 69-84% "неизмельченного" вещества (V).

Пример А6.

Синтез (R)-(+)-типифарниба (V).

Как показано на схеме 2, "неизмельченный" (R)-6-[амино(4-хлорфенил)(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1H)-хинолинон (V) измельчали и необязательно просеивали и гомогенизировали.

Поскольку измельчение представляет собой полупериодический процесс с непрерывным потоком, типичного размера партии не было. Способ давал выход 90% или выше (V).

Пример В1.

Изучение осуществимости извлечения маточного раствора.

Для извлечения нежелательного энантиомера в виде соли (VIb) дибензоилтарtrate в маточном растворе и осуществления превращения из соли (VIb) нежелательного энантиомера в спирт (IIa) (см. схему 2) было проведено несколько экспериментов с целью изучения осуществимости предлагаемого способа извлечения и превращения. Детали экспериментов приведены в таблицах 1, 2 и 3. Сначала эксперименты проводили с использованием соли (VIa) желаемого энантиомера.

Таблица 1. Рацемизация VIa без NaNO_2

№ партии	Материалы				IPC (IV/II)%*		
	VIa	H ₂ O	MeOH	Кислота	19 ч при 40°C	4 ч при 75°C	
T1-1	1,5 г 1,0 X твердое вещество	4,5 мл 3 V	15 мл 10 V		64,22/18,43	3,24/50,55	
	VIa	H ₂ O	Ацетон	Кислота	2 ч при 50°C	18 ч при 50°C	24 ч при 50°C
T1-2	1,0 г 1,0 X твердое вещество	20 мл 20 V			96,32/2,99	86,15/13,01	71,66/27,07
T1-3		20 мл 20 V		0,1 мл 37% HCl	97,57/1,96	86,39/12,81	69,28/29,53
T1-4		1 мл 1 V	20 мл 20 V			90,55/5,62	68,51/19,64

* определено интегрированием площади пика графика ВЭЖХ.

В эксперименте T1-1 в качестве растворителя использовали 10 объемов метанола и 3 объема воды, и реакцию проводили при 40 и 75°C. В эксперименте T1-2 в качестве растворителя использовали 20 объемов воды. В эксперименте T1-3 в качестве добавки использовали 0,1 мл концентрированной соляной кислоты. В эксперименте T1-4 в качестве растворителя использовали 1 объем воды и 20 объемов ацетона. Последние три эксперимента T1-2/3/4 проводили при 50°C.

Данные эксперимента T1-1 указывают на то, что превращение из соли (VIa) в спирт (II) является осуществимым. Кроме того, анализ спирта (II) с помощью хиральной хроматографии демонстрировал полную рацемизацию хирального центра. Однако условия реакции приводят к образованию значительных количеств примесей.

Данные экспериментов T1-2/3/4 свидетельствуют о том, что рацемизация без нитрита натрия имеет

низкую скорость превращения даже с помощью кислоты при 50°C. Например, в эксперименте T1-3 только примерно 30% спирта (II) наблюдалось после перемешивания при 50°C в течение 24 ч.

В дальнейших экспериментах в качестве окислителя использовали нитрит натрия в попытке улучшить конверсию реакции и профиль чистоты. Детали экспериментов приведены в табл. 2.

Таблица 2. Рацемизация VIa с NaNO₂

№ партии	Материалы				IPC (IV/II)%*		
	VIa	NaNO ₂	Растворитель	Кислота			39 ч при 20°C
T2-1	1,5 г 1,0 X твердое вещество	0,3 г	15 мл MeOH 4,5 мл H ₂ O				80,32/16,10
	VIa	NaNO ₂	Растворитель	Кислота	2 ч при 20°C	18 ч при 20°C	24 ч при 20°C
T2-2			20 мл т-АмOH 1 мл H ₂ O		42,38/48,69	49,24/41,76	29,57/57,89
T2-3	1,0 г 1,0 X твердое вещество	0,1 г	20 мл ацетона 1 мл H ₂ O		16,65/72,77	24,17/64,75	20,23/69,23
T2-4		1,5 экв.	20 мл MeCN 1 мл H ₂ O		36,53/60,72	38,40/59,03	36,10/61,15
T2-5			20 мл MeCN 1 мл H ₂ O	H ₂ SO ₄ 2,0 экв.	1,67/92,55	0,11/97,41	

* определено интегрированием площади пика графика ВЭЖХ.

Пять экспериментов были проведены с использованием соли (VIa), и 1,5 экв. нитрита натрия использовали в качестве реакционного реагента. В эксперименте T2-2 в качестве растворителя использовали 20 объемов трет-амилового спирта и 1 объем воды. В эксперименте T2-3 в качестве растворителя использовали 20 объемов ацетона и 1 объем воды. В эксперименте T2-4 в качестве растворителя использовали 20 объемов ацетонитрила и 1 объем воды. В эксперименте T2-5 в качестве растворителя использовали 20 объемов ацетонитрила и 1 объем воды, и 2,0 экв. серной кислоты использовали в качестве дополнительной добавки. Эксперименты T2-2/3/4/5 проводили при 20°C.

Как показывают данные таблицы 2, нитрит натрия может превращать желаемую энантиомерную соль (VIa) в спирт (II) при умеренной температуре 20°C. В частности, почти весь исходный материал в эксперименте T2-5 был превращен в спирт (II) после перемешивания при 20°C в течение 2 ч. Кроме того, анализ спирта (II) с помощью хиральной хроматографии демонстрировал полную рацемизацию хирального центра.

В дальнейших экспериментах использовался маточный раствор, содержащий соль (VIb), для непосредственного исследования процесса извлечения. Детали этих экспериментов приведены в табл. 3.

Таблица 3. Рацемизация маточного раствора с NaNO₂

№ партии	Материалы				IPC (IV/II)%*			
	VIb	NaN ₂ O ₂	50% H ₂ S O ₄	Растворитель	Исходная чистота	Раствор после замены растворителя	2 ч при 20°C	18 ч при 20°C
T3-1	1,0 X Маточный раствор	0,16 г		20 мл ацетона 1 мл H ₂ O	89,93/1,16		15,60/74,10	0,54/87,86
T3-2		1,5 экв.	2,0 экв.	20 мл MeCN 1 мл H ₂ O		85,55/4,34	0,51/89,61	0,48/90,02

* определено интегрированием площади пика графика ВЭЖХ.

В эксперименте T3-1 в качестве растворителя использовали 20 мл ацетона и 1 мл воды. В эксперименте T3-2 в качестве растворителя использовали 20 мл ацетонитрила и 1 мл воды, и 2,0 экв. серной кислоты использовали в качестве добавки. Оба этих эксперимента проводили при 20°C.

Как показано в табл. 3, почти весь исходный материал был превращен в спирт (II) после перемешивания при 20°C в течение 18 ч в обоих экспериментах. Хиральная ВЭЖХ подтвердила, что полученный спирт (II) был рацемическим в обоих экспериментах. Использование ацетона или ацетонитрила в качестве растворителя давало аналогичные результаты контроля в процессе производства.

Пример В2.

Исследование технологических параметров для проведения реакции рацемизации.

Чтобы найти подходящий способ для проведения реакции, было проведено несколько экспериментов с использованием раствора из Т2-5. Детали этих экспериментов приведены в табл. 4, где "ДВТА" означает дибензоилвинную кислоту.

Таблица 4. Технологические параметры для проведения реакции рацемизации

№ партии	Материалы для обработки				Чистота (ДВТА/П)%*		
	II	Растворитель	Основание	pH	Раствор перед обработкой (включая ДВТА)	Раствор после обработки и разделения фаз	
						Органический слой	Водный слой
T4-1	1 мл Т2-5	2 мл iPrOAc 1 мл H ₂ O	10% NaOH	5	35,20/63,22	16,70/79,60	85,24/13,92
T4-2				7		0,31/95,48	89,70/7,63
T4-3				10		NH ₃ ·H ₂ O	0,14/95,66
T4-4		0,15/95,57	90,59/8,02				
T4-5		2 мл 2-МеТНФ 1 мл H ₂ O	10% NaOH	3,77/93,23		89,05/3,23	

* определено интегрированием площади пика графика ВЭЖХ.

В экспериментах Т4-1/2/3 реакционную смесь разбавляли 2 объемами изопропилацетата и 1 объемом воды, и затем обрабатывали 10% гидроксидом натрия для корректировки значения pH смеси. В эксперименте Т4-4 реакционную смесь разбавляли 2 объемами изопропилацетата и 1 объемом воды, и затем обрабатывали гидроксидом аммония, чтобы довести pH смеси до примерно 10. В эксперименте Т4-5 реакционную смесь разбавляли 2 объемами 2-метилтетрагидрофурана и 1 объемом воды, и затем обрабатывали 10% гидроксидом натрия, чтобы довести pH смеси до примерно 10.

Можно сделать несколько замечаний на основе экспериментальных данных в табл. 4. Во-первых, pH 5 не является подходящим значением pH для обработки, так как до 16,70% ДВТА остается в органическом слое. Хорошее разделение достигается при значениях pH от примерно 7 до примерно 10, когда количество остаточного ДВТА в органическом слое составляет менее 1% при использовании изопропилацетата. Во-вторых, любой остаточный спирт (II) в водном слое может быть извлечен обратной экстракцией водного слоя. Наконец, использование 2-метилтетрагидрофурана приводило к 3,77% остаточного ДВТА в органическом слое.

В результате этих экспериментов было определено, что изопропилацетат и 10% гидроксид натрия являются оптимальными материалами для процедуры обработки, и доведение pH до примерно 10 может гарантировать эффективное удаление ДВТА.

Пример В3.

Оптимизация процесса извлечения.

Для дальнейшей оптимизации условий реакции было проведено шесть экспериментов при различных температурах и с различными растворителями. Детали этих экспериментов приведены в таблицах 5 и 6, где "ДВТА" означает дибензоилвинную кислоту.

Таблица 5. Исследование условий реакции

№ партии	Материалы						Наблюдение во время реакции	
	VIb	Растворитель	Вода	NaN ₂ O ₂	50% H ₂ S O ₄	Температура реакции	Перед добавлением NaNO ₂	После завершения реакции
T5-1	1,0 X VIb (Маточный раствор)	40 мл ацетона (20 V)	2 мл (1 V)	0,2 г 1,5 экв.		20°C	Прозрачный раствор после добавления воды	Осадилось много твердого вещества (DBTA), и смесь еще можно было перемешивать.
T5-2		28 мл ацетона (14 V)	2 мл (1 V)			20°C		Осадилось много твердого вещества (DBTA), и
								смесь было трудно перемешивать.
T5-3		14 мл ацетона (7 V)	2 мл (1 V)			20°C		Осадилось много твердого вещества (DBTA), и смесь еще можно было перемешивать. (Аналогично 1-ой реакции)
T5-4		14 мл ацетона (7 V)	2 мл (1 V)			40°C		Осадилось много твердого вещества (DBTA), и смесь еще можно было перемешивать. (Аналогично 1-ой реакции)
T5-5		14 мл ацетона (7 V)	4 мл (2 V)			20°C		Прозрачный раствор
T5-6		10 мл MeCN (5 V)	4 мл (2 V)		2,0 экв.	20°C	Прозрачный раствор после перемешивания в течение 0,5 ч	Прозрачный раствор

Все шесть экспериментов проводили с использованием маточного раствора (VIb), полученного при крупномасштабном производстве. Маточный раствор концентрировали, и затем в реакционную смесь загружали воду. За протеканием реакций наблюдали и регистрировали в табл. 5. Затем в реакционную смесь добавляли нитрит натрия и серную кислоту (при необходимости) и реакции контролировали с помощью ВЭЖХ.

В эксперименте T5-1 объем реакционной смеси был близок к полной емкости реактора. Реакционная смесь представляла собой прозрачный раствор после добавления воды. Однако во время реакции

выпадало в осадок большое количество твердого вещества. После завершения реакции реакционную смесь еще можно было перемешивать, но некоторое количество твердого вещества прилипло к внутренней стенке реактора.

Для увеличения производительности реактора в двух следующих экспериментах использовались меньшие объемы растворителя. В эксперименте Т5-2 использовали 14 объемов ацетона. В эксперименте Т5-3 использовали 7 объемов ацетона. В обоих экспериментах осаждалось большое количество твердого вещества. В частности, в эксперименте Т5-2, в котором использовалось 14 объемов растворителя, реакционная смесь показывала характеристики перемешивания намного хуже. Эксперименты показывают, что вода способствует растворению ДВГА.

Эксперимент Т5-4 был попыткой улучшить поведение при перемешивании за счет увеличения температуры реакции до 40°C. Однако это не привело к получению желаемого результата.

В эксперименте Т5-5 использовали 2 объема воды. Реакционная смесь оставалась прозрачным раствором даже после завершения реакции, что могло сделать процесс надежным.

В эксперименте Т5-6 растворитель реакции был заменен на ацетонитрил с 2 объемами воды. Однако реакционная смесь требовала перемешивания в течение примерно получаса для получения прозрачного раствора. После завершения реакции реакционная смесь также представляла собой прозрачный раствор.

Результаты контроля в процессе производства для шести экспериментов приводятся в табл. 6.

Таблица 6. Исследование условий реакции

№ партии	Материалы			IPC (IV/II)%*		
	Растворитель	Вода	Температура реакции	Раствор после концентрирования или замены растворителя	2 ч	18 ч
T5-1	40 мл ацетона (20 V)	2 мл (1 V)	20°C	72,07/11,39	17,69/65,29	2,49/79,35
T5-2	28 мл ацетона (14 V)	2 мл (1 V)	20°C	73,21/10,94	31,63/52,19	2,59/78,78
T5-3	14 мл ацетона (7 V)	2 мл (1 V)	20°C	72,60/11,12	10,83/70,68	2,29/79,64
T5-4	14 мл ацетона (7 V)	2 мл (1 V)	40°C	72,14/11,23	4,06/77,49	2,00/75,26
T5-5	14 мл ацетона (7 V)	4 мл (2 V)	20°C	71,15/11,77	6,73/76,18	1,65/81,70
T5-6	10 мл MeCN (5 V)	4 мл (2 V)	20°C	71,50/11,64	1,40/82,40	1,22/82,32

* определено интегрированием площади пика графика ВЭЖХ.

Можно сделать несколько замечаний на основе экспериментальных результатов в табл. 6. Во-первых, реакции при 20°C дают аналогичные результаты после перемешивания в течение 18 ч, но повышение температуры реакции до 40°C приводит к снижению чистоты продукта. Во-вторых, использование меньшего объема растворителя (и, следовательно, высокой концентрации реагентов) приводило к более высокой скорости реакции. Например, только примерно 7% соли (VIb) оставалось после перемешивания в течение 2 ч в эксперименте Т5-5. Наконец, использование ацетона или ацетонитрила в качестве растворителя дает аналогичные результаты.

Пример В4.

Дальнейшее исследование процесса извлечения.

Для дальнейшего изучения условий реакции проводили три эксперимента на 20 г количестве. Детали экспериментов приведены в таблицах 7, 8 и 9.

Таблица 7. Исследование условий реакции

№ партии	Материалы					Наблюдение во время реакции		
	VIb	Растворитель	Вода	NaN O ₂	50 % H ₂ S O ₄	Температура реакции	Перед добавлением NaNO ₂	После завершения реакции
T7-1		249 мл ацетона (12,5 V, без концентрирования)	20 мл (1 V)				Прозрачный раствор после добавления воды.	Осадилось много твердого вещества (DBTA), и смесь было трудно перемешивать.
T7-2	1,0 X VIb (Маточный раствор)	100 мл MeCN (5 V)	40 мл (2 V)	2,44 г 1,8 экв.	2,0 экв.	20°C	Прозрачный раствор после перемешивания в течение 0,5 ч.	Твердое вещество (DBTA) не осаждалось. Смесь была прозрачной.
T7-3		120 мл ацетона (6 V)	40 мл (2 V)				Прозрачный раствор после добавления воды.	Твердое вещество (DBTA) не осаждалось. Смесь была прозрачной.
								была прозрачной.

Все три эксперимента проводили с использованием маточного раствора (VIb), полученного при крупномасштабном производстве. Маточный раствор концентрировали, и затем в реакционную смесь загружали воду. За протеканием реакций наблюдали и регистрировали в табл. 7. Затем в реакционную смесь добавляли нитрит натрия и серную кислоту (при необходимости) и реакции контролировали с помощью ВЭЖХ.

В эксперименте T7-1 реакцию проводили с использованием маточного раствора непосредственно без концентрирования. Реакционная смесь представляла собой прозрачный раствор после добавления воды. Однако в ходе реакции выделялось большое количество твердого вещества, что затрудняло перемешивание реакционной смеси.

В эксперименте T7-2 сначала была проведена замена растворителя для получения раствора в ацетонитриле. Реакционная смесь первоначально была вязким раствором, но становилась прозрачным раствором после добавления воды и перемешивания в течение получаса. В ходе реакции твердое вещество DBTA не выпадало в осадок, и реакционная смесь оставалась прозрачной.

В эксперименте T7-3 реакционную смесь концентрировали до 6 объемов. Реакционная смесь становилась прозрачным раствором после добавления воды. В ходе реакции твердое вещество DBTA не выпадало в осадок, и реакционная смесь также была прозрачным раствором после завершения реакции.

Результаты контроля в процессе производства для этих трех экспериментов приведены в табл. 8.

Таблица 8. Исследование условий реакции

№ партии	Материалы		Исходная чистота	IPC (IV/II)%*		
	Растворитель	Вода		Раствор после концентрирования или замены растворителя	2 ч	18 ч
T7-1	249 мл ацетона (12,5 V, без концентрирования)	20 мл (1 V)	78,19/7,13		7,65/77,51	0,48/82,72
T7-2	100 мл MeCN (5 V)	40 мл (2 V)		77,46/7,50	0,75/85,10	0,34/85,21
T7-3	120 мл ацетона (6 V)	40 мл (2 V)		77,00/8,22	1,15/83,71	0,86/83,04

* определено интегрированием площади пика графика ВЭЖХ.

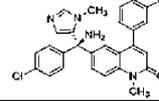
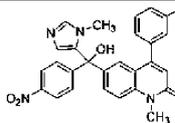
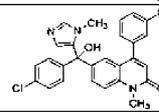
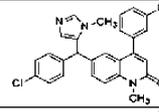
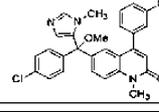
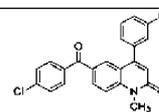
Чистота спирта (II), полученного в трех экспериментах, была почти одинаковой. Хиральная ВЭЖХ подтвердила, что во всех трех экспериментах получали спирт (II) в виде рацемической смеси. Однако реакция без концентрирования (эксперимент Т7-1) требовала более длительного периода времени для превращения всего исходного материала в продукт.

Использование меньших объемов растворителя (и, следовательно, более высоких концентраций) приводило к более высокой скорости реакции в экспериментах Т7-2/3. После перемешивания в течение 2 ч оставалось только примерно 1% исходного материала (VIb).

Все три эксперимента продолжали далее с использованием процедур обработки и кристаллизации. В экспериментах Т7-1/2 реакционную смесь разбавляли 100 мл изопропилацетата и 100 мл воды, затем обрабатывали 10% водным гидроксидом натрия для доведения pH смеси до примерно 10. В эксперименте Т7-3 реакционную смесь разбавляли 100 мл изопропилацетата, затем обрабатывали примерно 80 мл 10% водного гидроксида натрия для доведения pH смеси до примерно 10. Для достижения высокой степени извлечения водный слой снова экстрагировали 100 мл изопропилацетата. Объединенный органический слой использовали для кристаллизации соли (IIIa), сначала с помощью замены растворителя на 10 объемов ацетона, и затем подкисляя 1,5 экв. 37% HCl.

Конечные результаты для сухого фильтрата соли (IIIa) показаны в табл. 9. RT означает время удерживания при ВЭЖХ. Основная примесь при RT 7,5 мин была идентифицирована и полностью охарактеризована. Химическая структура обозначена как VII в табл. 9.

Таблица 9. Результаты исследований кристаллизации

Эксперимент №		Т7-1	Т7-2	Т7-3	
RT 5,4 мин	Мезитилоксид		0,02	0,02	0,33
RT 6,7 мин	(V)		0,30	0,11	0,10
RT 7,5 мин	(VII)		0,15	1,12	0,90
RT 8,1 мин	(II)		98,93	97,77	97,75
RT 8,5 мин			0,04	0,10	0,13
RT 9,0 мин			0,06	0,18	0,28
RT 9,2 мин			0,02	0,08	0,11
RT 11,3 мин			0,09	0,12	0,08
RT 11,5 мин			0,20	0,17	0,10
RT 11,9 мин	(I)		0,10	0,16	0,23

После кристаллизации с ацетоном чистота спирта (IIIa) составляла почти 98% в конечном продукте. Пример B5.

Исследование примеси (VII).

Для изучения образования примеси (VII) было проведено восемь экспериментов. Детали этих экспериментов приведены в табл. 10.

Таблица 10. Исследование примеси (VII)

№ партии	Материалы			ИРС для 18 ч		Наблюдение во время реакции	
	VIb	Ацетон	Вод а	Примес ь VII	Перед добавлени ем NaNO ₂	После завершения реакции	
T10-1	1,0 X VIb (Маточн ый раствор)	12,5 V (без концентрирова ния)	0 V	0,12%	Прозрачн ый раствор	Осадилось много твердого вещества (DBTA), и смесь было невозможно перемешать.	
T10-2			0,5 V	0,15%		Осадилось много твердого вещества (DBTA), и смесь было трудно перемешивать.	
T10-3			1 V	0,30%		Осадилось много твердого вещества (DBTA), и смесь еще можно было перемешивать.	
T10-4			2 V	0,52%		Твердое вещество (DBTA) не осаждалось. Смесь была прозрачной.	
T10-5		6 V	0,5 V	0,17%		Осадилось много твердого вещества (DBTA), и смесь еще можно было перемешивать.	
T10-6			1 V	0,40%		Осадилось много твердого вещества (DBTA), и смесь	
						было трудно перемешивать.	
T10-7			2 V	0,61%		Твердое вещество (DBTA) не осаждалось. Смесь была прозрачной.	
T10-8			6 V	1,04%	Осадилось много твердого вещества (B)	Осадилось много твердого вещества (DBTA), и смесь еще можно было перемешивать.	

Экспериментальные данные в табл. 10 показывают, что большее количество воды в реакционной смеси приводит к более высокому содержанию примеси (VII). Это особенно верно в эксперименте T10-8, где 6 объемов воды приводили к образованию 1,04% примеси. Однако, следует отметить, что хотя низкий объем воды может давать лучшие результаты с точки зрения профиля чистоты, - в то же время низкий объем воды может вызывать проблемы смешивания. Это имело место в эксперименте T10 1, где реакционная смесь была практически не перемешиваемой, поскольку в реакционной смеси не было воды.

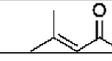
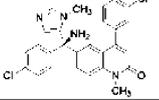
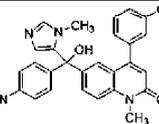
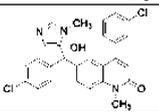
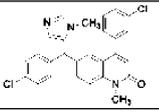
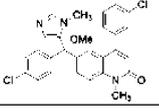
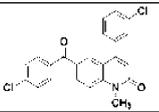
Эксперимент T10-5 (6 объемов раствора ацетона с 0,5 объема воды) давал только 0,17% примеси (VII) в реакции с 3 г количеством. Для дополнительной проверки способа такая же процедура эксперимента T10-5 была повторена с более крупными количествами в трех дополнительных экспериментах. Детали этих трех экспериментов приведены в таблицах 11 и 12.

Таблица 11. Дальнейшее исследование процесса извлечения

№ партии	Материалы					Наблюдение во время реакции	
	VIb [†]	Ацетон	Вод а	NaN O ₂	Температ ура реакции	Перед добавлени ем NaNO ₂	После завершения реакции
T11-1	20 г	6 V (Концентриро вание раствора до 6 V)	0,5 V	1,8 экв.	20°C	Прозрачн ый раствор	Осадилось много твердого вещества (ДВТА), и смесь еще можно было перемешивать.
T11-2	40 г						Осадилось много твердого вещества (ДВТА)
T11-3	100 г						Реакционная смесь сверху была слишком вязкой для перемешивания
							и почти желеобразной.

[†] рассчитанная масса соли (VIb), содержащаяся в маточном растворе.

Таблица 12. Дальнейшее исследование процесса извлечения

Эксперимент №			T11-1	T11-2	T11-3
RT 5,4 мин	Мезитилокс ид		0,07	0,05	0,02
RT 6,7 мин	(V)		н.о.	0,16	0,02
RT 7,5 мин	(VII)		0,18	0,44	0,43
RT 8,1 мин	(II)		98,20	97,47	98,33
RT 8,5 мин			0,15	0,19	0,15
RT 9,0 мин			0,33	0,37	0,17
RT 9,2 мин			0,10	0,16	0,06
RT 11,3 мин			0,16	0,24	0,12
RT 11,5 мин			0,24	0,27	0,05
RT 11,9 мин	(I)		н.о.	0,25	0,16

В эксперименте с количеством 20 г (эксперимент T11-1), хотя по завершении реакции осаждалось много твердого вещества (ДВТА), реакционную смесь все еще можно было перемешивать. Однако, когда в этом процессе увеличивали количества до 40 г или 100 г, возникали проблемы с перемешиванием. Реакционная смесь была слишком вязкой для перемешивания после завершения реакции. Это было особенно заметно в верхней части реакционной смеси, где она была почти желеобразной.

Кроме того, содержание примесей (VII) было также выше, чем обычно (примерно 0,2%) в реакциях с большим количеством.

В попытке дальнейшей оптимизации способа были проведены еще три эксперимента с различными количествами ацетона и воды на 60 г количестве. Детали этих экспериментов приведены в табл. 13.

Таблица 13. Дальнейшее исследование процесса извлечения

№ партии	Материалы			Наблюдение во время реакции (VIb/VII/II)*				
	VI b†	Ацетон	Вода	IPС для 2 ч		IPС для 18 ч		
T13-1	60 г	9 V	0,75 V	Прозрачный раствор	3,66/0,20/86,47		Осадилось много твердого вещества (ДВТА) Реакционная смесь сверху была слишком вязкой для перемешивания и почти желеобразной.	0,14/0,27/90,17
T13-2		6 V	1 V	Прозрачный раствор	0,13/0,55/89,04			
T13-3		6 V	1,5 V	Прозрачный раствор	0,03/0,82/89,22		Прозрачный раствор	0,10/0,77/90,28

* определено интегрированием площади пика графика ВЭЖХ;

† рассчитанная масса соли (VIb), содержащаяся в маточном растворе.

Результаты в табл. 13 показывают, что реакции с малыми объемами воды (0,75 и 1 объем) имеют проблемы смешивания, особенно после перемешивания в течение длительного времени. Реакция с 1,5 объемами воды всегда дает прозрачный раствор, даже после завершения реакции, но это приводит к более высокому уровню примесей.

Было проведено два эксперимента с процедурой как в T13-1, при различных температурах (30 и 40°C). Детали этих экспериментов приведены в табл. 14.

Таблица 14. Дальнейшее изучение процесса извлечения

№ партии	Материалы			Наблюдение во время реакции (VIb/VII/II)*				
	VI b†	Ацетон Вода	Температура	IPС для 1 ч		IPС для 18 ч	Обработка	
T14-1	60 г	9 V 0,75 V	30°C	Прозрачный раствор	2,47/0,18/87,78		Осадилось много твердого вещества (ДВТА) Реакционная смесь сверху была слишком вязкой для перемешивания и почти желеобразной.	0,11/0,51/87,91
T14-2			40°C	Прозрачный раствор	0,13/1,13/89,47			

* определено интегрированием площади пика графика ВЭЖХ;

† рассчитанная масса соли (VIb), содержащаяся в маточном растворе.

Как показывают экспериментальные результаты в табл. 14, при реакциях при высоких температурах (30 и 40°C) все еще возникают проблемы смешивания, особенно после перемешивания в течение длительного времени. Более того, содержание примеси (VII) было также выше, чем при 20°C (20°C, RT 7,5 мин примерно 0,2%).

На основе приведенных здесь экспериментальных результатов установлено, что использование 6 объемов ацетона и 1,5 объемов воды сводит к минимуму проблемы смешивания и обеспечивает оптимальные результаты в конечном процессе извлечения.

Пример В6.

Демонстрационная партия в килограммовой лаборатории.

Демонстрационную партию процесса извлечения маточного раствора обрабатывали в количестве 1,445 кг в килограммовой лаборатории с 30 л реактором. Детали для демонстрационной партии приведены в таблицах 15 и 16. В этом эксперименте было объединено несколько партий маточного раствора, полученного в крупномасштабном производстве, и их общий объем составлял примерно 20 л.

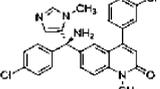
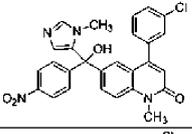
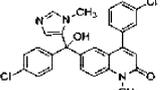
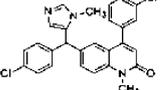
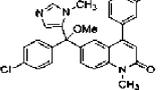
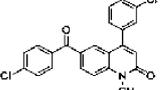
Маточный раствор концентрировали до 6 объемов и добавляли 1,5 объема воды. Затем в реактор медленно загружали 1,8 экв. нитрита натрия, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 40°C. По завершении реакции добавляли 5 объемов изопропилацетата и загружали 10% водный раствор гидроксида натрия для доведения pH смеси до 10. Затем водный слой после разделения фаз повторно экстрагировали 5 объемами изопропилацетата. Наконец, в реакционную смесь загружали 1,5 экв. концентрированной соляной кислоты для кристаллизации продукта после замены растворителя.

Таблица 15. Демонстрационная партия в килограммовой лаборатории

№ партии	Материалы							
	Реакция					Обработка		Кристаллизация
	VIb †	Ацетон	Вода	NaNO ₂	Температура	iPrOAc	10% NaOH	Концентрация HCl
T15	1,445 кг	Маточный раствор концентрировали до 6 V	1,5 V 2,16 л	1,8 экв. 175 г	20°C	10 V 14,44 л	9 л pH=10	1,5 экв. 208,4 г

† общая масса соли (VIa) и (VIb), содержащаяся в маточном растворе.

Таблица 16. Результаты для демонстрационной партии в килограммовой лаборатории

Эксперимент №			T15				
Схема			Маточный раствор перед реакцией	IPC	Раствор перед кристаллизацией	Маточный раствор	Сухой фильтр
RT 5,4 мин	Мезитилоксид		0,96	0,25	0,11	30,86	0,05
RT 6,7 мин	(V)		74,79	0,15	0,05	0,11	0,05
RT 7,4 мин	DBTA		/	/	0,09	0,23	н.о.
RT 7,5 мин	(VII)		н.о.	0,61	0,99	0,55	0,73
RT 8,1 мин	(II)		16,55	90,72	94,18	29,25	97,10
RT 8,5 мин			0,24	0,36	0,21	1,09	0,24
RT 9,0 мин			2,71	2,58	1,12	12,75	0,43
RT 9,2 мин			0,85	0,87	0,40	4,47	0,17
RT 11,3 мин			0,11	0,35	0,19	0,68	0,24
RT 11,5 мин			0,01	0,39	0,36	0,78	0,28
RT 11,9 мин	(I)		0,61	0,87	0,72	5,70	0,26
Выход или						5%	97%
поторя выхода							

В данном эксперименте реакционная смесь представляла собой прозрачный раствор даже после перемешивания в течение ночи. Весь процесс показал хорошее протекание на различных стадиях для демонстрационной партии, включая реакцию, обработку и кристаллизацию. В конечном выделенном продукте чистота соли (IIa) составляла 97,10%, и содержание примеси (VII) составляло 0,73%. Кроме того, полученная соль (IIa), выделенная после данного процесса рециркуляции, являлась рацемической.

Потеря выхода при кристаллизации составляла 5%, и выход для всего процесса извлечения составлял 97%, в расчете на количество (S)-(-) типифарниба в маточном растворе (VIb).

Пример С1.

Процесс рециркуляции без нитрита натрия.

Было проведено четыре эксперимента с различными растворителями при повышенных температурах для дальнейшего изучения процесса извлечения без использования нитрита натрия. Эти эксперименты подробно описаны в таблицах 17 и 18. Во всех экспериментах использовали сухую твердую соль (VIa). За протеканием реакций наблюдали и регистрировали после добавления растворителя, после добавления воды и после перемешивания реакционной смеси в течение 48 ч.

Таблица 17. Исследование реакционного растворителя: условия реакции

№ партии	Материалы			Наблюдение		
	VIa	H ₂ O 1,0 V	Растворитель 6,0 V	После добавления растворителя	После добавления воды	После перемешивания в течение 48 ч
T17-1	1,0 г 1,0 X твердое вещество	1 мл	6 мл MeCN	Нерастворенное	Некоторое количество твердого вещества осадилось (RT)	Некоторое количество твердого вещества осадилось (RT)
T17-2			6 мл MEK	Нерастворенное	Некоторое количество твердого вещества осадилось (RT)	Некоторое количество твердого вещества осадилось (RT)
T17-3			6 мл Ацетон	Нерастворенное	Некоторое количество твердого вещества осадилось (RT)	Некоторое количество твердого вещества осадилось (RT)
T17-4			6 мл DMF	Растворенное	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор

Таблица 18. Исследование реакционного растворителя: экспериментальные результаты

№ партии Температура (растворитель)	Время перемешивания	Результаты					Энантиомерная композиция II
		RT=1, 26 мин	Бензойная кислота	IV	ДВТ А	II	
И.м. VIa		н.о.	н.о.	64,8 9	34,07	1,04	
T17-1 80°C (MeCN/H ₂ O)	3 ч	3,46	4,97	14,7 7	17,45	55,62	
	6 ч	4,12	7,70	7,70	10,19	64,96	
	24 ч	н.о.	15,45	4,91	0,74	75,21	
	48 ч	1,78	16,26	4,01	0,41	70,64	48,69/51,31
T17-2 80°C (MEK/H ₂ O)	3 ч	3,88	4,58	37,0 4	20,73	32,49	
	6 ч	5,58	7,80	22,4 3	12,89	47,06	
	24 ч	4,95	16,80	2,04	0,98	69,67	48,09/51,91
T17-3 нагревание с обратным холодильником при 60°C (ацетон/H ₂ O)	3 ч	2,40	2,47	44,4 3	25,65	22,41	
	6 ч	4,17	4,34	36,6 3	22,25	31,33	
	24 ч	5,90	10,10	11,5 0	7,99	59,67	
	48 ч	4,52	13,86	4,98	2,39	67,48	47,87/52,13
T17-4 80°C (DMF/H ₂ O)	3 ч	3,16	4,50	39,5 4	19,24	27,59	
	6 ч	3,87	7,00	29,9 1	12,18	37,92	
	24 ч	3,13	13,39	11,8 7	1,32	58,44	
	48 ч	1,01	17,12	5,01	0,11	65,11	48,38/51,62

В эксперименте T17-1, где в качестве реакционного растворителя использовался MeCN, после перемешивания в течение 6 ч при 80°C оставалось только 7,70% непревращенного амина (IV). Однако впоследствии реакция замедлилась, и 4,01% непревращенного амина (IV) все еще оставалось после перемешивания в течение 24 ч. В эксперименте T17-2, где в качестве реакционного растворителя использовался метилэтилкетон (MEK), после перемешивания в течение 6 ч при 80°C оставалось 22,43% непревращенного амина (IV). Количество непревращенного амина (IV) еще больше снижалось до примерно 2% после перемешивания в течение 24 ч. В эксперименте T17-4, где в качестве реакционного растворителя использовали DMF, эксперимент не давал лучших результатов, чем в других экспериментах, в которых использовались другие растворители.

Энантиомерная композиция спирта (II) в растворе продукта была протестирована, и она была рацемической в пределах погрешности измерения.

Пример C2.

Исследование объема воды.

Было проведено еще шесть экспериментов для изучения воздействия различных объемов воды. Эти эксперименты подробно описаны в таблицах 19 и 20. Во всех экспериментах использовали сухую твердую соль (VIa). За протеканием реакций наблюдали и регистрировали после добавления растворителя, после добавления различных объемов воды и после перемешивания реакционной смеси в течение 48 ч.

Таблица 19. Исследование объема воды: условия реакции

№ партии	Материалы			Наблюдение		
	VIa	H ₂ O	Растворитель	После добавления растворителя	После добавления воды	После перемешивания в течение 48 ч при 80°C
T19-1	1,0 г 1,0 X твердое вещество	1 мл	6 мл MeCN	Нерастворенное	Некоторое количество твердого вещества осадилось (RT)	Некоторое количество твердого вещества осадилось (RT)
T19-2		2 мл		Нерастворенное	Некоторое количество твердого вещества осадилось (RT)	Некоторое количество твердого вещества осадилось (RT)
T19-3		3 мл		Нерастворенное	Некоторое количество твердого вещества осадилось (RT)	Прозрачный раствор
T19-4		1 мл	6 мл MEK	Нерастворенное	Некоторое количество твердого вещества осадилось (RT)	Некоторое количество твердого вещества осадилось (RT)
T19-5		2 мл		Нерастворенное	Некоторое количество твердого вещества осадилось (RT)	Прозрачный раствор с двумя фазами
T19-6		3 мл		Нерастворенное	Некоторое количество твердого вещества осадилось (RT)	Прозрачный раствор с двумя фазами
					вещества осадилось (RT)	

Таблица 20. Исследование объема воды: экспериментальные результаты

№ партии	Время перемешивания	Результаты (%)					
		RT = 1,26 мин	Бензойная кислота	IV	ДВТ А	II	IV/(IV+I)
И.м. VIa		н.о.	н.о.	64,89	34,07	1,04	98,4
T19-1 (MeCN/H ₂ O=6V/1V)	3 ч	3,46	4,97	14,77	17,45	55,62	21,0
	6 ч	4,12	7,70	7,70	10,19	64,96	10,6
	24 ч	н.о.	15,45	4,91	0,74	75,21	6,1
	48 ч	1,78	16,26	4,01	0,41	70,64	5,4
T19-2 (MeCN/H ₂ O=6V/2V)	3 ч	3,34	4,06	10,36	21,34	58,46	15,1
	6 ч	4,27	5,86	5,85	16,34	64,57	8,3
	24 ч	4,90	12,33	3,79	3,85	70,69	5,1
	48 ч	4,11	15,08	3,56	1,07	71,61	4,7
T19-3 (MeCN/H ₂ O=6V/3V)	3 ч	3,22	3,23	7,03	24,51	59,86	10,5
	6 ч	4,23	4,65	3,64	20,48	64,50	5,3
	24 ч	6,76	9,65	2,42	8,89	68,90	3,4
	48 ч	6,90	12,070	2,42	3,85	70,61	3,3
T19-4 (MEK/H ₂ O=6V/1V)	3 ч	3,88	4,58	37,04	20,73	32,49	53,3
	6 ч	5,58	7,80	22,43	12,89	47,06	32,3
	24 ч	4,95	16,80	2,04	0,98	69,67	2,8
T19-5 (MEK/H ₂ O=6V/2V)	3 ч	3,30	4,44	34,72	21,48	34,51	50,2
	6 ч	4,42	6,78	24,64	16,17	46,13	34,8
	24 ч	6,62	15,50	2,62	2,68	70,86	3,6
	48 ч	5,19	18,68	1,16	0,74	72,54	1,6
T19-6 (MEK/H ₂ O=6V/3V)	3 ч	2,64	4,14	35,16	22,30	34,48	50,5
	6 ч	3,80	6,83	22,62	16,57	48,62	31,8
	24 ч	8,48	13,08	4,61	5,29	67,60	6,4
	48 ч	6,67	17,79	0,95	1,35	72,28	1,3

Из приведенных в таблицах 19 и 20 экспериментальных результатов можно сделать вывод, что увеличение количества воды с 1,0 до 3,0 объемов приводило к умеренному увеличению скорости реакции, поскольку повышенное количество воды могло растворять любое твердое вещество, осажденное в ходе реакции. Однако, оставалось тем не менее приблизительно 3-6% непрореагировавшего амина (IV) после перемешивания в течение 24 ч.

Из экспериментальных результатов в таблицах 19 и 20 также можно сделать вывод, что MeCN оказался более эффективным растворителем, чем MEK, особенно при рассмотрении результатов через 6 ч.

Пример С3.

Исследование кислотных добавок.

Было проведено еще четыре эксперимента для исследования ускоряющего действия кислотной добавки, 5% масс, серной кислоты, на скорость реакции. Эксперименты проводили с использованием маточного раствора (VIb) с тем же соотношением растворитель/вода (6,0 V/3,0 V) при температуре 80°C. Результаты экспериментов приведены в таблицах 21 и 22.

Таблица 21. Исследование кислотной добавки: условия реакции

№ партии	Материалы				Наблюдение			
	VIb† 1,0 X (маточный раствор)	H ₂ O	Растворитель 6,0 V	Добавка	После добавления растворителя	После добавления воды	После нагревания до 80°C	После перемешивания в течение 24 ч при 80°C
T21-1	45 г	3,0 V	MeCN	Нет	Нерастворенное	Нерастворенное	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор (RT)
T21-2	5 г			5% H ₂ SO ₄				
T21-3	45 г		MEK	Нет	Нерастворенное	Нерастворенное	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор с двумя фазами
T21-4	5 г			5% H ₂ SO ₄				

† рассчитанная масса соли (VIb), содержащаяся в маточном растворе.

Таблица 22. Исследование кислотной добавки: экспериментальные результаты

№ партии	Время перемешивания	Результаты (%)					
		RT=1,2 6 мин	Бензойная кислота	IV	DBT A	II	IV/(IV+II)
И.м. VIb (Маточный раствор)		0,16	0,24	61,04	35,86	0,41	99,3
T21-1 (MeCN)	2 ч	3,98	3,05	1,95	53,05	36,07	5,1
	4 ч	7,05	5,87	0,13	45,13	38,88	0,3
	6 ч	10,26	9,40	н.о.	36,80	39,48	н.о.
	8 ч	10,65	9,88	н.о.	35,84	39,47	н.о.
T21-2 (5% H ₂ SO ₄ в MeCN)	2 ч	3,05	2,21	1,47	55,72	36,13	3,9
	4 ч	5,42	4,04	0,11	50,65	37,98	0,3
	6 ч	8,48	6,64	н.о.	43,41	39,29	н.о.
	8 ч	8,57	6,78	н.о.	43,68	38,68	н.о.
T21-3 (MEK)	2 ч	3,31	2,26	13,94	54,89	24,32	36,4
	4 ч	5,93	4,31	5,68	49,18	33,17	14,6
	6 ч	9,05	7,16	1,67	41,58	38,16	4,2
	8 ч	9,45	7,55	1,24	41,57	38,12	3,2
	16 ч	12,88	12,83	0,05	30,68	40,49	0,1
T21-4 (5% H ₂ SO ₄ в MEK)	2 ч	2,96	1,75	12,19	55,37	26,56	31,5
	4 ч	13,33	4,18	6,21	42,10	32,94	15,9
	6 ч	8,54	5,48	1,04	46,00	37,44	2,7
	8 ч	7,67	5,66	0,84	46,58	37,99	2,2

При использовании маточного раствора (VIb) непосредственно в реакции рацемизации скорость реакции была значительно выше при использовании MeCN в качестве растворителя, чем при использовании MEK. Почти весь исходный материал (IV) превращался в спирт (II) в течение 4 ч в MeCN, тогда как в MEK это заняло приблизительно 16 ч в аналогичных условиях.

Кислотная добавка (5% масс, серной кислоты), по-видимому, оказывала ограниченное ускоряющее действие на скорость реакции. Экспериментальные результаты в присутствии кислотной добавки и в ее отсутствии во многом похожи.

Пример С4.

Процедура изготовления.

Преобразование маточного раствора (VIb) в гидрохлорид спирта (IIa) может быть осуществлено с помощью следующей процедуры.

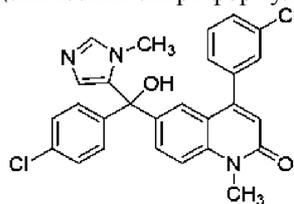
- 1) В реактор загружали маточный раствор (VIb), содержащий 1,64 кг (1,6 моль) солей (VIa) и (VIb).
- 2) Концентрировали до 5 л (3,0 V), затем загружали 7,3 кг (4,5 X) метилэтилкетона и 4,5 кг (2,7 X) технологической воды.
- 3) Полученную двухфазную смесь перемешивали при 76°C в течение 14 ч.
- 4) Реакцию контролировали с помощью СВЭЖХ до тех пор, пока отношение IV/(IV+II) не становилось равным 2% или менее.
- 5) Добавляли 3,8 кг (2,3 X) технологической воды.
- 6) Добавляли 2,4 кг 30% масс./масс. раствора NaOH, чтобы реакционная смесь имела pH \geq 8.
- 7) Слои разделяли.
- 8) Экстрагировали водный слой IPAc (6,0 кг, 3,7 X).
- 9) Добавляли 4,5 кг (2,7 X) технологической воды к объединенным органическим слоям.
- 10) Выдерживали полученную смесь при 20°C в течение 12 ч.
- 11) Смесь концентрировали при 50°C и пониженном давлении до тех пор, пока ее объем не становился равным приблизительно 9 л (5,5 V).
- 12) Добавляли 3,3 кг (2,0 X) IPAc.
- 13) Выдерживали полученную суспензию при 20°C в течение 12 ч.
- 14) Фильтровали суспензию и промывали влажный осадок на фильтре 1,3 кг (0,8 X) ацетона.
- 15) Заливали влажный осадок ацетоном (4,7 X, 6 V).
- 16) Добавляли 35% раствор HCl (224 г, 2,1 моль, 0,14 X) при 20°C в течение 5 ч и выдерживали в течение 14 ч.
- 17) Фильтровали, промывали ацетоном (3,3 кг, 2,0 X) и сушили при 80°C в течение 72 ч под вакуумом.

Описанный выше способ дает типичный выход приблизительно 80-90%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения (R)-(+)-типифарниба, включающий стадии:

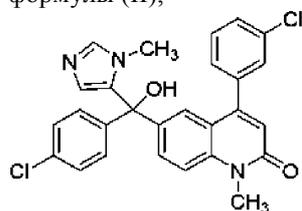
- (i) получения исходного материала, содержащего энантиомерный избыток (S)-(-)-типифарниба;
- (ii) превращения исходного материала со стадии (i) в рацемическую смесь типифарниба, где стадия (ii) включает стадии:
 - (ii)(a) реакции исходного материала с нитритом натрия в реакционном растворителе с получением смеси продуктов, содержащей рацемический спирт формулы (II),



Формула (II)

- (ii)(b) выделения указанного рацемического спирта формулы (II) из смеси продуктов со стадии (ii)(a); и
 - (ii)(c) превращения рацемического спирта со стадии (ii)(b) в рацемическую смесь типифарниба; и
 - (iii) выделения (R)-(+)-типифарниба из рацемической смеси типифарниба со стадии (ii), где стадия (iii) включает стадии:
 - (iii)(a) кристаллизации (R)-(+)-типифарниба из рацемической смеси типифарниба со стадии (ii)(c) в присутствии хирального разделяющего агента; и
 - (iii)(b) выделение кристаллов (R)-(+)-типифарниба из маточного раствора со стадии (iii)(a).
2. Способ по п.1, в котором исходный материал со стадии (i) содержит соль типифарниба, образованную кислотой.
 3. Способ по п.2, в котором кислота представляет собой энантиомерно чистую хиральную органическую кислоту.
 4. Способ по п.3, в котором кислота представляет собой хиральный разделяющий агент.
 5. Способ по п.2, в котором кислота является (-)-дibenзоил-L-винной кислотой.
 6. Способ по п.1, в котором реакционный растворитель стадии (ii)(a) представляет собой органический растворитель, воду или их смесь.
 7. Способ по п.1, в котором реакционный растворитель стадии (ii)(a) представляет собой смесь органического растворителя и воды.

8. Способ по п.7, в котором смесь имеет объемное отношение органического растворителя к воде в диапазоне от 20:1 до 3,5:1.
9. Способ по п.8, в котором объемное отношение органического растворителя к воде составляет 4:1.
10. Способ по любому из пп.6-9, в котором органический растворитель смешивается с водой.
11. Способ по любому из пп.6-9, в котором органический растворитель представляет собой ацетон, ацетонитрил, метанол, трет-амиловый спирт, или их смесь.
12. Способ по любому из пп.6-9, в котором органический растворитель представляет собой ацетон.
13. Способ по любому из пп.6-9, в котором органический растворитель представляет собой ацетонитрил.
14. Способ по п.1, в котором стадия (ii)(a) протекает при температуре в диапазоне от 20 до 75°C.
15. Способ по п.1, в котором стадия (ii)(a) протекает при температуре 20°C.
16. Способ по п.1, в котором стадия (ii)(a) протекает в присутствии добавки.
17. Способ по п.16, в котором добавка представляет собой кислоту.
18. Способ по п.17, в котором кислота является серной кислотой.
19. Способ по п.17, в котором кислота является соляной кислотой.
20. Способ по п.1, в котором стадия (ii)(b) включает:
регулирование pH смеси продуктов с помощью основания;
экстрагирование смеси продуктов экстракционным растворителем; и
кристаллизацию рацемического спирта формулы (II).
21. Способ по п.20, в котором pH смеси продуктов приводят к диапазону от 5 до 10.
22. Способ по п.20, в котором pH смеси продуктов доводят до 10.
23. Способ по п.20, в котором основание представляет собой гидроксид натрия или гидроксид аммония.
24. Способ по п.20, в котором основание представляет собой гидроксид натрия.
25. Способ по п.20, в котором экстракционный растворитель представляет собой изопропилацетат или 2-метилтетрагидрофуран.
26. Способ по п.20, в котором экстракционный растворитель представляет собой изопропилацетат.
27. Способ по п.20, в котором рацемический спирт кристаллизуется в виде гидрохлоридной соли.
28. Способ по п.1, в котором хиральный разделяющий агент стадии (iii)(a) представляет собой (-)-добензоил-L-винную кислоту.
29. Способ по п.1, в котором маточный раствор стадии (iii)(a) содержит энантиомерный избыток (S)-(-)-типифарниба.
30. Способ по п.1, где способ дополнительно включает:
(iv) рециркуляцию маточного раствора стадии (iii)(b) для использования в качестве исходного материала на стадии (i).
31. Способ по п.30, в котором стадии (i)-(iv) можно выполнять в несколько циклов.
32. Способ получения (R)-(+)-типифарниба, включающий стадии:
(i) получения исходного материала, содержащего энантиомерный избыток (S)-(-)-типифарниба;
(ii) превращения исходного материала со стадии (i) в рацемическую смесь типифарниба, где стадия (ii) включает стадии:
(ii)(a) нагревания исходного материала в реакционном растворителе с получением смеси продуктов, содержащей рацемический спирт формулы (II),



Формула (II)

- (ii)(b) выделения указанного рацемического спирта формулы (II) из смеси продуктов со стадии (ii)(a); и
(ii)(c) превращения рацемического спирта со стадии (ii)(b) в рацемическую смесь типифарниба; и
(iii) выделения (R)-(+)-типифарниба из рацемической смеси типифарниба со стадии (ii), где стадия (iii) включает стадии:
(iii)(a) кристаллизации (R)-(+)-типифарниба из рацемической смеси типифарниба со стадии (ii)(c) в присутствии хирального разделяющего агента; и
(iii)(b) выделение кристаллов (R)-(+)-типифарниба из маточного раствора со стадии (iii)(a).
33. Способ по п.32, в котором реакционный растворитель стадии (ii)(a) представляет собой органический растворитель, воду или их смесь.
34. Способ по п.33, в котором реакционный растворитель стадии (ii)(a) представляет собой смесь органического растворителя и воды.

35. Способ по п.34, в котором смесь имеет объемное отношение органического растворителя к воде в диапазоне от 6:1 до 2:1.

36. Способ по п.35, в котором объемное отношение органического растворителя к воде составляет 2:1.

37. Способ по любому из пп.33-36, в котором органический растворитель смешивается с водой.

38. Способ по любому из пп.33-36, в котором органический растворитель представляет собой ацетонитрил, метилэтилкетон, ацетон, диметилформамид, или их смесь.

39. Способ по любому из пп.33-36, в котором органический растворитель представляет собой метилэтилкетон.

40. Способ по любому из пп.33-36, в котором органический растворитель представляет собой ацетонитрил.

41. Способ по п.32, в котором стадия (ii)(a) протекает при температуре в диапазоне от 60 до 80°C.

42. Способ по п.41, в котором стадия (ii)(a) протекает при температуре 80°C.

43. Способ по п.41, в котором стадия (ii)(a) протекает при температуре 76°C.

44. Способ по п.32, в котором стадия (ii)(a) протекает в присутствии добавки.

45. Способ по п.44, в котором добавка представляет собой кислоту.

46. Способ по п.45, в котором кислота является серной кислотой.

47. Способ по п.32, в котором стадия (ii)(b) включает:

регулирование pH смеси продуктов с помощью основания;

экстрагирование смеси продуктов экстракционным растворителем; и

кристаллизацию рацемического спирта формулы (II).

48. Способ по п.47, в котором pH смеси продуктов доводят до 8.

49. Способ по п.47, в котором основание представляет собой гидроксид натрия.

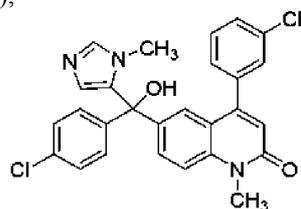
50. Способ по п.47, в котором экстракционный растворитель представляет собой изопропилацетат.

51. Способ по п.47, в котором рацемический спирт кристаллизуется в виде гидрохлоридной соли.

52. Способ получения (R)-(+)-типифарниба, включающий стадии:

(i) получения исходного материала, содержащего энантиомерный избыток (S)-(-)-типифарниба;

(ii)(a) реакции исходного материала с нитритом натрия с получением смеси продуктов, содержащей рацемический спирт формулы (II),



Формула (II)

(ii)(b) выделения указанного рацемического спирта формулы (II) из смеси продуктов со стадии (ii)(a);

(ii)(c) превращения рацемического спирта со стадии (ii)(b) в рацемическую смесь типифарниба;

(iii)(a) кристаллизации (R)-(+)-типифарниба из рацемической смеси типифарниба стадии (ii)(c) в присутствии хирального разделяющего агента;

(iii)(b) выделения кристаллов (R)-(+)-типифарниба из маточного раствора стадии (iii)(a); и

(iv) рециркуляции маточного раствора стадии (iii)(b) для использования в качестве исходного материала на стадии (i).

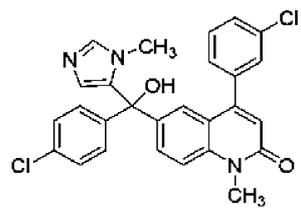
53. Способ получения (R)-(+)-типифарниба, включающий стадии:

(i) получения рацемической смеси типифарниба;

(ii) кристаллизации (R)-(+)-типифарниба из рацемической смеси типифарниба стадии (i) в присутствии хирального разделяющего агента;

(iii) выделения кристаллов (R)-(+)-типифарниба из маточного раствора;

(iv) превращения любого оставшегося типифарниба в маточном растворе со стадии (iii) в рацемический спирт формулы (II),



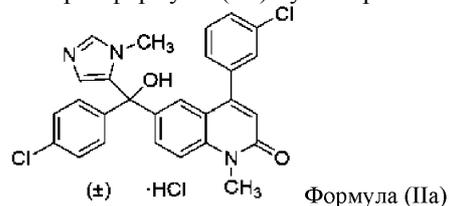
Формула (II)

(v) превращения рацемического спирта со стадии (iv) в рацемическую смесь типифарниба; и

(vi) рециркуляции рацемической смеси типифарниба со стадии (v) обратно на стадию (i).

54. Способ превращения (S)-(-)-типифарниба в рацемический спирт формулы (IIa), включающий:

- (i) реакцию (S)-(-)-типифарниба или его соли с нитритом натрия в смеси ацетона и воды 4:1 при 20°C с получением смеси продуктов;
- (ii) доведение pH смеси продуктов до 10 с помощью гидроксида натрия;
- (iii) экстрагирование смеси продуктов изопропилацетатом;
- (iv) добавление 1,5 экв. концентрированной соляной кислоты; и
- (v) выделение рацемического спирта формулы (IIa) путем кристаллизации,



55. Способ превращения (S)-(-)-типифарниба в рацемический спирт формулы (IIa), включающий:

- (i) нагревание (S)-(-)-типифарниба или его соли в смеси метилэтилкетона и воды 2:1 при 76°C с получением смеси продуктов;
- (ii) доведение pH смеси продуктов до 8 с помощью гидроксида натрия;
- (iii) экстрагирование смеси продуктов изопропилацетатом;
- (iv) добавление концентрированной соляной кислоты; и
- (v) выделение рацемического спирта формулы (IIa) путем кристаллизации,

