



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.20

(21) Номер заявки
202190024

(22) Дата подачи заявки
2019.06.20

(51) Int. Cl. C07D 213/73 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АМИНОДИАРИЛОВЫХ ЭФИРОВ И ГИДРОХЛОРИДНЫХ СОЛЕЙ АМИНОДИАРИЛОВЫХ ЭФИРОВ

(31) 18179034.6

(32) 2018.06.21

(33) EP

(43) 2021.05.19

(86) PCT/EP2019/066381

(87) WO 2019/243523 2019.12.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕЛЛЕСТИЯ БИОТЕК АГ (СН)

(72) Изобретатель:
Бауэр Михаэль, Хан Уве, Банперт
Эрхард (СН)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2013093885
US-A1-2005101521
US-A1-2007265264
US-A1-2008269265

SERGIO H. SZAJNMAN ET AL.: "Design and Synthesis of Aryloxyethyl Thiocyanate Derivatives as Potent Inhibitors of Trypanosoma cruzi Proliferation", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 43, no. 9, 2000, pages 1826-1840, XP008182415, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM9905007 [retrieved on 2000-04-14] page 1830, scheme 5, step b, 66-67, 74-75; page 1837, compounds 67, 75

MARTIN KRUG ET AL.: "Discovery and selectivity-profiling of 4-benzylamino 1-aza-9-oxafluorene derivatives as lead structures for IGF-1R inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 20, no. 23, 2010, pages 6915-6919, XP027459326, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2010.10.004 [retrieved on 2010-10-27] page 6916, scheme 1, step b, 5-6
US-A1-2012202785
US-A1-2008161366

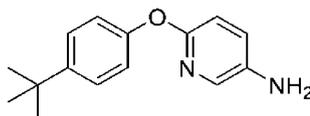
N.A. LANGE ET AL.: "Some para-phenoxy-ureas and thio-ureas derived from para-phenoxy-aniline. The effect of the phenoxy group on the taste", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 48, 1926, pages 1069-1074, XP055636765, page 1072, lines 3-16
US-A-5780482

CHINWE U. UDEH ET AL.: "Tuning structure and function in tetra(aniline)-based rod-coil-rod architectures", JOURNAL OF MATERIALS CHEMISTRY C, vol. 1, no. 39, 2013, pages 6428-6437, XP055636913, ISSN: 2050-7526, DOI: 10.1039/c3tc31088d, page 6429, right-hand column, paragraph 3

HAROLD KING: "Curare alkaloids. Part IV. Bebeerine and tubocurarine. Orientation of phenolic groups", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1939, pages 1157-1164, XP055636946, page 1160, last paragraph - page 1161, paragraph 1; compound VII

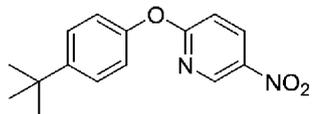
R.O. CLINTON ET AL.: "A structure proof for 4-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)-7-phenoxyquinoline", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 69, 1947, pages 704-706, XP055636969, DOI: 10.1021/ja01195a502, page 705, middle of left-hand column
EP-A1-1820795

(57) Изобретение относится к способу получения соединения формулы (Ia)



формула (Ia)

включающему восстановление соединения формулы (IIa) водородом в присутствии палладиевого катализатора и растворителя, где указанный растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель или C₃-C₁₀ спирт



формула (IIa)

с получением указанного соединения формулы (Ia), дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы (Ia) с менее чем примерно 1,5 мол.экв. соляной кислоты с получением моногидрохлоридной соли указанного соединения формулы (Ia). Далее, изобретение относится к моногидрохлоридной соли соединения (Ia), фармацевтическому препарату, содержащему указанную соль, и их применению в качестве лекарственного средства для лечения или предотвращения рака.

044069 B1

044069 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к способам, применимым для получения аминодиарилового эфира формулы (I), в частности, 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин (формула (Ia)).

Настоящее изобретение также относится к гидрохлоридной соли соединения формулы (I), в частности, к моногидрохлоридной соли соединения формулы (I), и к способам, применимым для получения указанной моногидрохлоридной соли соединения формулы (I), в частности, 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин (формула (Ia)).

Уровень техники

Соединения формулы (I) являются модуляторами сигнального пути Notch и полезны для лечения и/или предотвращения рака, в частности, полезны для лечения и/или предотвращения Notch-зависимого рака. Указанные соединения можно получить при помощи способа, описанного в WO2013/093885. Способ, описанный в WO2013/093885, имеет ряд недостатков, среди прочего: (i) соединения формулы (I), полученные указанным способом, загрязнены используемым катализатором и (ii) проходят побочные реакции, приводящие к дальнейшему загрязнению соединений формулы (I) побочными продуктами. Эти недостатки влияют, например, на внешний вид и растворимость соединений формулы (I), а также оказывают негативное воздействие на последующие стадии производства, такие как измельчение. В заключение, способ, описанный в WO2013/093885, не подходит для крупномасштабного производства соединений формулы (I) фармацевтического качества. Таким образом, было бы полезно разработать альтернативные или улучшенные способы получения соединений формулы (I), которые избавлены от всех этих недостатков или от некоторых из них.

Раскрытие сущности изобретения

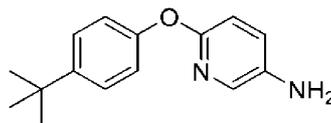
Неожиданно было обнаружено, что загрязнение соединений формулы (I) можно исключить, если получать эти соединения способом, включающим каталитическое гидрирование при помощи палладиевого катализатора в растворителе, где указанный растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель или C₃-C₁₀ спирт. Было обнаружено, что способ согласно настоящему изобретению надежен и применим в промышленном масштабе, и соединения формулы (I), полученные способом согласно настоящему изобретению, неизменно имеют беспрецедентно высокий уровень чистоты (чистота 99,9%, определенная с помощью ВЭЖХ, содержание Pd <1 ppm, определенное элементным анализом).

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что, когда соединения формулы (I) превращаются в гидрохлоридные соли, то удается получить стабильные соли, в то время как все попытки получить другие соли присоединения кислот не приводят к успеху. Кроме того, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что, когда соединения формулы (I) превращаются в моногидрохлоридные соли, уровень чистоты дополнительно повышается, поскольку указанные моногидрохлоридные соли обычно получают в виде бесцветных кристаллических твердых веществ, в то время как цвет соответствующего свободного основания варьируется от партии к партии (от бесцветного до красноватого), независимо от аналитического уровня чистоты.

Соединения, описанные в WO2013/093885, такие как 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин (формула (Ia)), имеют довольно низкую температуру плавления, например, 92,0°C (фиг. 2), что представляет определенный риск в отношении физической стабильности соединения во время его получения, измельчения, хранения и производства фармацевтических препаратов. Однако неожиданно было обнаружено, что моногидрохлоридные соли соединений формулы (I), например, 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин моногидрохлорид (формула (Ia)), имеют значительно более высокую температуру плавления, чем свободное основание (например, 173°C, фиг. 1). Таким образом, моногидрохлоридные соли соединений формулы (I) неожиданно обладают улучшенными свойствами по сравнению с соединениями формулы (I) в форме свободного основания, такими как более высокие температуры плавления, улучшенная растворимость в водной среде и дискретная полиморфная форма согласно XRPD (рентгеновской порошковой дифракции).

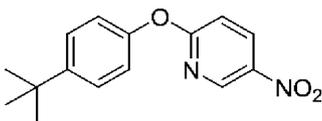
Принимая во внимание эти неожиданные результаты, то есть высокий уровень чистоты соединений формулы (I), достигаемый с помощью способа согласно настоящему изобретению, и благоприятные свойства гидрохлоридных солей соединения формулы (I), в частности, моногидрохлорида соли соединений формулы (I), авторы настоящего изобретения предоставляют следующие аспекты настоящего изобретения.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (Ia)



формула (Ia)

включающему восстановление соединения формулы (IIa) водородом в присутствии палладиевого катализатора и растворителя, где указанный растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель или C₃-C₁₀ спирт



формула (IIa)

с получением указанного соединения формулы (Ia), дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы (Ia) с менее чем примерно 1,5 мол.экв. соляной кислоты с получением моногидрохлоридной соли указанного соединения формулы (Ia).

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к моногидрохлоридной соли соединения формулы (Ia), как определено в настоящем документе.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическому препарату, содержащему моногидрохлоридную соль соединения формулы (Ia), как определено в настоящем документе.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к применению моногидрохлоридной соли соединения формулы (Ia) или фармацевтического препарата, как определено в настоящем документе, в качестве лекарственного средства.

В пятом аспекте настоящее изобретение относится к применению моногидрохлоридной соли соединения формулы (Ia) или фармацевтического препарата, как определено в настоящем документе, для лечения и/или предотвращения рака.

Краткое описание фигур

Далее настоящее изобретение подробно описано со ссылкой на прилагаемые чертежи, на которых:

на фиг. 1 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) моногидрохлоридной соли соединения формулы (Ia), то есть 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амина моногидрохлорида. Термограмма ДСК показывает, что 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амина моногидрохлорид имеет температуру плавления с началом при 170,9 °С и максимумом при 173,4 °С;

на фиг. 2 представлена термограмма ДСК соединения формулы (Ia), то есть 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амина. На термограмме ДСК показана температура плавления соединения формулы (Ia) с началом при 90,8 °С и максимумом при 92,0 °С;

на фиг. 3 представлена порошковая рентгенограмма (XRPD) моногидрохлоридной соли соединения формулы (Ia), то есть 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амина моногидрохлорида;

на фиг. 4 представлена хроматограмма ВЭЖХ соединения формулы (Ia), т.е. 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амина (чистота: 99,9%), полученного способом согласно настоящему изобретению (см. пример 3А);

на фиг. 5 представлена эталонная хроматограмма ВЭЖХ соединения формулы (Ia), то есть 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амина, полученного способом, описанным в WO2013/093885 (пример 2);

на фиг. 6 представлена термограмма ДСК вещества, которое было получено при взаимодействии 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амина (формула (Ia)) с более 1,5 мол.экв. соляной кислоты (пример 5). Термограмма ДСК показывает, что указанное вещество не имеет резкой точки плавления, и предполагает присутствие по крайней мере двух соединений.

Подробное описание изобретения

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно и с приведением примеров.

Определения.

Используемый термин "примерно" обозначает приведенное измерение +/- 10%.

Термин "полярный апротонный растворитель" относится к растворителям, которые не содержат кислотный водород (Morrisson and Boyd, Organic Chemistry 3rd. Edition, 31 (1974)) и которые имеют полярность по шкале $E_t(30)$ между примерно 36 ккал/моль и примерно 49 ккал/моль (C. Reichardt, Chem. Rev. 1994, 94, 2319-2358; C. Reichardt, G. Schäfer, Liebigs Ann. 1995, 1579-1582; R. Eberhardt, S. Löbbecke, B. Neidhart, C. Reichardt, Liebigs Ann./Recueil 1997, 1195-1199; C. Reichardt, Green Chem. 2005, 7, 339-351; V. G. Machado, R. I. Stock, C. Reichardt, Chem. Rev. 2014, 114, 10429-10475). Взаимодействие с донорством или акцептированием протона обычно наиболее велико, когда атом, присоединенный к протону, представляет собой азот или кислород. Такое поведение приписывают образованию водородных связей. Обычно сила водородной связи увеличивается с увеличением кислотности протонодонорной группы и увеличением основности протоноакцепторной группы. Полярными апротонными растворителями, подходящими для применения в данном изобретении, будут такие растворители, которые не содержат кислотных или основных функциональных групп и не разлагаются до кислот или оснований, включая, помимо прочего, кетоны, нитрилы, замещенные ароматические соединения, такие как галогенированные ароматические соединения, амиды, сульфоксиды, алкилкарбонаты, хлорированные алифатические соединения, ароматические альдегиды, сульфоны, сложные эфиры и т.п. или их смеси. Предпочтительный полярный апротонный растворитель для применения в настоящем изобретении включает, но не ограничен ими, следующие: ацетон, 2-бутанон, 3-метил-2-бутанон, циклогексанон, ацетонитрил, хлорбензол, метилхлорид, хлороформ, трихлорэтан, этиленхлорид, бензальдегид, сульфолан, этилацетат, пропи-

ацетат, амилацетат, диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамид (ДМФА), диметилацетамид, диэтилкарбонат, пропиленкарбонат, этиленкарбонат, метилэтилкетон, метилизопропилкетон, метилизобутилкетон и смеси указанных соединений. Различные другие растворители, имеющие вышеуказанные полярные и апротонные характеристики, известны специалистам в данной области.

Термин " C_3 - C_{10} спирт" относится к незамещенной линейной или разветвленной алканольной группе, содержащей 3-10 атомов углерода, предпочтительно незамещенной линейной или разветвленной алканольной группе, содержащей 3-5 атомов углерода, например, 1-пропанолу, 2-пропанолу, 2-бутанолу, 2-метил-1-пропанолу или 2-метилпропан-2-олу, более предпочтительно 2-бутанолу или 2-пропанолу, наиболее предпочтительно 2-пропанолу.

Термин "неполярный растворитель" относится к растворителю, имеющему полярность по шкале $E_T(30)$ менее примерно 35 ккал/моль. Предпочтительные неполярные растворители для применения в настоящем изобретении включают, но не ограничиваются ими, пентан, гексан, гептан, циклогексан и толуол, в частности, гептан. Когда указанный неполярный растворитель представляет собой, например, C_5 - C_8 -алкан, такой как пентан, гексан или гептан, указанный C_5 - C_8 -алкан может быть изомерно чистым (например, н-пентан, н-гексан или н-гептан) или представлять собой случайную смесь конституциональных изомеров.

Термин "протонный растворитель" относится к растворителю, содержащему протонодонорную группу. Неограничивающим примером протонного растворителя является, например, вода.

Обозначение "T_{out}" относится к внешней температуре, измеренной вне реактора, а выражение "T_i" относится к внутренней температуре, измеренной внутри реактора. Когда температура реакции приведена без указания "T_{out}" или "T_i", подразумевается, что температура измеряется вне реактора.

Термин "алкил" относится к незамещенной линейной или разветвленной алкильной группе, предпочтительно незамещенной линейной или разветвленной алкильной группе, содержащей 1-10 атомов углерода (" C_1 - C_{10} алкил"), более предпочтительно незамещенной линейной или разветвленной алкильной группе, содержащей 3-8 атомов углерода (" C_3 - C_8 алкил"). Неограничивающими примерами алкильных групп являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, 1,1-диметилпропил, 1,1-диметил-3,3-диметилбутил и 1,1-диметилбутил. Особенно предпочтительной алкильной группой является трет-бутил.

Термин "галоген" обозначает фтор, хлор, бром или йод.

Термин "циклоалкил" относится к незамещенным моноциклическим, бициклическим, трициклическим или тетрациклическим углеводородным группам, содержащим 3-12 атомов углерода (" C_3 - C_{12} циклоалкил"), предпочтительно содержащим 5-10 атомов углерода (" C_5 - C_{10} циклоалкил"). Неограничивающими примерами циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и адамантил. Особенно предпочтительными циклоалкильными группами являются циклогексил и адамантил.

Термин "активированный уголь" относится к особой форме угля, обработанного так, чтобы в нем имелись маленькие поры небольшого объема, которые увеличивают площадь поверхности, доступную для адсорбции или химических реакций. Активированный уголь имеет площадь поверхности более 500 м²/г. Обычно площадь поверхности активированного угля составляет примерно 1000 м²/г, но может достигать 3000 м²/г. Неограничивающим примером активированного угля является активированный уголь, у которого йодное число (абсорбция йода) (0,05 моль I₂/I) составляет > 70 мл/г и/или абсорбция метиленового синего (0,15% раств.) составляет > 12 мл/0,1 г, или йодное число составляет 1200 мг/г и/или абсорбция метиленового синего составляет 255 мг/г.

Термин "основание" относится к химическому соединению, которое депротонирует другое соединение при взаимодействии с ним. Подходящие основания для применения в настоящем изобретении включают, но не ограничиваются ими, например, третичные амины, литийорганические соединения и соли и гидриды основных щелочных металлов. Примеры третичных аминов включают триэтиламин, N-метилморфолин и диизопропиламин. Примеры литийорганических соединений включают метиллитий (CH₃Li MeLi), н-бутиллитий (n-BuLi), втор-бутиллитий (втор-BuLi) и трет-бутиллитий (трет-BuLi). Примеры гидридов и солей основных щелочных металлов включают, например, гидрид натрия (NaH), гидрид калия (KH), карбонат натрия (Na₂CO₃), карбонат калия (K₂CO₃), бикарбонат натрия (NaHCO₃), алкоксиды натрия и калия, включая, но не ограничиваясь ими, трет-бутоксид натрия и калия, пропоксид, изопропоксид, этоксид, метоксид и т.п., амид натрия (NaNH₂), амид калия (KNH₂) и т.п. Предпочтительными основаниями являются MeLi, K₂CO₃ и Na₂CO₃.

Термин "гидрохлоридная соль" относится к соединению формулы (I) или (Ia), соответственно, где указанное соединение формулы (I) или (Ia) протонировано, а противоион представляет собой хлорид (Cl⁻) и включает моно- и/или дихлоридные соли, в частности, смесь моно- и дихлоридных солей.

Термин "моногидрохлоридная соль" относится к соединению формулы (I) или (Ia), соответственно, где указанное соединение формулы (I) или (Ia) протонировано один раз, а противоион представляет собой хлорид (Cl⁻). Таким образом, стехиометрия монопротонированного соединения формулы (I) или (Ia) по отношению к хлориду составляет 1:1.

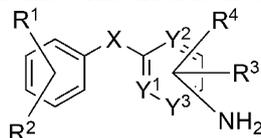
Термин "чистота" выражается в процентах (%) и рассчитывается на основе хроматограммы ВЭЖХ, полученной при 220 нм, по следующей формуле:

$$\text{чистота соединения формулы (I)} = (A_1/A_x) \times 100,$$

где A_1 представляет собой площадь пика, соответствующего соединению формулы (I), например, соединению формулы (Ia), а A_x представляет собой сумму площадей всех других пиков, наблюдаемых на хроматограмме ВЭЖХ.

Способ получения соединения формулы (I).

В первом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I)



формула (I)

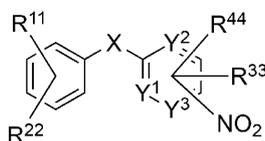
где X выбран из O и NH; и

где каждый из Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбран из N и CH; и

где каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из H, C_1 - C_{10} алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила; и

где каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из H, галогена и C_1 - C_{10} алкила,

включающему восстановление соединения формулы (II) водородом в присутствии палладиевого катализатора и растворителя, где указанный растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель или C_3 - C_{10} спирт



Формулы (II)

где X выбран из O и NH; и

где каждый из Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбран из N и CH; и

где каждый из R^{11} и R^{22} независимо выбран из H, C_1 - C_{10} алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила; и

где каждый из R^{33} и R^{44} независимо выбран из H, галогена и C_1 - C_{10} алкила; с получением указанного соединения формулы (I).

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту изобретения, отличающийся тем, что указанный палладиевый катализатор представляет собой палладий на активированном угле.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, отличающийся тем, что указанный палладиевый катализатор представляет собой палладий на активированном угле, выбранный из палладия на активированном угле, содержащего примерно 10 мас.% палладия, и палладия на активированном угле, содержащего примерно 5 мас.% палладия, в частности, палладий на активированном угле, содержащий примерно 5 мас.% палладия.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту изобретения, в котором указанное восстановление соединения формулы (II) с получением соединения формулы (I) включает:

(a) предоставление раствора соединения формулы (II) в растворителе, где указанный растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель или спирт C_3 - C_{10} ; с последующим

(b) добавлением палладиевого катализатора к раствору стадии (a); и

(c) приведение смеси, полученной на стадии (b), в контакт с водородом; где указанный палладиевый катализатор, добавленный на стадии (b), добавляют в виде сухого порошка или в виде суспензии в растворителе, используемом на стадии (a), предпочтительно в виде суспензии в растворителе, используемом на стадии (a).

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту изобретения, в котором количество палладия по отношению к соединению формулы (II) составляет менее 7 мол.%, предпочтительно менее примерно 6 мол.%, более предпочтительно менее примерно 5 мол.%, более предпочтительно менее примерно 4 мол.%, более предпочтительно менее примерно 3 мол.%, более предпочтительно менее примерно 2 мол.%, в частности, примерно 1,25 мол.%.

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту изобретения, в котором количество палладия по отношению к соединению формулы (II) составляет менее 7 мол.% и равно или более 1 мол.%, предпочтительно менее примерно 6 мол.% и равно или более 1 мол.%, более предпочтительно менее примерно 5 мол.% и равно или более 1 мол.%, более предпочтительно менее примерно 4 мол.% и равно или более 1 мол.%, более предпочтительно менее примерно 3 мол.% и равно или более 1 мол.%, более предпочтительно менее примерно 2 мол.% и равно или более 1 мол.%, в частности, примерно 1,25 мол.%.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, в котором указанный растворитель выбран из 2-пропанола, ацетона, 2-бутанола, 3-метил-2-бутанола, циклогексанола, ацетонитрила, хлорбензола, метилхлорида, хлороформа, трихлорэтана, этиленхлорида, бензальдегида, сульфолана, этилацетата, пропилацетата, амилацетата, диметилсульфоксида (ДМСО), диметилформамида (ДМФА), диметилацетамида, диэтилкарбоната, пропиленкарбоната, этиленкарбоната, метилэтилкетона, метилизопропилкетона, метилизобутилкетона и смесей указанных соединений.

В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, в котором указанный растворитель выбран из 2-пропанола, ацетона, 2-бутанола, 3-метил-2-бутанола, циклогексанола, ацетонитрила, хлорбензола, метилхлорида, хлороформа, трихлорэтана, этиленхлорида, бензальдегида, сульфолана, этилацетата, пропилацетата, амилацетата, диметилсульфоксида (ДМСО), диметилформамида (ДМФА), диметилацетамида, диэтилкарбоната, пропиленкарбоната, этиленкарбоната и смесей указанных соединений.

В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, в котором указанный растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель.

В еще более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, в котором указанный растворитель выбран из ацетона, 2-бутанола, 3-метил-2-бутанола, циклогексанола, ацетонитрила, хлорбензола, метилхлорида, хлороформа, трихлорэтана, этиленхлорида, бензальдегида, сульфолана, этилацетата, пропилацетата, амилацетата, диметилсульфоксида (ДМСО), диметилформамида (ДМФА), диметилацетамида, диэтилкарбоната, пропиленкарбоната, этиленкарбоната, метилэтилкетона, метилизопропилкетона, метилизобутилкетона и смесей указанных соединений.

В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, в котором указанный растворитель выбран из ацетона, 2-бутанола, 3-метил-2-бутанола, циклогексанола, ацетонитрила, хлорбензола, метилхлорида, хлороформа, трихлорэтана, этиленхлорида, бензальдегида, сульфолана, этилацетата, пропилацетата, амилацетата, диметилсульфоксида (ДМСО), диметилформамида (ДМФА), диметилацетамида, диэтилкарбоната, пропиленкарбоната, этиленкарбоната и смесей указанных соединений.

В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, в котором указанный растворитель представляет собой этилацетат или 2-пропанол.

В еще более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, в котором указанный растворитель представляет собой этилацетат.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что способ согласно настоящему изобретению обеспечивает более короткое время реакции, чем способ, известный в предшествующем уровне техники, описанный в WO2013/093885. Соответственно, в одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту изобретения, в котором восстановление указанного соединения формулы (II) до указанного соединения формулы (I) завершается через 1-3 часа, предпочтительно через 1,5-3 часа, более предпочтительно, через 2-3 часа, например, через 2,5 часа, предпочтительно при выполнении с использованием 1,2 кг соединения формулы (II).

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту изобретения, в котором восстановление указанного соединения формулы (II) до указанного соединения формулы (I) завершается через 0,5-1,5 часа, предпочтительно через 40 минут, предпочтительно при выполнении с использованием 300 г соединения формулы (II).

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, дополнительно включающий приведение соединения формулы (I) в контакт с активированным углем.

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, дополнительно включающий кристаллизацию соединения формулы (I).

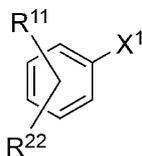
В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, дополнительно включающий приведение соединения формулы (I) в контакт с активированным углем и кристаллизацию указанного соединения формулы (I).

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, дополнительно включающий кристаллизацию соединения формулы (I), где указанная кристаллизация включает осаждение указанного соединения формулы (I) в кристаллической форме из смеси растворителей, содержащей описанный в настоящем документе растворитель, предпочтительно, полярный апротонный растворитель, используемый для восстановления соединения формулы (II), и неполярный растворитель.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, дополнительно включающий кристаллизацию соединения формулы (I),

где указанная кристаллизация включает осаждение указанного соединения формулы (I) в кристаллической форме из смеси растворителей, содержащей этилацетат и гептан.

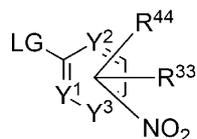
Дополнительный вариант реализации относится к способу согласно первому аспекту настоящего изобретения, в котором исходное вещество формулы (II) получают способом, включающим взаимодействие соединения формулы (III)



формула (III),

где X выбран из OH и NH₂; и

где каждый из R¹¹ и R²² независимо выбран из H, C₁-C₁₀ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила с соединением формулы (IV)



формула (IV)

где LG представляет собой уходящую группу; и где каждый из Y¹, Y² и Y³ независимо выбран из N и CH; и где каждый из R³³ и R⁴⁴ независимо выбран из H, галогена и C₁-C₁₀ алкила; в присутствии основания с получением указанного исходного вещества формулы (II), где X представляет собой O или NH, где R¹¹ и R²² имеют значения, указанные для соединения формулы (III); и где R³³, R⁴⁴, Y¹, Y² и Y³ имеют значения, указанные для соединения формулы (IV); и необязательно дополнительно включающим кристаллизацию указанного исходного вещества формулы (II).

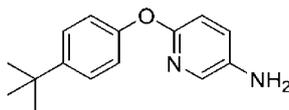
В одном варианте реализации указанная уходящая группа LG выбрана из группы, состоящей из F, Cl, Br, мезилата, тозилата и трифлата. Предпочтительно указанная уходящая группа LG выбрана из группы, состоящей из F, Cl и Br.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, в котором исходное вещество формулы (II) получают способом, включающим взаимодействие соединения формулы (III), как определено выше, с соединением формулы (IV), как определено выше, в присутствии основания в полярном апротонном растворителе, предпочтительно в полярном апротонном растворителе, выбранном из диметилсульфоксида (ДМСО), диметилформамида (ДМФА) или их смеси, наиболее предпочтительно в ДМСО, с получением указанного исходного вещества формулы (II).

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту изобретения, в котором исходное вещество формулы (II) получают способом, включающим взаимодействие соединения формулы (III), как определено выше, с соединением формулы (IV), как определено выше, в присутствии основания с получением указанного исходного вещества формулы (II), и необязательно дополнительно включающим кристаллизацию указанного исходного вещества формулы (II), где указанное основание выбрано из группы, состоящей из карбоната калия (K₂CO₃), карбоната натрия (Na₂CO₃), карбоната цезия (Cs₂CO₃)NEt₃, основания Хюнига и 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), предпочтительно выбрано из группы, состоящей из карбоната калия (K₂CO₃), карбоната натрия (Na₂CO₃) и карбоната цезия (Cs₂CO₃). Более предпочтительно указанное основание представляет собой карбонат калия (K₂CO₃).

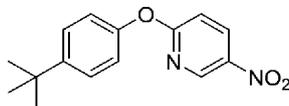
В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, в котором исходное вещество формулы (II) получают способом, включающим взаимодействие соединения формулы (III), как определено выше, с соединением формулы (IV), как определено выше, в присутствии основания в полярном апротонном растворителе, предпочтительно в полярном апротонном растворителе, выбранном из диметилсульфоксида (ДМСО), диметилформамида (ДМФА) или их смеси, наиболее предпочтительно в ДМСО, с получением указанного исходного вещества формулы (II); и, возможно, дополнительно включающим кристаллизацию указанного исходного вещества формулы (II), где указанная кристаллизация включает осаждение исходного вещества формулы (II) в кристаллической форме из смеси растворителей, содержащей полярный апротонный растворитель и неполярный растворитель, предпочтительно из смеси растворителей, содержащей этилацетат и гептан.

Особенно предпочтительный вариант реализации настоящего изобретения относится к способу согласно первому аспекту настоящего изобретения, где указанное соединение формулы (I) представляет собой 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин (формула (Ia))



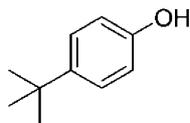
формула (Ia)

и где указанное соединение формулы (II) представляет собой 2-(4-(трет-бутил)фенокси)-5-нитропиридин (формула (IIa));



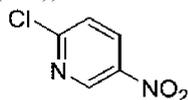
формула (IIa)

и необязательно где исходное вещество формулы (IIIa) получают способом, включающим взаимодействие 4-(трет-бутил)фенола (формула (IIIa))



формула (IIIa)

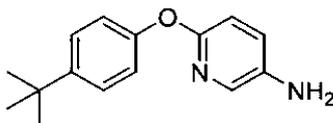
с 2-хлор-5-нитропиридином (формула (IVa))



формула (IVa)

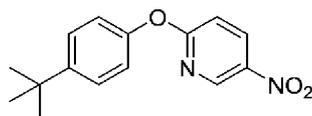
в присутствии основания с образованием 2-(4-(трет-бутил)фенокси)-5-нитропиридина (формула (IIa)), и необязательно дополнительно включающему кристаллизацию указанного 2-(4-(трет-бутил)фенокси)-5-нитропиридина (формула (IIa)).

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы (Ia)



формула (Ia)

включающий восстановление соединения формулы (IIa) водородом в присутствии палладиевого катализатора и растворителя, где указанный растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель или C₃-C₁₀ спирт



формула (IIa)

с получением указанного соединения формулы (Ia).

В другом особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения,

где указанное соединение формулы (I) представляет собой 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин (формула (Ia)); и

где указанное исходное вещество формулы (II) представляет собой 2-(4-(трет-бутил)фенокси)-5-нитропиридин (формула (IIa)); и

где указанное исходное вещество формулы (IIa) получают способом, включающим взаимодействие 4-(трет-бутил)фенола (формула (IIIa)) с 2-хлор-5-нитропиридином (формула (IVa)) в присутствии основания с образованием 2-(4-(трет-бутил)фенокси)-5-нитропиридина (формула (IIa)); и

дополнительно включающим кристаллизацию указанного 2-(4-(трет-бутил)фенокси)-5-нитропиридина (формула (IIa)), где 2-(4-(трет-бутил)фенокси)-5-нитропиридин (формула (IIa)) осаждается в кристаллической форме из смеси растворителей, содержащей этилацетат и гептан.

В дополнительном особенно предпочтительном варианте реализации первого аспекта настоящего изобретения предложен способ получения 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин (формула (Ia)), включающий восстановление 2-(4-(трет-бутил)фенокси)-5-нитропиридина (формула (IIa)) водородом в

присутствии палладия на активированном угле и этилацетата с получением 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) (формула (Ia)).

В другом особенно предпочтительном варианте реализации первого аспекта настоящего изобретения предложен способ получения 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) (формула (Ia)), включающий восстановление 2-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-5-нитропиридина (формула (IIa)) водородом в присутствии палладия на активированном угле и этилацетата с получением 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) (формула (Ia)); где количество палладия по отношению к указанному соединению формулы (IIa) составляет менее 7 мол.%, предпочтительно менее примерно 6 мол.%, более предпочтительно менее примерно 5 мол.%, более предпочтительно менее примерно 4 мол.%, более предпочтительно менее примерно 3 мол.%, более предпочтительно менее примерно 2 мол.%, в частности, примерно 1,25 мол.%.

В другом особенно предпочтительном варианте реализации первого аспекта настоящего изобретения предложен способ получения 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) (формула (Ia)), включающий восстановление 2-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-5-нитропиридина (формула (IIa)) водородом в присутствии палладия на активированном угле и этилацетата с получением 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) (формула (Ia)); где количество палладия по отношению к указанному соединению формулы (IIa) составляет менее 7 мол.% и равно или более 1 мол.%, предпочтительно менее примерно 6 мол.% и равно или более 1 мол.%, более предпочтительно менее примерно 5 мол.% и равно или более 1 мол.%, более предпочтительно менее примерно 4 мол.% и равно или более 1 мол.%, более предпочтительно менее примерно 3 мол.% и равно или более 1 мол.%, более предпочтительно менее чем примерно 2 мол.% и равно или более 1 мол.%, в частности, примерно 1,25 мол.%.

В дополнительном особенно предпочтительном варианте реализации первого аспекта настоящего изобретения предложен способ получения 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) (формула (Ia)), включающий восстановление 2-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-5-нитропиридина (формула (IIa)) водородом в присутствии палладия на активированном угле и этилацетата с получением 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) (формула (Ia));

где указанное восстановление 2-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-5-нитропиридина (формула (IIa)) водородом включает:

(a) предоставление раствора 2-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-5-нитропиридина (формула (IIa)) в этилацетате; с последующим

(b) добавлением палладия на угле к раствору стадии (a); и

(c) приведение суспензии, полученной на стадии (b), в контакт с водородом;

где указанный палладий на активированном угле, добавленный на стадии (b), добавляют в виде сухого порошка или в виде суспензии в этилацетате, предпочтительно в виде суспензии в этилацетате.

Соединение формулы (I).

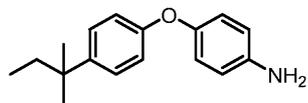
Предпочтительно группа NH_2 находится в положении 4 (пара) по отношению к группе X кольца, содержащего группы Y^1 , Y^2 и Y^3 . Предпочтительно группы R^1 или R^2 находятся в положении 3 (мета) или 4 (пара) по отношению к группе X кольца, не содержащего групп Y^1 , Y^2 и Y^3 , более предпочтительно R^1 находится в положении 4 (пара) по отношению к группе X кольца, не содержащего групп Y^1 , Y^2 и Y^3 , тогда как R^2 представляет собой H, еще более предпочтительно R^1 представляет собой H, тогда как R^2 находится в положении 4 (пара) по отношению к группе X кольца, не содержащего групп Y^1 , Y^2 и Y^3 . Предпочтительно группа R^3 или R^4 находится в положении 2 (орто) (при условии, что Y^2 и/или Y^1 представляет собой C) по отношению к группе X кольца, содержащего группы Y^1 , Y^2 и Y^3 . Более предпочтительно R^3 находится в положении 2 (орто) (при условии, что Y^2 и/или Y^1 представляет собой C) по отношению к группе X кольца, содержащего группы Y^1 , Y^2 и Y^3 , тогда как R^4 представляет собой H, даже более предпочтительно R^3 представляет собой H, тогда как R^4 находится в положении 2 (орто) (при условии, что Y^2 и/или Y^1 представляет собой C) по отношению к группе X кольца, содержащего группы Y^1 , Y^2 и Y^3 . Предпочтительно группы R^{11} или R^{22} находятся в положении 3 (мета) или 4 (пара) по отношению к группе X кольца, не содержащего групп Y^1 , Y^2 и Y^3 , более предпочтительно R^{11} находится в положении 4 (пара) по отношению к группе X кольца, не содержащего групп Y^1 , Y^2 и Y^3 , тогда как R^{22} представляет собой H, еще более предпочтительно R^{11} представляет собой H, тогда как R^{22} находится в положении 4 (пара) по отношению к группе X кольца, не содержащего групп Y^1 , Y^2 и Y^3 . Предпочтительно группа R^{33} или R^{43} находится в положении 2 (орто) (при условии, что Y^2 и/или Y^1 представляет собой C) по отношению к группе X кольца, содержащего группы Y^1 , Y^2 и Y^3 , более предпочтительно R^{33} находится в положении 2 (орто) (при условии, что Y^2 и/или Y^1 представляет собой C) по отношению к группе X кольца, содержащего группы Y^1 , Y^2 и Y^3 , тогда как R^{44} представляет собой H, еще более предпочтительно R^{33} представляет собой H, тогда как R^{43} находится в положении 2 (орто) (при условии, что Y^2 и/или Y^1 представляет собой C) по отношению к группе X кольца, содержащего группы Y^1 , Y^2 и Y^3 .

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту изобретения, где для указанного соединения формулы (I) X представляет собой O; и где для указанного соединения формулы (II) X представляет собой O.

В дополнительном варианте реализации предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения,

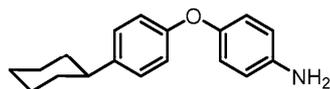
R^{11} представляет собой R^1 , R^{22} представляет собой R^2 , R^{33} представляет собой R^3 и R^{44} представляет собой R^4 в соединении формулы (I).

В особенно предпочтительном варианте реализации предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, где указанное соединение формулы (I) выбрано из следующего:



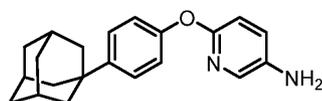
формула V

4-(4-(трет-пентил)фенокси)анилин,



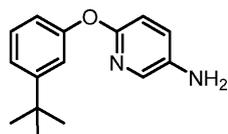
формула VI

4-(4-циклогексилфенокси)анилин,



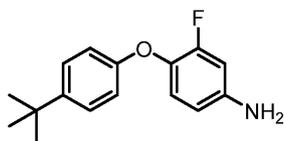
формула VII

6-(4-((3r,5r,7r)-адамантан-1-ил)фенокси)пиридин-3-амин,



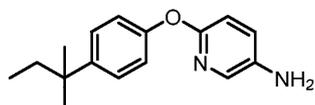
формула VIII

6-(3-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин,



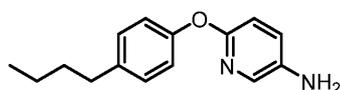
формула IX

4-(4-(трет-бутил)фенокси)-3-фторанилин,



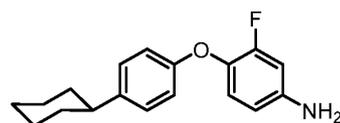
формула X

6-(4-(трет-пентил)фенокси)пиридин-3-амин,



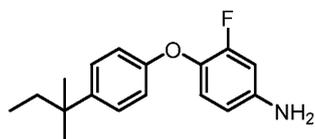
формула XI

6-(4-бутилфенокси)пиридин-3-амин,



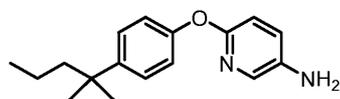
формула XII

4-(4-циклогексилфенокси)-3-фторанилин,



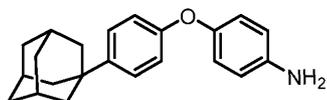
формула XIII

3-фтор-4-(4-(трет-пентил)фенокси)анилин,



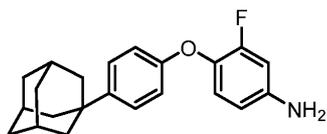
формула XIV

6-(4-(2-метилпентан-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин,



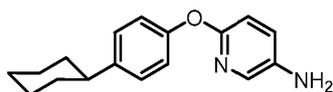
формула XV

4-(4-((3r,5r,7r)-адамантан-1-ил)фенокси)анилин,



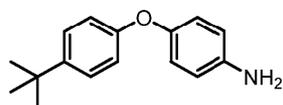
формула XVI

4-(4-((3r,5r,7r)-адамантан-1-ил)фенокси)-3-фторанилин,



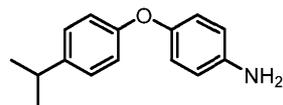
формула XVII

6-(4-циклогексилфенокси)пиридин-3-амин,



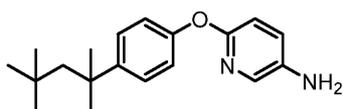
формула XVIII

4-(4-(трет-бутил)фенокси)анилин,



формула XIX

4-(4-изопропилфенокси)анилин и



формула XX

6-(4-(2,4,4-триметилпентан-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин;

и где указанное соединение формулы (II) выбрано из нитроарильных аналогов соединений формул (V)-(XX), приведенных выше.

В другом особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения,

где указанное соединение формулы (I) представляет собой 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин (формула (Ia)); и

где указанное соединение формулы (II) представляет собой 2-(4-(трет-бутил)фенокси)-5-

нитропиридин (формула (IIa)).

Гидрохлоридные и моногидрохлоридные соли соединений формулы (I) Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что, когда соединения формулы (I) трансформируются в гидрохлоридные соли, то удается получить стабильные соли, в то время как все попытки получить другие соли при соединении кислот не приводят к успеху. Кроме того, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что, когда соединения формулы (I) превращаются в моногидрохлоридные соли, уровень чистоты дополнительно повышается, поскольку указанные моногидрохлоридные соли обычно получают в виде бесцветных кристаллических твердых веществ (см, например, пример 4), в то время как цвет соответствующего свободного основания варьируется от партии к партии (от бесцветного до красноватого), независимо от аналитического уровня чистоты, который является постоянно и воспроизводимо высоким (чистота 99,9%, как определено с помощью ВЭЖХ, содержание Pd <1 ppm, как определено элементным анализом). При предоставлении активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) для фармацевтической промышленности первостепенное значение имеют постоянные свойства АФИ, включая их цвет, внешний вид, чистоту, растворимость и воспроизводимость производства. Соответственно, высокочистые, бесцветные и кристаллические моногидрохлоридные соли соединений формулы (I) особенно полезны в качестве АФИ; как было обнаружено, они очень стабильны при многократном крупномасштабном производстве.

Кроме того, попытки образования других солей присоединения кислот или соответствующих дигидрохлоридных солей неожиданно оказались безуспешными (см. пример 5). Например, когда более 1,5 молярных эквивалентов соляной кислоты использовали для образования гидрохлоридной соли соединения формулы (I), получали смесь моно- и дихлоридных солей с нечеткими температурами плавления (см. пример 5 и фиг. 6).

Таким образом, в одном варианте реализации предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы (I) или (Ia) с соляной кислотой, обычно с больше или равно примерно 1,5 мол.экв. соляной кислоты, предпочтительно с больше чем или равно примерно 1,5 мол.экв. и меньше чем примерно 5 мол.экв. соляной кислоты, более предпочтительно с больше чем или равно примерно 2 мол.экв. и меньше чем примерно 3 мол.экв. соляной кислоты, еще более предпочтительно с примерно 2,5 мол.экв. соляной кислоты, с получением гидрохлоридной соли указанного соединения формулы (I) или (Ia).

Таким образом, в одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы (I) или (Ia) с меньше чем примерно 1,5 мол.экв. соляной кислоты, обычно с меньше чем примерно 1,5 и больше чем или равно примерно 1 мол.экв. соляной кислоты, предпочтительно примерно 1,4 мол.экв., более предпочтительно примерно 1,3 мол.экв., еще более предпочтительно примерно 1,2 мол.экв., еще более предпочтительно примерно 1,1 мол.экв., наиболее предпочтительно примерно 1 мол.экв., например, примерно 1,01 мол.экв. соляной кислоты с получением моногидрохлоридной соли указанного соединения формулы (I) или (Ia).

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы (I) или (Ia) с меньше чем примерно 1,5 мол.экв. соляной кислоты, обычно с меньше чем примерно 1,5 и больше чем или равно примерно 1 мол.экв. соляной кислоты, предпочтительно примерно 1,4 мол.экв., более предпочтительно примерно 1,3 мол.экв., еще более предпочтительно примерно 1,2 мол.экв., еще более предпочтительно примерно 1,1 мол.экв., наиболее предпочтительно примерно 1 мол.экв., например, примерно 1,01 мол.экв. соляной кислоты с получением моногидрохлоридной соли указанного соединения формулы (I) или (Ia); где указанное взаимодействие соединения формулы (I) или (Ia) с соляной кислотой проводят в протонном растворителе, предпочтительно в 2-пропанол.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы (I) или (Ia) с меньше чем примерно 1,5 мол.экв. соляной кислоты, обычно с меньше чем примерно 1,5 и больше чем или равно примерно 1 мол.экв. соляной кислоты, предпочтительно примерно 1,4 мол.экв., более предпочтительно примерно 1,3 мол.экв., еще более предпочтительно примерно 1,2 мол.экв., еще более предпочтительно примерно 1,1 мол.экв., наиболее предпочтительно примерно 1 мол.экв., например, примерно 1,01 мол.экв. соляной кислоты с получением моногидрохлоридной соли указанного соединения формулы (I) или (Ia) с последующей кристаллизацией указанной моногидрохлоридной соли.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы (I) или (Ia) с меньше чем примерно 1,5 мол.экв. соляной кислоты, обычно с меньше чем примерно 1,5 и больше чем или равно примерно 1 мол.экв. соляной кислоты, предпочтительно примерно 1,4 мол.экв., более предпочтительно примерно 1,3 мол.экв., еще более предпочтительно примерно 1,2 мол.экв., еще более предпочтительно примерно 1,1 мол.экв., наиболее предпочтительно примерно 1 мол.экв., например, примерно 1,01 мол.экв. соляной кислоты с получением моногидрохлоридной соли указанного соединения формулы (I) или (Ia) с последующей кристаллизацией указанной моногидрохлоридной соли; при этом ука-

званная кристаллизация включает осаждение указанной моногидрохлоридной соли в кристаллической форме из смеси растворителей, содержащей протонный растворитель и неполярный растворитель, наиболее предпочтительно из смеси растворителей, содержащей 2-пропанол и гептан.

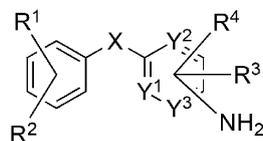
В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, дополнительно включающий кристаллизацию соединения формулы (I) или (Ia) и взаимодействие соединения формулы (I) или (Ia) с меньше чем примерно 1,5 мол.экв. соляной кислоты, обычно с меньше чем примерно 1,5 и больше чем или равно примерно 1 мол.экв. соляной кислоты, предпочтительно примерно 1,4 мол.экв., более предпочтительно примерно 1,3 мол.экв., еще более предпочтительно примерно 1,2 мол.экв., еще более предпочтительно примерно 1,1 мол.экв., наиболее предпочтительно примерно 1 мол.экв., например, примерно 1,01 мол.экв. соляной кислоты с получением моногидрохлоридной соли указанного соединения формулы (I) или (Ia).

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, дополнительно включающий приведение указанного соединения формулы (I) или (Ia) с активированным углем, кристаллизацию указанного соединения формулы (I) или (Ia) и взаимодействие указанного соединения формулы (I) или (Ia) с меньше чем примерно 1,5 мол.экв. соляной кислоты, обычно с меньше чем примерно 1,5 и больше чем или равно примерно 1 мол.экв. соляной кислоты, предпочтительно примерно 1,4 мол.экв., более предпочтительно примерно 1,3 мол.экв., еще более предпочтительно примерно 1,2 мол.экв., еще более предпочтительно примерно 1,1 мол.экв., наиболее предпочтительно примерно 1 мол.экв., например, примерно 1,01 мол.экв. соляной кислоты с получением моногидрохлоридной соли указанного соединения формулы (I) или (Ia).

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, дополнительно включающий приведение указанного соединения формулы (I) или (Ia) с активированным углем, кристаллизацию указанного соединения формулы (I) или (Ia) и взаимодействие указанного соединения формулы (I) или (Ia) с меньше чем примерно 1,5 мол.экв. соляной кислоты, обычно с меньше чем примерно 1,5 и больше чем или равно примерно 1 мол.экв. соляной кислоты, предпочтительно примерно 1,4 мол.экв., более предпочтительно примерно 1,3 мол.экв., еще более предпочтительно примерно 1,2 мол.экв., еще более предпочтительно примерно 1,1 мол.экв., наиболее предпочтительно примерно 1 мол.экв., например, примерно 1,01 мол.экв. соляной кислоты с получением моногидрохлоридной соли указанного соединения формулы (I) или (Ia), где указанная кристаллизация включает осаждение указанного соединения формулы (I) или (Ia) в кристаллической форме из смеси растворителей, содержащей протонный растворитель и неполярный растворитель, наиболее предпочтительно из смеси растворителей, содержащей 2-пропанол и гептан.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно первому аспекту настоящего изобретения, дополнительно включающий кристаллизацию соединения формулы (I) или (Ia) и взаимодействие соединения формулы (I) или (Ia) с меньше чем примерно 1,5 мол.экв. соляной кислоты, обычно с меньше чем примерно 1,5 и больше чем или равно примерно 1 мол.экв. соляной кислоты, предпочтительно примерно 1,4 мол.экв., более предпочтительно примерно 1,3 мол.экв., еще более предпочтительно примерно 1,2 мол.экв., еще более предпочтительно примерно 1,1 мол.экв., наиболее предпочтительно примерно 1 мол.экв., например, примерно 1,01 мол.экв. соляной кислоты с получением моногидрохлоридной соли указанного соединения формулы (I) или (Ia) с последующей кристаллизацией указанной моногидрохлоридной соли.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к способу получения гидрохлоридной соли соединения формулы (I)



формула (I)

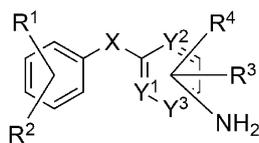
где X выбран из O и NH; и

где каждый из Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбран из N и CH; и

где каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из H, C_1 - C_{10} алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила; и

где каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из H, галогена и C_1 - C_{10} алкила, включающему взаимодействие соединения формулы (I) с соляной кислотой, обычно с больше или равно примерно 1,5 мол.экв. соляной кислоты, предпочтительно с больше чем или равно примерно 1,5 мол.экв. и меньше чем примерно 5 мол.экв. соляной кислоты, более предпочтительно с больше чем или равно примерно 2 мол.экв. и меньше чем примерно 3 мол.экв. соляной кислоты, еще более предпочтительно с примерно 2,5 мол.экв. соляной кислоты, с получением гидрохлоридной соли указанного соединения формулы (I).

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к способу получения моногидрохлоридной соли соединения формулы (I)



формула (I)

где X выбран из O и NH; и

где каждый из Y¹, Y² и Y³ независимо выбран из N и CH; и

где каждый из R¹ и R² независимо выбран из H, C₁-C₁₀ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила; и

где каждый из R³ и R⁴ независимо выбран из H, галогена и C₁-C₁₀ алкила, включающему взаимодействие соединения формулы (I) с меньше чем 1,5 мол.экв. соляной кислоты, обычно с меньше чем примерно 1,5 и больше чем или равно примерно 1 мол.экв. соляной кислоты, предпочтительно примерно 1,4 мол.экв., более предпочтительно примерно 1,3 мол.экв., еще более предпочтительно примерно 1,2 мол.экв., еще более предпочтительно примерно 1,1 мол.экв., наиболее предпочтительно примерно 1 мол.экв., например, примерно 1,01 мол.экв. соляной кислоты с получением моногидрохлоридной соли указанного соединения формулы (I).

В одном варианте реализации предложен способ согласно третьему аспекту настоящего изобретения, дополнительно включающий кристаллизацию указанной моногидрохлоридной соли указанного соединения формулы (I).

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно третьему аспекту настоящего изобретения, дополнительно включающий кристаллизацию указанной моногидрохлоридной соли соединения формулы (I), где указанная кристаллизация включает осаждение указанной моногидрохлоридной соли в кристаллической форме из смеси растворителей, содержащей протонный растворитель и неполярный растворитель, наиболее предпочтительно из смеси растворителей, содержащей 2-пропанол и гептан.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно третьему аспекту настоящего изобретения, где указанное соединение формулы (I) кристаллизуют перед его взаимодействием с соляной кислотой.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно третьему аспекту настоящего изобретения, где указанное соединение формулы (I) приводят в контакт с активированным углем и кристаллизуют перед его взаимодействием с соляной кислотой.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно третьему аспекту настоящего изобретения, где указанное соединение формулы (I) приводят в контакт с активированным углем и кристаллизуют путем осаждения его в кристаллической форме из смеси растворителей, содержащей протонный растворитель и неполярный растворитель, наиболее предпочтительно из смеси растворителей, содержащей 2-пропанол и гептан, перед его взаимодействием с соляной кислотой.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно третьему аспекту настоящего изобретения, дополнительно включающий кристаллизацию указанной моногидрохлоридной соли соединения формулы (VI); где указанное соединение формулы (I) кристаллизуют перед его взаимодействием с соляной кислотой.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно третьему аспекту настоящего изобретения, дополнительно включающий кристаллизацию указанной моногидрохлоридной соли соединения формулы (I); где указанное соединение формулы (I) приводят в контакт с углем на активированном угле и кристаллизуют перед его взаимодействием с соляной кислотой.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно третьему аспекту настоящего изобретения, в котором указанное взаимодействие соединения формулы (I) с соляной кислотой проводят в протонном растворителе, предпочтительно в 2-пропанол.

Кроме того, неожиданно было обнаружено, что моногидрохлоридные соли соединений формулы (I) обладают улучшенными свойствами, такими как более высокие температуры плавления и улучшенная растворимость в водной среде, по сравнению с соединениями формулы (I) в форме свободного основания. Например, 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) моногидрохлорид имеет температуру плавления 173°C (измеренную методом ДСК; см. фиг. 1), тогда как соответствующее свободное основание формулы (Ia) имеет температуру плавления всего 92°C (измеренную методом ДСК; см. фиг. 2). Неожиданно все попытки получения других солей присоединения кислот оказались безуспешными (пример 5). Кроме того, попытки получения соответствующей дигидрохлоридной соли соединения формулы (Ia) неожиданно привели к получению вещества (пример 5), имеющего две температуры плавления (фиг. 6), что позволяет предположить, что в нем присутствовало по меньшей мере два соединения.

R^3 представляет собой Н и R^4 выбран из Н и F.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно второму и третьему аспектам настоящего изобретения или гидрохлоридная соль и моногидрохлоридная соль согласно четвертому и пятому аспектам настоящего изобретения, где для указанного соединения формулы (I)

X выбран из О и NH; и

каждый из Y^1 , Y^2 и Y^3 выбран из N и CH; и

R^1 представляет собой Н и R^2 представляет собой трет-бутил; и

оба R^3 и R^4 представляют собой Н.

В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно второму и третьему аспектам настоящего изобретения или гидрохлоридная соль и моногидрохлоридная соль согласно четвертому и пятому аспектам настоящего изобретения, где для указанного соединения формулы (I)

X выбран из О и NH; и

Y^1 выбран из N и CH; и

каждый из Y^2 и Y^3 представляет собой CH; и

R^1 представляет собой Н и R^2 представляет собой трет-бутил; и

оба R^3 и R^4 представляют собой Н.

В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно второму и третьему аспектам настоящего изобретения или гидрохлоридная соль и моногидрохлоридная соль согласно четвертому и пятому аспектам настоящего изобретения, где для указанного соединения формулы (I)

X выбран из О и NH; и

Y^1 представляет собой N; и

каждый из Y^2 и Y^3 представляет собой CH; и

R^1 представляет собой Н и R^2 представляет собой трет-бутил; и

оба R^3 и R^4 представляют собой Н.

В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно второму и третьему аспектам настоящего изобретения или гидрохлоридная соль и моногидрохлоридная соль согласно четвертому и пятому аспектам настоящего изобретения, где для указанного соединения формулы (I)

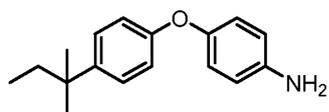
X выбран из О и NH; и

каждый из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляет собой CH; и

R^1 представляет собой Н и R^2 представляет собой трет-бутил; и

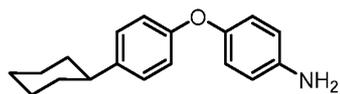
оба R^3 и R^4 представляют собой Н.

В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно второму и третьему аспектам настоящего изобретения или гидрохлоридная соль и моногидрохлоридная соль согласно четвертому и пятому аспектам настоящего изобретения, где указанное соединение формулы (I) выбрано из следующих:



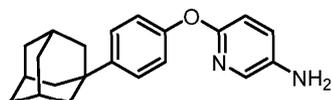
формула V

4-(4-(трет-пентил)фенокси)анилин,



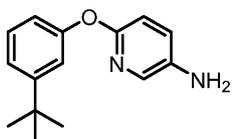
формула VI

4-(4-циклогексилфенокси)анилин,



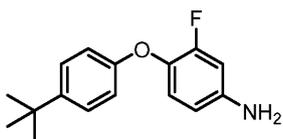
формула VII

6-(4-((3r,5r,7r)-адамантан-1-ил)фенокси)пиридин-3-амин,



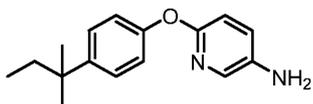
формула VIII

6-(3-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин,



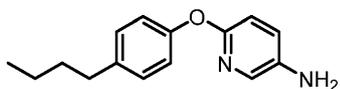
формула IX

4-(4-(трет-бутил)фенокси)-3-фторанилин,



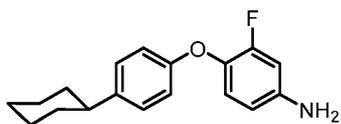
формула X

6-(4-(трет-пентил)фенокси)пиридин-3-амин,



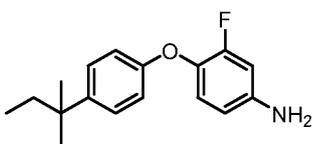
формула XI

6-(4-бутилфенокси)пиридин-3-амин,



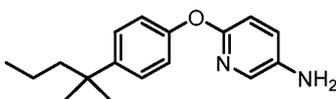
формула XII

4-(4-циклогексилфенокси)-3-фторанилин,



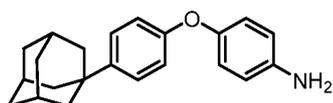
формула XIII

3-фтор-4-(4-(трет-
пентил)фенокси)анилин,



формула XIV

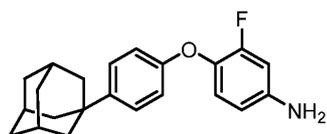
6-(4-(2-метилпентан-2-
ил)фенокси)пиридин-3-амин,



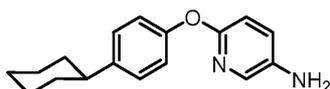
формула XV

4-(4-((3r,5r,7r)-адамантан-1-
ил)фенокси)анилин,

формула XVI

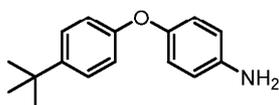


4-4-((3r,5r,7r)-адамантан-1-ил)фенокси)-
3-фторанилин,



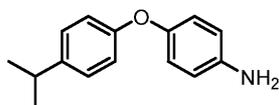
6-(4-циклогексилфенокси)пиридин-3-амин,

формула XVII



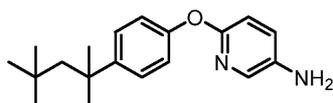
4-(4-(трет-бутил)фенокси)анилин,

формула XVIII



4-(4-изопропилфенокси)анилин и

формула XIX



6-(4-(2,4,4-триметилпентан-2-
ил)фенокси)пиридин-3-амин.

формула XX

В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно второму аспекту настоящего изобретения или гидрохлоридная соль согласно четвертому аспекту настоящего изобретения, где указанное соединение формулы (I) представляет собой 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин, т.е. указанная гидрохлоридная соль, полученная способом согласно второму аспекту настоящего изобретения, или указанная гидрохлоридная соль согласно четвертому аспекту настоящего изобретения представляет собой 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин гидрохлорид.

В еще одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ согласно третьему аспекту настоящего изобретения или моногидрохлоридная соль согласно пятому аспекту настоящего изобретения, где указанное соединение формулы (I) представляет собой 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин, т.е. указанная моногидрохлоридная соль, полученная способом согласно второму аспекту настоящего изобретения, или указанная гидрохлоридная соль согласно четвертому аспекту настоящего изобретения представляет собой 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин моногидрохлорид.

В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена моногидрохлоридная соль согласно пятому аспекту изобретения, где указанная моногидрохлоридная соль представляет собой 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин моногидрохлорид и имеет температуру плавления

ления от примерно 168°C до примерно 178°C, предпочтительно от примерно 171°C до примерно 175°C, наиболее предпочтительно примерно 173°C (измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)).

В дополнительном особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена моногидрохлоридная соль согласно пятому аспекту настоящего изобретения, где указанная моногидрохлоридная соль представляет собой 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) моногидрохлорид и имеет порошковую рентгенограмму, содержащую значения 2θ , как показано на фиг. 3, при измерении с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена моногидрохлоридная соль согласно пятому аспекту настоящего изобретения, где указанная моногидрохлоридная соль представляет собой 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) моногидрохлорид и имеет чистоту 100% ($\geq 95\%$ площади, измеренной с помощью ВЭЖХ-УФ) после хранения в течение 24 месяцев при температуре 25°C и относительной влажности 60%.

В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена моногидрохлоридная соль согласно пятому аспекту настоящего изобретения, где указанная моногидрохлоридная соль представляет собой 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) моногидрохлорид и имеет чистоту 98,9% ($\geq 95\%$ площади, измеренной с помощью ВЭЖХ-УФ) после хранения в течение 6 месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

Применение гидрохлоридной и моногидрохлоридной солей согласно настоящему изобретению.

В шестом аспекте настоящего изобретения предложена гидрохлоридная соль соединения формулы (I) согласно четвертому аспекту настоящего изобретения и его вариантам реализации, описанным выше, предпочтительно 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) гидрохлорид, для применения в качестве лекарственного средства.

В седьмом аспекте настоящего изобретения предложена моногидрохлоридная соль соединения формулы (I) согласно пятому аспекту настоящего изобретения и его вариантам реализации, описанным выше, предпочтительно 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) моногидрохлорид, для применения в качестве лекарственного средства.

В восьмом аспекте настоящего изобретения предложена гидрохлоридная соль соединения формулы (I) согласно четвертому аспекту настоящего изобретения и его вариантам реализации, описанным выше, предпочтительно 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) гидрохлорид, для применения в способе лечения и/или предотвращения рака.

Также предложено применение гидрохлоридной соли соединения формулы (I) согласно четвертому аспекту настоящего изобретения и его вариантам реализации, описанным выше, предпочтительно 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) гидрохлорида, для применения в получении лекарственного средства для лечения и/или предотвращения рака.

Также предложено применение гидрохлоридной соли соединения формулы (I) согласно четвертому аспекту настоящего изобретения и его вариантам реализации, описанным выше, предпочтительно 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) гидрохлорида, для лечения и/или предотвращения рака.

В девятом аспекте настоящего изобретения предложена моногидрохлоридная соль соединения формулы (I) согласно пятому аспекту настоящего изобретения и его вариантам реализации, описанным выше, предпочтительно 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) моногидрохлорид, для применения в способе лечения и/или предотвращения рака.

Также предложено применение моногидрохлоридной соли соединения формулы (I) согласно пятому аспекту настоящего изобретения и его вариантам реализации, описанным выше, предпочтительно 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) моногидрохлорида, для применения в получении лекарственного средства для лечения и/или предотвращения рака.

Также предложено применение моногидрохлоридной соли соединения формулы (I) согласно пятому аспекту настоящего изобретения и его вариантам реализации, описанным выше, предпочтительно 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) моногидрохлорида, для лечения и/или предотвращения рака.

В одном варианте реализации четвертого и пятого аспектов настоящего изобретения указанный рак представляет собой Notch-зависимый рак, предпочтительно Notch-зависимый рак, выбранный из группы, состоящей из T-клеточного острого лимфобластного лейкоза (T-ОЛЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), лимфомы из клеток мантии (ЛКМ), рака груди, рака поджелудочной железы, рака простаты, меланомы, опухолей головного мозга, ангиогенеза опухоли и рака прямой кишки.

Примеры

Далее настоящее изобретение описано более подробно и конкретно со ссылкой на примеры, которые, однако, не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

Материалы.

4-(трет-Бутил)фенол (формула (IIIa)) и 2-хлор-5-нитропиридин (формула (IVa)), используемые для приведенных в качестве примеров вариантов реализации, коммерчески доступны из различных источни-

ков, например, их можно приобрести у Sigma-Aldrich. Обычно структурные элементы формул (III) и (IV) известны и коммерчески доступны.

Соединения формулы (II) можно получить в соответствии с общей процедурой А. Соединения формулы (I) можно получить в соответствии с общей процедурой В. Моногидрохлоридные соли соединений формулы (I), описанные в настоящем документе, можно получить в соответствии с общей процедурой С.

Инструменты:

ВЭЖХ:

Устройство:	Серия Agilent 1100 с ДМД		
Программное обеспечение:	CDS Chromeleon 6.8		
Колонка:	Advanced Materials Technology Halo C18, 2,7 мкм, 100 мм x 4,6 мм		
Температура колонки:	20°C		
Мобильная фаза А:	Вода		
Мобильная фаза В:	Ацетонитрил		
Градиент:	Время [мин]	%A	%B
	0	50	50
	5	0	100
	5	50	50
	7,5	50	50
			(уравновешивание)
Скорость потока:	1,2 мл/мин		
Объем впрыска:	2,0 мкл		
Растворитель образца:	Ацетонитрил для соединения формулы (Ia) Ацетонитрил / вода 3:1 об./об. для моногидрохлоридной соли соединения формулы (Ia)		
Концентрация образца:	0,8 мг/мл		
Температура автосамплера:	20°C		
Детектирование:	УФ при 220 нм		

ХRPD.

Порошковую рентгеновскую дифракцию проводили с использованием Bruker D8 Advance с медным анодом при 40 кВ, 40 мА. Для сбора данных использовали программное обеспечение Diffrac. plus, часть 11, версия 3. К полученным рентгенограммам не применялись коррекция фона или сглаживание.

Общая процедура А. Связывание.

Соединение формулы (III) (1 экв.) и соединение формулы (IV) (1 экв.) растворяли в ДМФА или в ДМСО (5 объемов) при комнатной температуре (к.т.) с последующим добавлением K_2CO_3 (примерно 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре до полного превращения одного или предпочтительно обоих соединений формул (III) и (IV), после чего добавляли этилацетат (8 объемов) и воду (10 объемов). Слои разделяли, органический слой промывали водным $NaHCO_3$ (4 объема) и рассолом (4 объема) и сушили над безводным Na_2SO_4 (0,5-1 мас.%). Суспензию фильтровали и осадок на фильтре (Na_2SO_4) промывали этилацетатом (3 объема). Необязательная кристаллизация:

Объединенные фильтраты концентрировали примерно до половины их объема (т.е. отгоняли примерно 6 объема этилацетата). Затем добавляли гептан (10 объемов) при $T_{out} = 50^\circ C$ и часть растворителя (примерно 10 объемов) отгоняли. Полученный концентрированный раствор охлаждали до $T_{out} = -20^\circ C$ с получением суспензии. Суспензию фильтровали, осадок на фильтре промывали холодным гептаном (4 объема) и сушили на ротационном испарителе с получением соответствующего нитродиарильного соединения формулы (II).

Общая процедура В. Гидрирование.

В автоклаве соединение формулы (II), которое можно получить согласно общей процедуре А, растворяли в этилацетате (5 объемов). Затем к указанному раствору добавляли суспензию палладия на активированном угле (предпочтительно с содержанием Pd 5 мас.%; предпочтительно примерно 1,25 мол.% Pd) в этилацетате (1 объем) при комнатной температуре через воронку и указанную воронку промывали этилацетатом (3 объема). Автоклав продували водородом, затем суспензию перемешивали под давлением водорода 0,5 бар при комнатной температуре до полного превращения. После этого суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (3 объема).

Необязательная обработка, включающая кристаллизацию.

Фильтрат концентрировали при пониженном давлении примерно до половины его объема. Затем при комнатной температуре добавляли активированный уголь и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре. Затем указанную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (2×2 объема). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении примерно до 1/3 начального объема и добавляли гептан (7 объемов) при $T_{out} = 40^{\circ}\text{C}$ перед отгонкой примерно половины растворителя. Концентрированный раствор охлаждали до $T_{out} = -20^{\circ}\text{C}$ с получением суспензии, которую дополнительно охлаждали до $T_{out} = -24^{\circ}\text{C}$. После этого указанную суспензию фильтровали, осадок на фильтре промывали холодным гептаном (3 объема) и сушили на фильтре в течение ночи с получением соответствующего аминодиарильного соединения формулы (I).

Общая процедура С. Получение соли.

Соединение формулы (I) растворяли в 2-пропанол (4 объема). Раствор нагревали до $T_{out} = 40^{\circ}\text{C}$ и по каплям добавляли 5-6 н. HCl в 2-пропанол (примерно 1,0 экв.) при $T_{out} = 40^{\circ}\text{C}$ ($T_{i_{max}} = 44,9^{\circ}\text{C}$). Затем необязательно добавляли затравки моногидрохлоридной соли соединения формулы (I) (0,1 мас.%). Смесь (с затравками) перемешивали в течение примерно 0,5 ч при $T_i = 40^{\circ}\text{C}$ с получением суспензии. Добавляли гептан (4 объема) при $T_i = 40^{\circ}\text{C}$ и указанную суспензию дополнительно нагревали до $T_i = 45^{\circ}\text{C}$. Добавляли вторую порцию гептана (8 объемов). Затем смесь нагревали до $T_{out} = 55^{\circ}\text{C}$ и продолжали перемешивать при этой температуре примерно в течение 1 часа.

Обработка.

Указанную суспензию охлаждали до $T_i = 13^{\circ}\text{C}$ в течение примерно 16 часов с последующим охлаждением до $T_i = 0^{\circ}\text{C}$ в течение примерно 30 минут и перемешиванием при $T_i = 0^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа. Затем указанную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали смесью гептана и 2-пропанола (3 объема) в соотношении 10: 1. Осадок на фильтре сушили при помощи роторного испарителя ($T_{out} = 50^{\circ}\text{C}$, <10 мбар) в течение 3 дней с получением моногидрохлоридной соли соединения формулы (I), обычно в виде бесцветного кристаллического твердого вещества.

Пример 1А. 2-(4-(трет-Бутил)фенокси)-5-нитропиридин (формула (IIa)).

Согласно общей процедуре А: 4-(трет-бутил)фенол (формула (IIIa), 3,98 кг) и 2-хлор-5-нитропиридин (формула (IVa), 4,13 кг) растворяли в ДМСО (21 л) при комнатной температуре (к.т.) с последующим добавлением K_2CO_3 (5,41 кг) в течение 17 мин при комнатной температуре. Указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17,25 ч, после чего добавляли этилацетат (33 л) и воду (20 л). Полученную двухфазную смесь перемешивали в течение 35 минут и давали постоять еще 35 минут перед разделением слоев. Органический слой промывали водным NaHCO_3 (8 мас.%, 16,5 л) и рассолом (16,5 л) и сушили над безводным Na_2SO_4 (2,5 кг). Суспензию фильтровали и осадок на фильтре (Na_2SO_4) промывали этилацетатом (13 л). Затем объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении (отгоняли 25 л этилацетата). Затем добавляли гептан (смесь изомеров, 41 л) при $T_{out} = 50^{\circ}\text{C}$ в течение 7 минут и 42 л растворителя отгоняли при пониженном давлении. Полученный желтый раствор охлаждали до $T_{out} = -20^{\circ}\text{C}$ в течение 20 часов и перемешивали при этой температуре в течение 65 минут с получением суспензии. Суспензию фильтровали, осадок на фильтре промывали холодным гептаном (смесь изомеров, 16,5 л) и сушили при помощи роторного испарителя в течение ночи с получением 2-(4-(трет-бутил)фенокси)-5-нитропиридина (формула (IIa), 6,2 кг, 87%) в виде белого твердого вещества.

Пример 1В. 2-(4-(трет-Бутил)фенокси)-5-нитропиридин (формула (IIa)).

Согласно общей процедуре А: 4-(трет-бутил)фенол (формула (IIIa), 7,94 кг) и 2-хлор-5-нитропиридин (формула (Va), 8,36 кг) растворяли в ДМСО (42 л) при комнатной температуре (к.т.) с последующим добавлением K_2CO_3 (10,96 кг) в течение 12 мин при комнатной температуре. Указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21,5 ч, после чего добавляли этилацетат (66 л) и воду (42 л). Полученную двухфазную смесь перемешивали в течение 68 минут и давали постоять еще 35 минут перед разделением слоев. Органический слой промывали водным NaHCO_3 (8 мас.%, 33 л) и рассолом (33 л) и сушили над безводным Na_2SO_4 (5 кг). Суспензию фильтровали и осадок на фильтре (Na_2SO_4) промывали этилацетатом (25 л). Затем объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении (отгоняли 48 л этилацетата). Затем добавляли гептан (смесь изомеров, 84 л) при $T_{out} = 50^{\circ}\text{C}$ в течение 67 минут и 79 л растворителя отгоняли при пониженном давлении. Полученный желтый раствор охлаждали до $T_{out} = -20^{\circ}\text{C}$ в течение 20 часов и перемешивали при этой температуре в течение 61 минуты с получением суспензии. Суспензию фильтровали, осадок на фильтре промывали холодным гептаном (смесь изомеров, 33 л) и сушили при помощи роторного испарителя в течение ночи с получением 2-(4-(трет-бутил)фенокси)-5-нитропиридина (формула (IIa), двумя порциями по 4,96 и 5,06 кг, 70%) в виде белого твердого вещества. Материал, покрывающий сосуд, растворяли в 20 л этилацетата в сочетании с исходным раствором, повторно переносили в растворитель, переходя с этилацетата на гептан в соответствии с общим процессом, что позволяло получить третью порцию в 3,59 кг (23%) в виде белого твердого вещества. Общий выход увеличился до 93% на этапе 1.

Пример 2 (сравнительный пример).

6-(4-(трет-Бутил)фенокси)пиридин-3-амин (формула (Ia)), полученный способом, описанным в WO2013/093885 2-(4-(трет-бутил)фенокси)-5-нитропиридин (формула (IIa)), 8,6 г) и палладий на активированном угле (2,35 г, 10 мас.% палладия) в MeOH (86 мл) перемешивали в атмосфере в атмосфере H₂ (0,5 бар) при комнатной температуре в течение 2 часов с получением 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин (формула (Ia)). Однако с помощью ВЭЖХ был замечен N-метилированный побочный продукт, и элементным анализом определили, что содержание Pd составляет 6,9 ppm.

Пример 3А. 6-(4-(трет-Бутил)фенокси)пиридин-3-амин (формула (Ia)).

Согласно общей процедуре А в автоклаве 2-(4-(трет-бутил)фенокси)-5-нитропиридин (формула (IIa)), 1,2 кг) растворяли в этилацетате (6 л). Затем к указанному раствору добавляли суспензию палладия на активированном угле (119 г, 5 мас.% палладия) в этилацетате (1,2 л) при комнатной температуре через воронку и указанную воронку промывали этилацетатом (3,6 л). Автоклав продували водородом (5 бар), затем суспензию перемешивали (832 об/мин) под давлением водорода 0,5 бар при комнатной температуре до полного превращения (2 ч 20 минут). После этого суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (3,6 л).

Обработка.

В этом подходе были объединены пять циклов гидрогенизации и обработаны в соответствии с общим процессом. Фильтраты (из пяти опытов) объединяли, концентрировали при пониженном давлении (отгоняли 74 л этилацетата). Затем добавляли активированный уголь (605 г) при T_{out} = 25°C и полученную суспензию перемешивали при T_{out} = 25°C в течение 1 часа 10 минут. Затем указанную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (2×12 л). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении (отгоняли 42 л этилацетата) и добавляли гептан (изомерная смесь, 42 л) при T_{out} = 40°C в течение 12 минут перед отгонкой 36 л растворителя при пониженном давлении. Концентрированный раствор охлаждали до T_{out} = -20°C в течение 6 часов с получением суспензии, которую дополнительно перемешивали в течение 1 часа при T_{out} = -24°C. После этого указанную суспензию фильтровали, осадок на фильтре промывали холодным гептаном (изомерная смесь, 19 л) и сушили на фильтре в течение ночи с получением 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин (формула (Ia), 4,95 кг, 91%) в виде красноватого твердого вещества.

Пример 3В. 6-(4-(трет-Бутил)фенокси)пиридин-3-амин (формула (Ia)).

Согласно общей процедуре А в автоклаве 2-(4-(трет-бутил)фенокси)-5-нитропиридин (формула (IIa)), 50 г) растворяли в 2-пропаноле (0,4 л). Затем к указанному раствору добавляли суспензию палладия на активированном угле (5 г, 5 мас.% палладия) в 2-пропаноле (25 л) при комнатной температуре через воронку и указанную воронку промывали 2-пропанолом (25 мл). Автоклав продували водородом (5 бар), затем суспензию перемешивали (832 об/мин) под давлением водорода 0,1 бар при комнатной температуре до полного превращения (7 часов 30 минут). После этого суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали 2-пропанолом (0,2 л). Обработка: Фильтрат концентрировали при пониженном давлении (отгоняли 0,65 л 2-пропанола) и выделяли 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин в виде твердого вещества.

Пример 4. 6-(4-(трет-Бутил)фенокси)пиридин-3-амин моногидрохлорид.

Согласно общей процедуре С: 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин (формула (Ia), 4,95 кг) растворяли в 2-пропаноле (20 л). Раствор нагревали до T_{out} = 40°C и по каплям добавляли 5-6 н. HCl в 2-пропаноле (3,7 л, 1,01 экв.) в течение 20 минут при T_{out} = 40°C (T_{i,max} = 44,9°C). Добавляли затравки 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин моногидрохлорида (5 г), и смесь с затравками перемешивали в течение 0,5 часа при T_i = 40°C с получением суспензии. Гептан (смесь изомеров, 20 л) добавляли в течение 33 минут при T_i = 40°C и указанную суспензию дополнительно нагревали до T_i = 45°C. Вторую порцию гептана (смесь изомеров, 40 л) добавляли по каплям в течение 54 минут. Затем смесь нагревали до T_{out} = 55°C и продолжали перемешивать при этой температуре в течение 1 часа.

Обработка.

Указанную суспензию охлаждали до T_i = 13°C в течение 16 часов с последующим охлаждением до T_i = 0°C в течение 30 минут и перемешиванием при T_i = 0°C в течение 1 часа. Затем суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали смесью 10:1 гептана (смесь изомеров) и 2-пропанола (2×16,5 л). Осадок на фильтре сушили при помощи роторного испарителя (T_{out} = 50°C, <10 мбар) в течение 3 дней с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного кристаллического твердого вещества (5,02 кг, 88%).

Пример 5. Получение солей 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин.

Образование различных солей тестировали в соответствии с процедурой, приведенной в табл. 1 ниже.

Таблица 1

Получение солей 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амина

Кислота	Экв. кислоты	Процедура	Комментарии
НCl в виде 5-6 н. НCl в 2-PrOH	1 экв. (позже использовали 1,01 экв.)	Согласно общей процедуре С	Установленный процесс
НCl в виде 1,25М НCl в 2-PrOH	2,5 экв.	Процесс согласно 1 экв., однако продукт оказался смешанным НCl	по ДСК выявлена неуточненная смесь моно- и ди-НCl соли.
Малеиновая кислота	1 экв.	4,13 г растворяли в 10 об. EtOH, при 50 °С добавляли 1 экв. малеиновой кислоты с получением раствора; охлаждали до 0 °С, однако получили раствор	Реакция отклонена
Фумаровая кислота	1 экв.	4,13 г растворяли в 10 об. EtOH, при 50 °С добавляли 1 экв. малеиновой кислоты с получением раствора; охлаждали до 0 °С, однако получили раствор	Реакция отклонена
бензойная кислота	1 экв.	4,13 г растворяли в 8 об. EtOH, суспендировали, при 50 °С добавляли 1 экв. бензойной кислоты с получением раствора; охлаждали до 0 °С, однако получили раствор	Реакция отклонена
Винная кислота	0,5 экв.	4,13 г растворяли в 8 об. EtOH, суспендировали, при 50 °С добавляли 0,5 экв.	Реакция отклонена
		винной кислоты с получением очень мелкого твердого вещества белого цвета; более густой суспензии получить не удалось даже при комнатной температуре при охлаждении	
Винная кислота	1 экв.	4,13 г растворяли в 8 об. EtOH, суспендировали, при 50 °С добавляли 1 экв. винной кислоты с получением раствора; суспензии получить не удалось даже при комнатной температуре при охлаждении	Реакция отклонена

Пример 6. Принудительное разложение 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин моногидрохлорида.

Инструменты.

Камера светостойкости: Solarbox 1500e

Духовой шкаф: Вакуумный сушильный шкаф Salvis VC-20

Нагревательное устройство: Ikatag RET-GS с IKA ETS SD и нагревательным блоком из нержавеющей стали

Флаконы: Флаконы Supelco V-Vials и завинчивающиеся крышки с мембраной из ПТФЭ

Газонепроницаемые флаконы: Прозрачные стеклянные флаконы Agilent HS-GC 10 мл и обжимные крышки с He применимо мембранами из ПТФЭ

Кювета из кварцевого стекла: Прецизионная кювета Hellma Suprasil, тип 117.100-QS, длина оптического пути 10 мм, винтовая крышка с силиконовой перегородкой

ВЭЖХ: Как описано выше

Аналитические методы.

Описанный выше аналитический метод ВЭЖХ использовали для количественного анализа и определения чистоты 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин моногидрохлорида перед экспериментами по принудительному разложению и определения процентного содержания отдельных примесей и продуктов разложения в образцах 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин моногидрохлорида, полученных в экспериментах по деградации.

Идентификацию 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин моногидрохлорида проводили путем сравнения времени удерживания с эталоном.

Количественный анализ и чистоту 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин моногидрохлорида определяли с помощью ВЭЖХ с УФ-детектированием при 220 нм, используя методологию нормализации площади для определения чистоты и градуировку методом внешнего стандарта для количественного анализа. Во время всех экспериментов регистрировали УФ-спектры в диапазоне от 200 до 950 нм, а также оценивали чистоту пика 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин моногидрохлорида.

Были выполнены только отдельные определения для каждого варианта условий испытаний.

Для каждого варианта условий испытаний, описанного ниже, подготовили один образец и проанализировали его в соответствии с методом ВЭЖХ.

1. Твердое состояние с термическим стрессом.

Примерно 20,4 мг и 50,1 мг 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин моногидрохлорида взвешивали и помещали во флакон Supelco V-Vial. Флакон закрывали навинчивающейся крышкой и помещали в нагревательный блок нагревательного устройства, поддерживающего температуру $100^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение 20 часов (образец 20 мг) и 68 часов (образец 50 мг), соответственно.

После выдерживания при температуре 100°C в течение заданного времени каждый образец охлаждали до комнатной температуры и содержимое флакона растворяли примерно в 4 мл растворителя для образца (ацетонитрил/вода 3:1 об./об.). Полученный раствор количественно переносили в мерную колбу объемом 25 мл (образец 20 мг) или в мерную колбу объемом 50 мл (образец 50 мг), соответственно. Затем флакон трижды промывали примерно 4 мл растворителя для образца, после чего каждый раз содержимое флакона также переносили в мерную колбу объемом 25 мл. После того, как колба была заполнена до объема растворителем образца, ее хорошо встряхивали и аликвоту этого раствора переносили во флакон для ВЭЖХ для анализа. Результаты: 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин моногидрохлорид стабилен в твердом состоянии при температуре 100°C . Никаких значительных изменений чистоты и профиля чистоты не наблюдалось после 68 часов хранения при температуре 100°C .

Наблюдаемое снижение по количественному анализу находилось в пределах допустимой вариативности метода ($\pm 2\%$).

2. Твердое состояние под воздействием УФ/видимого излучения.

Два образца 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин моногидрохлорида по 20,23 мг и 20,17 мг каждый взвешивали и помещали в кювету из кварцевого стекла. Обе кюветы закрывали винтовыми крышками. Одну из кювет оборачивали алюминиевой фольгой для защиты от света. Этот образец служил контролем, находящимся в темноте. Обе кюветы помещали рядом друг с другом в камеру светостойкости и затем подвергали воздействию УФ/видимого излучения в соответствии с рекомендациями [4] с применением энергии 500 Вт/м^2 до достижения общей освещенности 1200 клк·ч.

После воздействия УФ/видимого излучения при освещенности 1200 клк·ч образец доводили до комнатной температуры, и содержимое кюветы растворяли примерно в 2 мл растворителя для образца (ацетонитрил/вода 3:1 об./об.). Полученный раствор количественно переносили в мерную колбу объемом

25 мл. Затем кювету пять раз промывали примерно 2 мл растворителя для образца, после чего каждый раз содержимое кюветы также переносили в мерную колбу объемом 25 мл. После того, как колба была заполнена до объема растворителем образца, ее хорошо встряхивали и аликвоту этого раствора переносили во флакон для ВЭЖХ для анализа. Результат: В твердом состоянии 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) моногидрохлорид устойчив к УФ/видимому излучению. После воздействия освещенности 1200 клк·ч с приложением энергии 500 Вт/м² чистота снизилась на 0,6% площади, что в основном было связано с появлением двух неизвестных примесей. Наблюдаемое снижение по количественному анализу, составлявшее 2,1 мас.%, не было связано с воздействием УФ/видимого излучения, так как количественный анализ темного контроля давал аналогичное значение (снижение на 2,4 мас.%).

3. Щелочной и термический стресс в водном растворе.

Примерно 20 мг (4х) 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) моногидрохлорида отвешивали во флакон GC-NS объемом 10 мл и добавляли 2,0 мл 0,1 М водного NaOH. Указанные четыре флакона закрывали обжимными крышками и встряхивали. Два из этих флаконов выдерживали в печи, в которой поддерживалась температура 60°C ± 5°C, а два - в печи, в которой поддерживалась температура 90°C ± 5°C. Кроме того, приготовили пустой образец путем переноса объема 2,0 мл 0,1 М водного NaOH во флакон GC-NS объемом 10 мл. Флакон с пустым образцом закрывали обжимной крышкой и выдерживали в печи, в которой поддерживалась температура 90°C ± 5°C. Условия испытаний приведены в табл. 2.

Таблица 2

Условия испытаний на щелочной и термический стресс в водном растворе

Масса образца	Концентрация	Условия испытаний	Время хранения
0	0 мг/мл	0,1 М NaOH / 90 °С	66 ч
20,37 мг	10,2 мг/мл	0,1 М NaOH / 60 °С	18 ч
20,63 мг	10,3 мг/мл	0,1 М NaOH / 60 °С	66 ч
20,32 мг	10,2 мг/мл	0,1 М NaOH / 90 °С	18 ч
20,78 мг	10,4 мг/мл	0,1 М NaOH / 90 °С	66 ч

После хранения в определенных условиях в течение заданного времени каждый образец охлаждали до комнатной температуры. Затем образцы нейтрализовали добавлением 2,0 мл водного раствора 0,1 М HCl. Для каждого образца содержимое флакона количественно переносили в мерную колбу объемом 25 мл. Затем флакон трижды промывали примерно 5 мл растворителя для образца (ацетонитрил/вода 3:1 по объему), после чего каждый раз содержимое флакона также переносили в мерную колбу на 25 мл. После того, как колба была заполнена до объема растворителем образца, ее хорошо встряхивали и аликвоту этого раствора переносили во флакон для ВЭЖХ для анализа. По всем полученным хроматограммам проводили идентификацию, количественный анализ и определяли чистоту в соответствии с аналитическим методом [1]. Кроме того, на хроматограммах образцов для исследования стабильности оценивали чистоту пиков. Для каждой аналитической последовательности выполняли SST, как указано в аналитическом методе [1]. Все критерии SST были выполнены для каждой аналитической последовательности.

Пример 7. Растворимость 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) моногидрохлорида по сравнению с 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амином).

Растворимость в воде 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) (формула (Ia)) и его моногидрохлоридной соли, то есть 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) моногидрохлорида, оценивали при различных значениях pH в соответствии с табл. 3 и 4. Растворимость в воде 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) (формула (Ia)) в соответствии с табл. 3 определяли следующим образом: 500 мг свободного основания загружали в 14 мл кислой среды при pH 2, 4, при нейтральном pH 7 и основном pH 10, чтобы получить суспензии в пределах расчетной концентрации примерно 35 мг/мл. Растворимость в воде 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) моногидрохлорида в соответствии с табл. 4 определяли следующим образом: По 100 мг соли HCl загружали в кислую среду при pH 2 и 4 и нейтральную среду pH 7 с получением растворов. Наиболее важным наблюдением было то, что в нейтральном растворе pH 7 снижается до pH 1 за счет загрузки 100 мг соли HCl.

Было обнаружено, что 6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) (формула (Ia)) очень плохо растворим в воде независимо от pH. Предел растворимости соединения формулы (Ia) в 0,01% HCl составлял 100 мг в 190 мл (0,53 мг/мл). Напротив, моногидрохлоридная соль соединения формулы (Ia), как было обнаружено, хорошо растворима в воде.

Таблица 3

Растворимость 6-(3-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амина при разных значениях pH

Растворитель	pH растворителя	Масса в мг	Объем в мл	Конц. в мг/мл	Растворимость	pH раствора
15% р-р укс. к-ты	2	500	14 мл	33,33	нет	2
Fluka 33643 (pH=4)	4	500	14 мл	33,33	нет	4
Fluka 33646 (pH=7)	7	500	14 мл	33,33	нет	7
Fluka 33649 (pH=10)	10	500	14 мл	33,33	нет	10

Таблица 4

Растворимость HCl-соли 6-(3-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амина при разных значениях pH

Растворитель	pH растворителя	Масса в мг	Объем в мл	Конц. в мг/мл	Растворимость	pH раствора
15% р-р укс. к-ты	2	100	0,6 мл	166,66	да	0
Fluka 33643 (pH=4)	4	100	1,4 мл	71,43	да	1
Fluka 33646 (pH=7)	7	100	1,0 мл	100,00	да	1

Пример 8. Изучение стабильности 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амина моногидрохлорида.

Для 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амина моногидрохлорида были проведены исследований стабильности двух различных типов, включая краткосрочные и долгосрочные исследования стабильности, соответственно, при температурах 25°C (относительная влажность 60%), -5°C и -20°C в течение 36 месяцев и ускоренное исследование при 40°C (относительная влажность 75%) в течение 6 месяцев. Результаты этих исследований представлены в табл. 7-14 ниже. Что касается аналитических определений, было задействовано шесть параметров, включая внешний вид, среднее содержание свободного основания и среднее значение чистоты, воду, ИК и XRPD. Внешний вид определялся визуальным осмотром. Продукт должен представлять собой белый или грязно-белый порошок. Содержание воды определяли кулонометрическим методом в соответствии с USP <921>. Идентификацию 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амина моногидрохлорида с помощью ИК-спектроскопии проводили в соответствии с USP <197>, сравнивая полученный спектр со спектром эталонного стандарта. Порошковую рентгеновскую дифракцию (XRPD) выполняли в соответствии с USP <941> относительно эталонной рентгенограммы. Чистоту и количественный анализ свободного основания определяли с помощью ВЭЖХ-УФ. Использовали два метода. Подвижными фазами в первом методе были вода и ацетонитрил. Подвижными фазами во втором методе были вода (0,5 мл трифторуксусной кислоты добавляли к 1000 мл воды) и ацетонитрил (0,4 мл трифторуксусной кислоты добавляли к 1000 мл ацетонитрила). Оборудование и условия хроматографии для идентификации и определения чистоты и количественного анализа 6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амина моногидрохлорида с помощью ВЭЖХ-УФ согласно первому и второму способам приведены в табл. 5 и 6, соответственно.

Таблица 5

Оборудование и хроматографические условия для идентификации
и определения чистоты и количественного анализа
6-(4-(трет-бутил)фенокси)пиридин-3-амин моногидрохлорида
при помощи ВЭЖХ-УФ в соответствии с первым методом

Модель ВЭЖХ	Agilent серии 1100/1200
Детектор	Детектор диодной матрицы (ДМД)
Колонка	Колонка Halo C18, 2,7 мкм, 100 мм x 4,6 мм
Градиент	<p>Время: 0 мин 5,0 мин 10,0 мин 10,0 мин 12,5 мин</p> <p>Мобильная фаза А: 50% 0% 0% 50% 50%</p> <p>Мобильная фаза В: 50% 100% 100% 50% 50%</p>
Скорость потока	1,2 мл/мин
Температура автосамплера	20°C
Температура колонки	20°C
Объем впрыска	2 мкл
Детектирование:	220 нм/УФ
Ширина щели	4 нм
Пропускная способность	4 нм
Контрольная длина волны	Нет
Ширина пика	0,10 мин
Шаг	0,01 с
Экспозиция	11 мин
Время выполнения	15 мин

Таблица 6

Оборудование и хроматографические условия для идентификации
и определения чистоты и количественного анализа
6-(4-(трет-бутил)феноксипиридин-3-амин) моногидрохлорида
при помощи ВЭЖХ-УФ в соответствии со вторым методом

Модель ВЭЖХ	Agilent серии 1100/1200
Детектор	Детектор диодной матрицы (ДМД)
Колонка	колонка Halo C18, 2,7 мкм, 100 мм x 4,6 мм
Градиент	<p>Время: 0 мин 1,0 мин 5,0 мин 8,0 мин 11,0 мин 11,1 мин 15,0 мин</p> <p>Мобильная фаза А: 60% 60% 30% 10% 10% 60% 60%</p> <p>Мобильная фаза В: 40% 40% 70% 90% 90% 40% 40%</p>
Скорость потока	0,8 мл/мин
Температура автосамплера	20°C
Температура колонки	30°C
Объем впрыска	3 мкл
Детектирование	220 нм/УФ
Ширина щели	2 нм
Пропускная способность	4 нм
Контрольная длина волны	Нет
Ширина пика	0,05 мин
Шаг	0,05 с
Экспозиция	11 мин
Время выполнения	15 мин

Таблица 7

Исследования стабильности при хранении в течение 6 месяцев
в условиях: температура 25°C, относительная влажность 60%

		Срок	3 месяца	6 месяцев
Критерии приемлемости		Результат	Результат	Результат
Порошок от белого до грязно-белого		Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок
80,9-92,9 мас. % (безводный, без растворителя)		87,0	88,8	87,2
>=	95% площади	99,2	99,5	98,8
Результат [мас. %]		0,02	0,01	0,01
Соответствие стандарту		соответствует	соответствует	соответствует
Соответствие стандарту		Соответствует дифрактограмме	Не оценивалось	Не оценивалось

Таблица 8

Исследования стабильности при хранении в течение 36 месяцев
в условиях: температура 25°C, относительная влажность 60%

	Срок	3 месяца	6 месяце в	9 месяце в	12 месяце в	18 месяце в	24 месяца	36 месяце в
Критери и приемле мости	Результ т	Резуль тат	Резуль тат	Резуль тат	Резуль тат	Резуль тат	Резуль тат	Резуль тат
Порошок от белого до грязно-белого	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Не завершено
80,9-92,9 мас. % (безводный, без растворителя)	Не оценивалось	Не оценивалось	88,6	88,0	86,9	87,7	87,6	Не завершено
>= 95% площади		Не оценивалось	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	Не завершено
Результат [мас. %]	0,02	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	Не завершено
Соответствие стандарту	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Не завершено
Соответствие стандарту	В соответствии с дифрактограммой	Не оценивалось	Не оценивалось	Исследование не проводили	Соответствует	Не оценивалось	В соответствии с дифрактограммой	Не завершено

Таблица 9

Исследования стабильности при хранении в течение 6 месяцев в условиях: температура 5°C

	Срок	3 месяца	6 месяцев
Критерии приемлемости	Результат	Результат	Результат
Порошок от белого до грязно-белого	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок
80,9-92,9 мас. % (безводный, без растворителя)	89,4	87,2	87,6
>= 95% площади	100,0	99	99
Результат [мас. %]	0,01	0,02	0,02
Соответствие стандарту	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Соответствие стандарту	В соответствии с дифрактограммой	Не оценивалось	Не оценивалось

Таблица 10

Исследования стабильности при хранении в
течение 36 месяцев в условиях: температура 5°C

	Срок	3 месяца	6 месяце в	9 месяце в	12 месяцев	18 месяце в	24 месяца	36 месяце в
Критери и приемле мости	Результ т	Резуль тат	Резуль тат	Резуль тат	Результ т	Резуль тат	Резуль тат	Резуль тат
Порошок от белого до грязно-белого	Белый порошок	Белый порошо к	Белый порошо к	Белый порошо к	Белый порошок	Белый порошо к	Белый порошо к	Не заверш ено
80,9-92,9 мас. % (безводный, без растворителя)	Не оценивал ось	Не оценив алось	87,5	89,6	87,3	87,0	88,3	Не заверш ено
раствори теля)								
>= 95% площади	Не оценивал ось	Не оценив алось	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	Не заверш ено
Результ т [мас. %]	0,01	0,02	0,02	0,03	0,02	0,01	0,02	Не заверш ено
Соответс твие стандарт у	Соответс твует	Соответ ствует	Соответ ствует	Соответ ствует	Соответс твует	Соответ ствует	Соответ ствует	Не заверш ено
Соответс твие стандарт у	В соответствии с дифрактограммой	Не оценив алось	Не оценив алось	Не оценив алось	См. дифрактограмму	Не оценива лось	В соответствии с дифрактограммой	Не заверш ено

Таблица 11

Исследования стабильности при хранении в
течение 6 месяцев в условиях: температура -20°C

	Срок	3 месяца	6 месяцев
Критерии приемлемости	Результат	Результат	Результат
Порошок от белого до грязно-белого	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок
80,9-92,9 мас. % (безводный, без растворителя)	89,4	86,1	87,3
>= 95% площади	100	99	99
Результат [мас. %]	0,01	0,02	0,02
Соответствие стандарту	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Соответствие стандарту	В соответствии с дифрактограммой	Исследование не проводили	Не оценивалось

Таблица 12

Исследования стабильности при хранении в течение 36 месяцев в условиях: температура -20°C

	Срок	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяцев	36 месяцев
Критерии приемлемости	Результат	Результат	Результат	Результат	Результат	Результат	Результат	Результат
Порошок от белого до грязно-белого	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	не завершено	не завершено
80,9-92,9 мас. % (безводный, без растворителя)	Не оценивалось	Не оценивалось	87,4	88,6	87,5	87,4	87,4	Не завершено
>= 95% площади	Не оценивалось	Не оценивалось	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	Не завершено
Отчет о результатах [мас. %]	0,01	0,02	0,02	0,03	0,02	0,01	0,02	Не завершено
Соответствие стандарту	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Не завершено
Соответствие стандарту	В соответствии с дифрактограммой	Не оценивалось	Не оценивалось	Не оценивалось	см. дифрактограмму	Не оценивалось	В соответствии с дифрактограммой	Не завершено

Таблица 13

Исследования стабильности при хранении в течение 6 месяцев в условиях: температура 40°C, относительная влажность 75%

	Срок	3 месяца	6 месяцев
	Результат	Результат	Результат
Порошок от белого до грязно-белого	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок
80,9-92,9 мас. % (безводный, без растворителя)	87,0	89,2	87,4
>= 95% площади	99,2	99,6	98,9
Результаты [мас. %]	0,02	0,01	0,02
Соответствие стандарту	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Соответствие стандарту	В соответствии с дифрактограммой	Не оценивалось	Соответствует

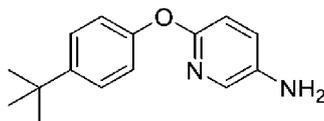
Обобщение проведенных исследований на стабильность

Тест	Вид	Свободное основание по анализу, среднее	Чистота, среднее	Вода	ИК	XRPD
Критерии приемлемости	Порошок от белого до грязно-белого	80,9-92,9 мас. % (безводный, без растворителя)	>= 95% площади	Результат [мас. %]	Соответствие стандарту	Соответствие стандарту
Срок	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C +40°C, 75% отн. вл.	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C +40°C, 75% отн. вл.	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C +40°C, 75% отн. вл.	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C +40°C, 75% отн. вл.	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C +40°C, 75% отн. вл.	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C +40°C, 75% отн. вл.
3 месяца	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C +40°C, 75% отн. вл.	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C +40°C, 75% отн. вл.	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C +40°C, 75% отн. вл.	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C +40°C, 75% отн. вл.	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C +40°C, 75% отн. вл.	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C +40°C, 75% отн. вл.
6 месяцев	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C +40°C, 75% отн. вл.	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C +40°C, 75% отн. вл.	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C +40°C, 75% отн. вл.	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C +40°C, 75% отн. вл.	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C +40°C, 75% отн. вл.	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C +40°C, 75% отн. вл.
9 месяцев	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C					

12 месяце в	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C					
18 месяце в	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C					
24 месяца	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C					
36 месяце в (данные не окончательные)	25°C, 60% отн. вл. +5°C -20°C					

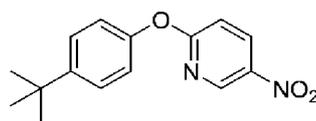
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения моногидрохлоридной соли соединения формулы (Ia)



формула (Ia)

включающий восстановление соединения формулы (IIa) водородом в присутствии палладиевого катализатора и растворителя, где указанный растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель или C₃-C₁₀ спирт



формула (IIa)

с получением указанного соединения формулы (Ia), дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы (Ia) с менее чем примерно 1,5 мол.экв. соляной кислоты с получением моногидрохлоридной соли указанного соединения формулы (Ia).

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный палладиевый катализатор представляет собой палладий на активированном угле.

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что указанный палладиевый катализатор присутствует в количестве менее 7 мол. %.

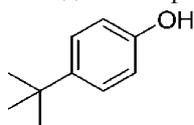
4. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что указанный растворитель выбран из 2-пропанола, ацетона, 2-бутанона, 3-метил-2-бутанона, циклогексанона, ацетонитрила, хлорбензола, метиленхлорида, хлороформа, трихлорэтана, этиленхлорида, бензальдегида, сульфолана, этилацетата, пропилацетата, амилацетата, диметилсульфоксида (ДМСО), диметилформамида (ДМФА), диметилацетамида, диэтилкарбоната, пропиленкарбоната, этиленкарбоната, метилэтилкетона, метилизопропилкетона, метилизобутилкетона и смесей указанных соединений.

5. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что указанный растворитель представляет собой этилацетат.

6. Способ по любому из пп.1-5, дополнительно включающий приведение указанного соединения формулы (Ia) в контакт с активированным углем.

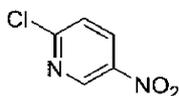
7. Способ по любому из пп.1-6, дополнительно включающий кристаллизацию указанной моногидрохлоридной соли.

8. Способ по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что указанное соединение формулы (IIa) получают способом, включающим взаимодействие соединения формулы (IIIa)



формула (IIIa),

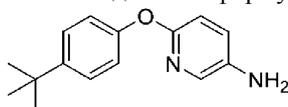
с соединением формулы (IVa)



формула (IVa)

и необязательно дополнительно включающий кристаллизацию указанного исходного вещества формулы (IIa).

9. Моногидрохлоридная соль указанного соединения формулы (Ia)



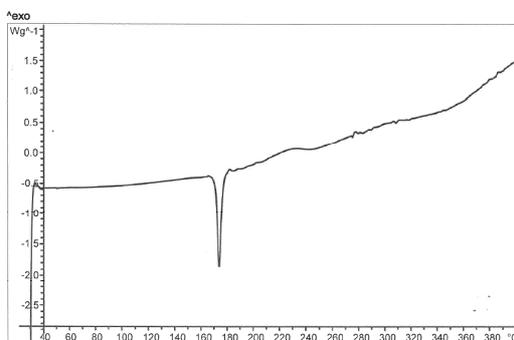
формула (Ia)

10. Моногидрохлоридная соль по п.9, отличающаяся тем, что имеет температуру плавления 173°C.

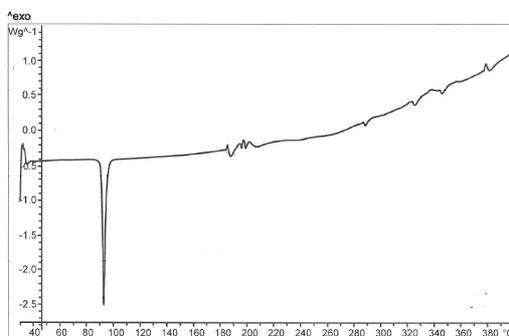
11. Фармацевтический препарат, содержащий моногидрохлоридную соль по п.9 или 10.

12. Применение моногидрохлоридной соли по п.9 или 10 или фармацевтического препарата по п.11 в качестве лекарственного средства.

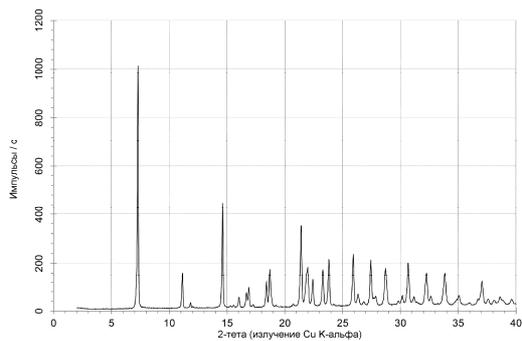
13. Применение моногидрохлоридной соли по п.9 или 10 или фармацевтического препарата по п.11 для лечения и/или предотвращения рака.



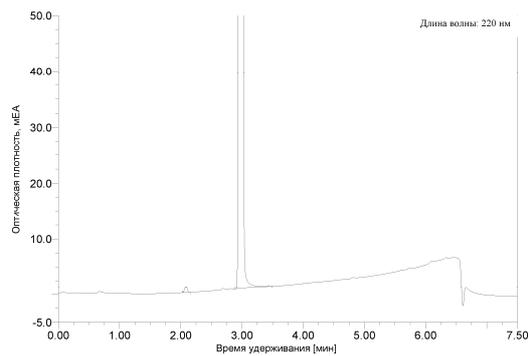
Фиг. 1



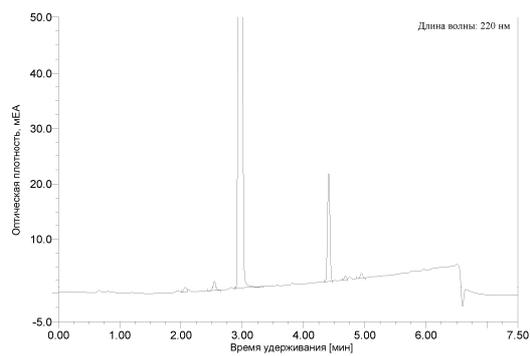
Фиг. 2



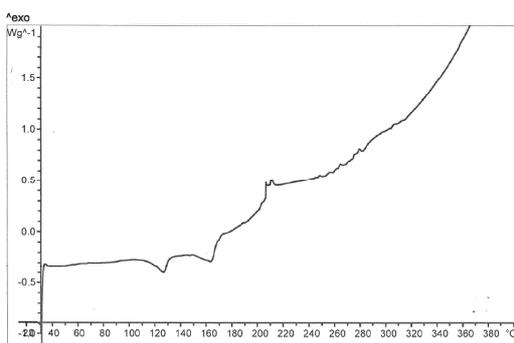
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

