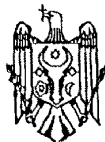




MD/EP 3645518 T2 2021.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3645518 (13) T2

(51) Int. Cl: C07D 295/205 (2006.01.01)
C07D 213/75 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2020 0486 (22) Data de depozit: 2018.06.29 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 18743314.9, 2018.06.29 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3645518, 2020.05.06 (31) Numărul cererii prioritare: 201762527174 P; 201862664363 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2017.06.30; 2018.04.30 (33) Țara cererii prioritare: US; US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 11/2021, 2021.11.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 20/2021, 2021.05.19 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 05/2020, 2020.05.31
(71) Solicitant: AMGEN INC., US (72) Inventatori: CAILLE Sebastien, US; QUASDORF Kyle, US; ROOSEN Philipp, US; SHI Xianqing, US; COSBIE Andrew, US; WANG Fang, US; WU Zufan, US; NEERGUNDA Archana, US; QUAN Bin Peter, US; GUAN Lianxiu, US (73) Titular: AMGEN INC., US (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Sintează de mercabil omecamtiv

(57) Rezumat:

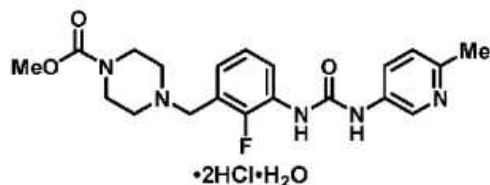
1

Este furnizată aici o sinteză pentru mecarbیل omecamtiv diclorhidrat hidrat și diferiți intermediari.

Revendicări: 14

Figuri: 3

2

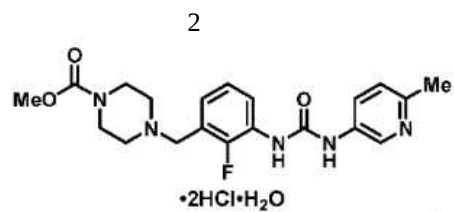


(54) Synthesis of omecamtiv mecarbil**(57) Abstract:**

1
Provided herein is a synthesis for omecamtiv mecarbil dihydrochloride hydrate and various intermediates. (I)

Claims: 14

Fig.: 3



Descriere:

(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

DOMENIU

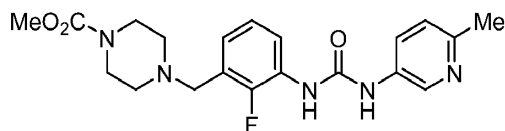
Sunt divulgate metode de preparare a mercabilului omecamtiv. Sunt furnizate metode de preparare a noi intermediari de mercabil omecamtiv, și metode sintetice intermediare.

FUNDAL

Sarcomerul cardiac este unitatea de bază a contracției musculare în inimă. Sarcomerul cardiac este o structură citoscheletală de ordin superior compusă din miozina mușchiului cardiac, actină și un set de proteine reglatoare. Descoperirea și dezvoltarea activatorilor micromoleculari ai miozinei mușchiului cardiac ar conduce la tratamente promițătoare pentru insuficiența cardiacă acută și cronică și cardiomiopatia dilatată (DCM) și afecțiunile asociate cu disfuncția sistolică ventriculară stângă și/sau dreaptă sau rezerva sistolică. Miozina mușchiului cardiac este proteina motoare citoscheletală din celula mușchiului cardiac. Este direct responsabilă pentru transformarea energiei chimice în forță mecanică, conducând la contracția mușchiului cardiac.

Agenții inotropici pozitivi curenți, cum ar fi agonistii receptorului beta-adrenergic sau inhibitorii activității de fosfodiesterază, cresc concentrația de calciu intracelular, crescând prin urmare contractilitatea sarcomerului cardiac. Totuși, creșterea nivelurilor de calciu crește viteza de contracție a mușchiului cardiac și scurtează timpul de evacuare sistolică, care au fost legate de potențiale efecte secundare care periclitează viața. În schimb, activatorii de miozină ai mușchiului cardiac funcționează cu un mecanism care stimulează direct activitatea proteinei motoare a miozinei mușchiului cardiac, fără creșterea concentrației de calciu intracelular. Ei accelerează etapa de limitare a vitezei ciclului enzimatic al miozinei și o deplasează în favoarea stării de producere a forței. Mai degrabă decât să crească viteza contracției cardiace, acest mecanism, lungeste în schimb timpul de evacuare sistolică, ceea ce conduce la contractilitatea crescută a mușchiului cardiac și la ieșirea cardiacă într-o potențială manieră mai eficientă de oxigen.

Brevetul S.U.A. nr. 7.507.735 divulgă un gen de compuși, incluzând mecarbیل omecamtiv (AMG 423, CK-1827452), având structura:



Mercabilul omecamtiv este un prim activator direct din clasa de miozină cardiacă, proteina motoare care cauzează contracția cardiacă. El este evaluat ca potențial tratament al insuficienței cardiace în formulări atât intravenoase cât și orale cu scopul de a stabili un nou continuu de îngrijire al pacienților atât în spital cât și ambulatoriu.

Există o necesitate continuă pentru un procedeu comercial de fabricare a mecarbیلului omecamtiv care adresează probleme specifice producției de API, incluzând cerințele și aprobarea organismului de reglementare (de exemplu, FDA și EMA din SUA) a procedurii de fabricare de bunuri (GMP).

REZUMAT

Este furnizată aici sarea de piperazină metil carboxilat (PMEC) fosfat hidrat. PMEC este referită alternativ ca metil piperazin-1-carboxilat.

În plus, sunt furnizate aici procedee de sintetizare a sării PMEC fosfat hidrat cuprinzând a) amestecarea piperazinei și cloroforminatului de metil pentru a forma PMEC; (b) amestecarea PMEC și 0,5 echivalenți molari de acid fosforic într-o soluție apoasă pentru a forma PMEC fosfat hidrat; și (c) filtrarea opțională a PMEC fosfat hidrat din amestecul din etapa (b). În unele cazuri, etapa (a) este efectuată într-o soluție apoasă care generează PMEC fosfat hidrat cu un raport PMEC la apă de aproximativ 2:1. În diferite cazuri, etapa (a) este efectuată la o temperatură de 20 până la 55°C timp de 1 până la 12 ore. În unele cazuri, PMEC format în etapa (a) este izolat ca soluție în clorură de metilen, dicloroetan, 2-metiltetrahidrofuran, sau amestec al acestora. Mai specific, izolarea poate fi efectuată prin (i) spălarea PMEC rezultat din etapa (a) cu un solvent organic; (ii) modificarea pH-ului la 8 până la 14 prin adăugarea unei baze pentru a forma o soluție bazică apoasă; și (iii) extragerea PMEC din soluția bazică apoasă din etapa (ii) cu clorură de metilen, dicloroetan, 2-metil tetrahidrofuran, sau un amestec al acestora.

Sunt de asemenea furnizate aici procedee de sintetizare a metil 4-(2-fluoro-3-nitrobenzil)piperazin-1-carboxilatului (PIP) cuprinzând (a) amestecarea de 2-fluoro-3-nitrotoluen, bromat de sodiu, și bisulfid de sodiu în izopropilacetat și apă pentru a forma 1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenzen (FNB); (b) spălarea opțională a FNB cu tiosulfat apos de sodiu, cu clorură apoasă de sodiu,

sau cu ambele; și (c) amestecarea FNB, o bază trialchilamină, și piperazină metil carboxilat („PMEC”) fosfat hidrat, pentru a forma PIPN. În unele cazuri, FNB este spălat cu tiosulfat apos de sodiu, și clorură apoasă de sodiu. Alternativ, PIPN poate fi preparat prin (a) amestecarea de 2-fluoro-3-nitrotoluen, peroxid de benzoil, N-bromosuccinimidă și acid acetic la o temperatură de 70 până la 95°C pentru a forma 1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenzen (FNB); (b) extragerea opțională a FNB cu toluen, spălarea FNB cu o soluție bazică apoasă, sau ambele; (c) amestecarea FNB, o bază trialchilamină, și piperazină metil carboxilat („PMEC”) fosfat hidrat, pentru a forma PIPN. În unele cazuri, FNB este extras cu toluen și spălat cu hidroxid apos de sodiu. În oricare din procedurile pentru prepararea PIPN, PIPN poate fi format ca sare clorhidrat. În oricare din procedurile pentru prepararea PIPN, PMEC fosfat hidrat, poate fi preparat cum s-a divulgat aici. În oricare din procedurile pentru prepararea PIPN, baza trialchilamină cuprinde diizopropiletilamină sau trietilamină. În oricare din procedurile pentru prepararea PIPN, înainte de amestecarea de FNB, bază trialchilamină, și PMEC, procedura poate cuprinde suplimentar adăugarea de dietilfosfit și o trialchilamină, și amestecarea amestecului rezultat la o temperatură de la 30 până la 65°C.

În plus, sunt divulgate în acest document procedee pentru sintetizarea carbamat de fenil (6-metilpiridin-3-il) (PCAR) cuprinzând amestecarea de 5-amino-2-metilpiridină (APYR) și cloroformiat de fenil în acetonitril pentru a forma PCAR, în care amestecarea este efectuată în absența N-metil pirolidinonei (NMP). În unele cazuri, amestecarea este efectuată la o temperatură de la 15 până la 30°C timp de 1 până la 15 ore. În diferite cazuri, PCAR este format ca sare clorhidrat. În unele cazuri, procedeul poate cuprinde suplimentar prepararea APYR printr-un procedeu cuprinzând: (i) hidrogenarea 2-metil-5-nitropiridinei (NPYR) în prezența unui catalizator de paladiu pentru a forma APYR brut; și (ii) cristalizarea APYR din APYR brut în acetat de izopropil și heptan. În diferite cazuri, procedeul poate cuprinde suplimentar, înainte de etapa (i), spălarea NPYR în acetat de izopropil cu hidroxid de sodiu apos, urmat de amestecarea NPYR spălat în acetat de izopropil cu cărbune. În unele cazuri, procedeul poate cuprinde suplimentar, înainte de amestecarea APYR și fenil cloroformiatului, purificarea APYR printr-un procedeu cuprinzând: (i) spălarea unei soluții de acetat de izopropil de APYR brut, în care APYR brut cuprinde până la 10% g clorhidrat de APYR, cu hidroxid de sodiu apos, și amestecarea APYR spălat cu cărbune pentru a forma, după filtrare, o soluție de APYR; și (ii) cristalizarea APYR din soluția de APYR din etapa (i) din acetat de izopropil și heptan. În diferite cazuri, procedeul poate cuprinde suplimentar cristalizarea PCAR.

Sunt de asemenea divulgate în acest document procedee pentru sintetizarea de metil 4-(3-amino-2-fluorobenzil)piperazin-1-carboxilat (PIPA) cuprinzând (a) amestecarea de metil 4-(2-fluoro-3-nitrobenzil)piperazin-1-carboxilat (PIPN), o soluție apoasă a unei baze anorganice, și toluen pentru a forma o soluție PIPN de bază liberă; (b) hidrogenarea soluției PIPN de bază liberă în prezența unui catalizator de paladiu într-un amestec de solvenți de toluen și alcool pentru a forma PIPA brut, în care alcoolul cuprinde etanol sau izopropanol; și (c) cristalizarea PIPA din PIPA brut în heptan și toluen. În diferite cazuri, baza anorganică cuprinde hidroxid de sodiu.

În plus, sunt divulgate în acest document procedee pentru prepararea de mecarbil omecamtiv diclorhidrat hidrat cuprinzând (a) amestecarea de metil 4-(3-amino-2-fluorobenzil)piperazin-1-carboxilat (PIPA), carbamat de fenil (6-metilpiridin-3-il) (PCAR), și o trialchilamină în acetonitril și tetrahidrofuran pentru a forma o soluție de mecarbil omecamtiv brut; (b) izolarea bazei libere de mecarbil omecamtiv din soluția de mecarbil omecamtiv brut; și (c) amestecarea bazei libere de mecarbil omecamtiv izolate cu 2 până la 3 echivalenți molari de acid clorhidric în izopropanol și apă pentru a forma mecarbil omecamtiv diclorhidrat hidrat. În diferite cazuri, trialchilamina cuprinde diizopropiletilamină sau trietilamină. În unele cazuri, izolarea din etapa (b) cuprinde cristalizarea bazei libere de mecarbil omecamtiv prin adăugare de apă la soluția de mecarbil omecamtiv brut din etapa (a) și filtrarea bazei libere de mecarbil omecamtiv cristalizat. În diferite cazuri, procedeul poate cuprinde suplimentar cristalizarea mecarbilului omecamtiv diclorhidrat hidrat din izopropanol și apă. În unele cazuri, PCAR este preparat utilizând un procedeu cum s-a divulgat aici.

Sunt de asemenea divulgate în acest document procedee pentru prepararea de mecarbil omecamtiv diclorhidrat hidrat cuprinzând (a) amestecarea de metil 4-(3-amino-2-fluorobenzil)piperazin-1-carboxilat (PIPA), trifosgen, și o trialchilamină în acetonitril și tetrahidrofuran pentru a forma PIPA izocianat; (b) amestecarea de PIPA izocianat și 5-amino-2-metilpiridină (APYR) pentru a forma baza liberă de mecarbil omecamtiv; (c) amestecarea bazei libere de mecarbil omecamtiv cu 2 până la 3 echivalenți molari de acid clorhidric în izopropanol și apă pentru a forma mecarbil omecamtiv diclorhidrat hidrat. În unele cazuri, etapa (a) este efectuată prin fabricare continuă cuprinzând amestecarea unei prime soluții cuprinzând PIPA și trialchilamină în acetonitril și a unei a doua soluții cuprinzând trifosgen în tetrahidrofuran utilizând un cip micromixer și o buclă de reacție pentru a forma PIPA izocianat. În diferite cazuri, etapa (b) este efectuată prin fabricarea continuă cuprinzând amestecarea unei soluții cuprinzând PIPA izocianat și a unei soluții cuprinzând APYR utilizând un Y-mixer și o buclă de

reacție. În unele cazuri, APYR este preparat printr-un procedeu cum s-a divulgat aici. În unele cazuri, PIPA este preparat printr-un procedeu cum s-a divulgat aici.

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

- 5 Figura 1 prezintă un grafic izotermic al sorbției dinamice de vapori (DVS) pentru trei forme de sare de metil piperazin-1-carboxilat (PMEC) - o formă de sare de fosfat hidrat, o formă de sare de hemi-sulfat, și o formă de sare acetat. Debutul creșterii greutateii DVS pentru fiecare sare a fost măsurat cum s-a notat - 35% umiditate relativă (RH) pentru hemi-sulfat; 50% RH pentru acetat; și 65% RH pentru fosfat hidrat. Fosfatul hidrat este denumit fosfat sau hemi-fosfat și hemi-sulfatul este denumit sulfat sau hemi-sulfat în
- 10 figură.

Figura 2 prezintă un spectru de calorimetrie cu scanare diferențială al PMEC fosfat hidrat.

Figura 3 prezintă un model de difracție cu raze X pe pulbere pentru PMEC fosfat hidrat (pătrat) și suspensia PMEC (cerc).

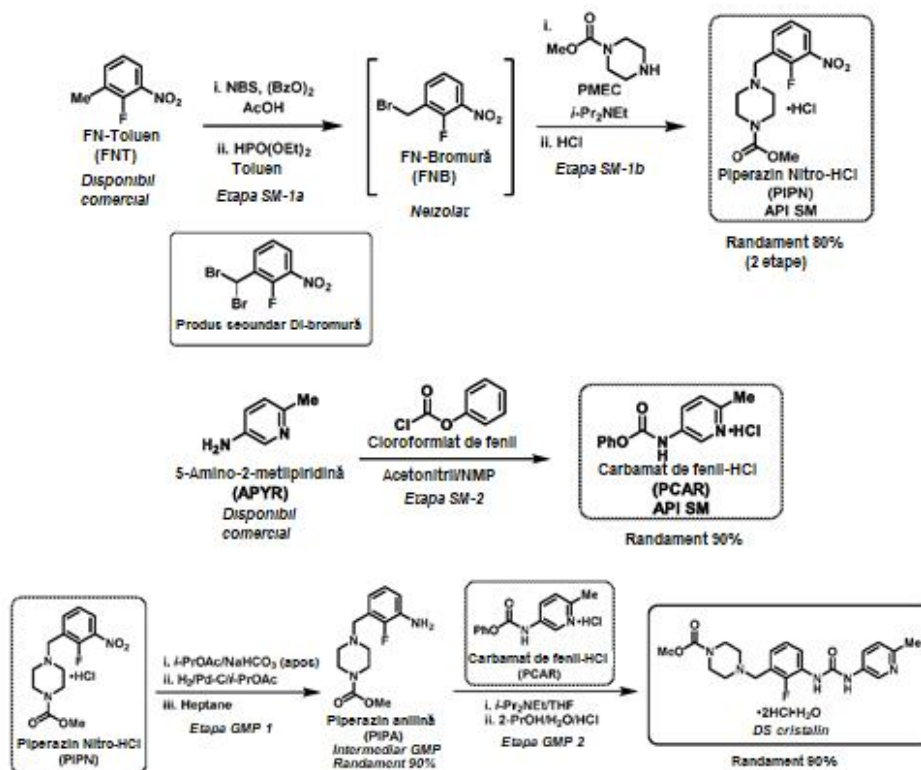
DESCRIERE DETALIATĂ

- 15 Invenția este definită prin revendicările anexate. Mecarbilul omecamtiv diclorhidrat hidrat este utilizat într-o formulare orală ca tratament al insuficienței cardiace. Afecțiunile specifice includ, dar nu se limitează la, insuficiență cardiacă congestivă acută (sau decompensată), și insuficiență cardiacă congestivă cronică; în special bolile asociate cu disfuncția sistolică a inimii.

- 20 Un procedeu anterior de fabricare a mecarbilului omecamtiv diclorhidrat hidrat este divulgat în WO 2014/152270. Secvența de fabricare a GMP divulgată aici diferă de secvența sintetică anterioară printr-un număr de căi. Secvența GMP este prelungită de la două la șase etape. Această secvență GMP mai lungă furnizează secvențe de producție alternative, incluzând evitarea solvenților în timpul producției care sunt dificil de îndepărtat (de exemplu, N-metilpirolidonă, NMP), evitând utilizarea unei cristalizări evaporative, și a intermediarilor de izolare pentru a evita modificările de solvenți provocatoare.

- 25 Procedul anterior de fabricare a mecarbilului omecamtiv diclorhidrat hidrat este reprezentat în Schema 1, și este discutat în detaliu în WO 2014/152270. Acel procedeu implică prepararea non-GMP de materii prime API reglatoare, piperazină nitro-HCl (PIPn) și carbamat de fenil-HCl (PCAR) din materii prime disponibile comercial FN-Toluen (FNT) și 5-Amino-2-metilpiridină (APYR), respectiv. Intermediarul GMP izolat piperazin anilină (PIPA) este preparat din PIPn prin hidrogenare și cuplat
- 30 ulterior cu PCAR pentru a genera mecarbil omecamtiv. Sarea diclorhidrat hidrat de mecarbil omecamtiv este fabricată din baza liberă corespunzătoare printr-un procedeu telescopat (adică, baza liberă de mecarbil omecamtiv nu este izolată) și izolată ca diclorhidrat hidrat prin filtrare după măcinare umedă. Toate materiile prime API sunt notate în dreptunghiuri.

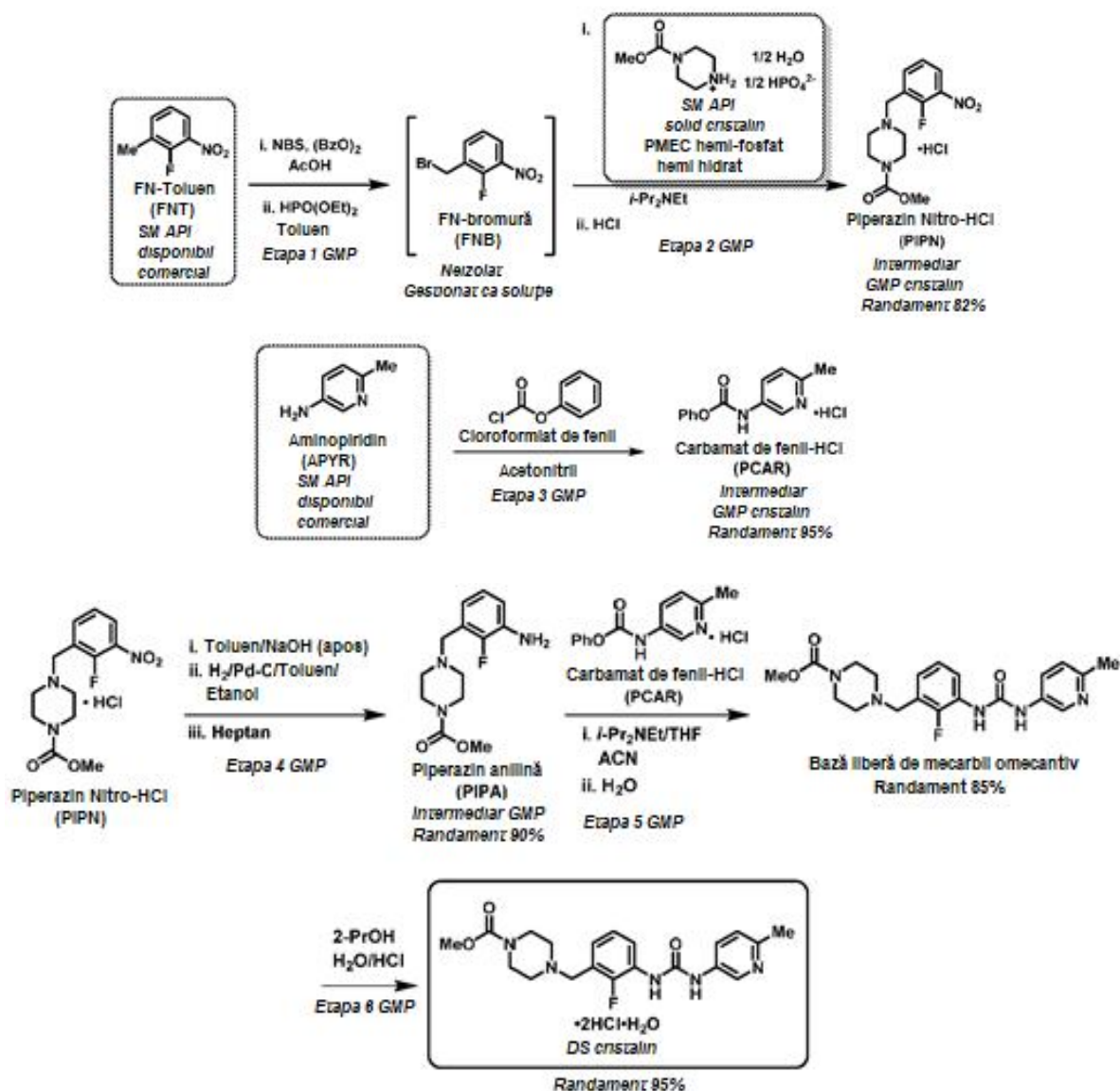
Schema 1:



Pentru sinteza divulgată aici, materiile prime API au fost mutate în amonte în secvență pentru a se potrivea cerințelor de selecție și justificare a materiilor prime API de către diferite organisme de reglementare, de exemplu, EMA și FDA. Ca atare, procedeul divulgat aici cuprinde șase etape, în comparație cu secvența în două etape divulgată în WO 2014/152270. Această secvență GMP prelungită furnizează câteva avantaje față de secvența mai scurtă. Metil piperazin-1-carboxilat (PMEC) fosfat este utilizat în loc de baza liberă a PMEC în formarea intermediarului piperazină nitro-HCl (PIPN). Baza liberă a PMEC este un ulei care conține diferite niveluri de piperazină, care conduc la formarea de impurități (de exemplu, BISN în produsul PIPN, vezi Schema 3). În schimb, PMEC fosfat este o sare cristalină stabilă care are niveluri scăzute și constante de piperazină. Prin urmare, utilizarea de PMEC hemi-fosfat în loc de baza liberă a PMEC scade semnificativ formarea de impurități. Procedeul divulgat aici, permite de asemenea întreruperea de N-metilpirolidinonă (NMP) când se prepară PCAR, un avantaj considerând că NMP este dificil de îndepărtat și a aparut în listele de protocol REACH din UE (o listă de siguranță a materialelor chimice). În plus, procedeul divulgat aici alterează solventul în care este efectuată hidrogenarea PIPN pentru a genera PIPA, deoarece utilizarea acetatului de izopropil în procedeul anterior a implicat o operație de cristalizare evaporativă, care a condus adesea la ancrasarea materialului și la rezultate inconsistente. Procedeul divulgat aici înlocuiește o modificare de solvent provocatoare, luând în considerare solubilitatea foarte scăzută a bazei libere de mercabil omecamtiv în izopropanol (-12 mg/mL) la 20°C și formarea unei suspensii neagitabile în timpul modificării solventului din tetrahidrofuran (THF) în izopropanol.

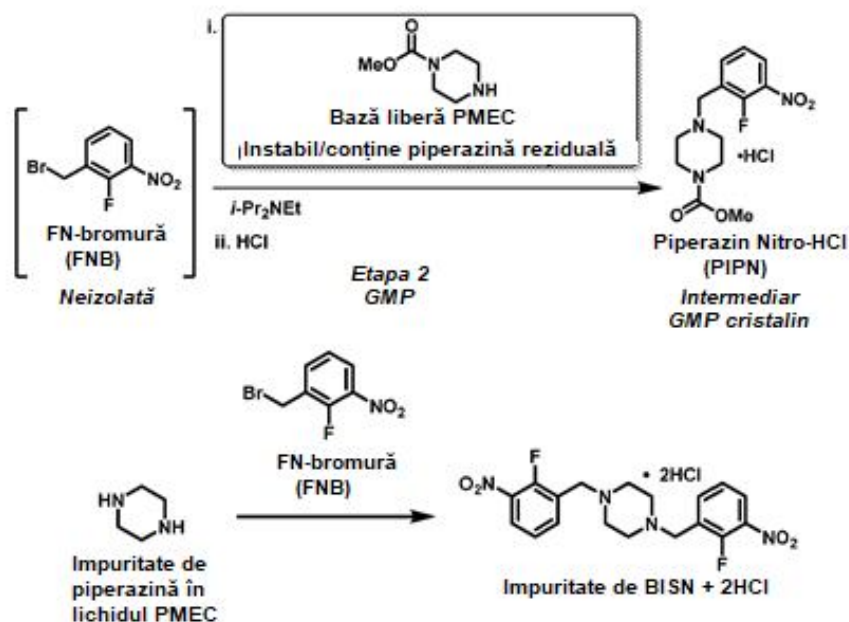
Noul procedeu comercial divulgat aici pentru a prepara mercabil omecamtiv diclorhidrat hidrat este prezentat în Schema 2. El implică șase etape GMP. Materiile prime API denumite comercial sunt 2-fluoro-3-nitro-toluen (FNT), 5-amino-2-metilpiridină (APYR), și PMEC fosfat hidrat.

Schema 2



- 5 FN-Toluen este o materie primă care este fabricată din toluen utilizând o secvență sintetică scurtă. Distilarea fracționată a amestecului de izomeri generați dă regioizomerul dorit 2-fluoro-3-nitro-toluen de puritate acceptabilă, nu mai mare de 0,5% din aria GC a oricăror alți izomeri. 2-Fluoro-3-nitro-toluenul (FNT) fabricat utilizând acest procedeu are calitate reproductibilă și poate fi denumit ca materie primă API comercială.
- 10 **Fabricarea PIPN:** PMECC fosfat, de exemplu, PMECC fosfat hidrat, este o materie primă API preparată într-o singură etapă din piperazină. Procedul anterior pentru prepararea PIPN a utilizat baza liberă PMECC ca materie primă, care poate fi cumpărată, dar este un ulei care conține diferite cantități de piperazină. După depozitarea la 25°C, nivelurile de piperazină până la 18% din aria LC au fost observate în baza liberă a PMECC. Cum s-a ilustrat în Schema 3, piperazina reziduală conduce la formarea de impurități BISN în PIPN produs.
- 15

Schema 3

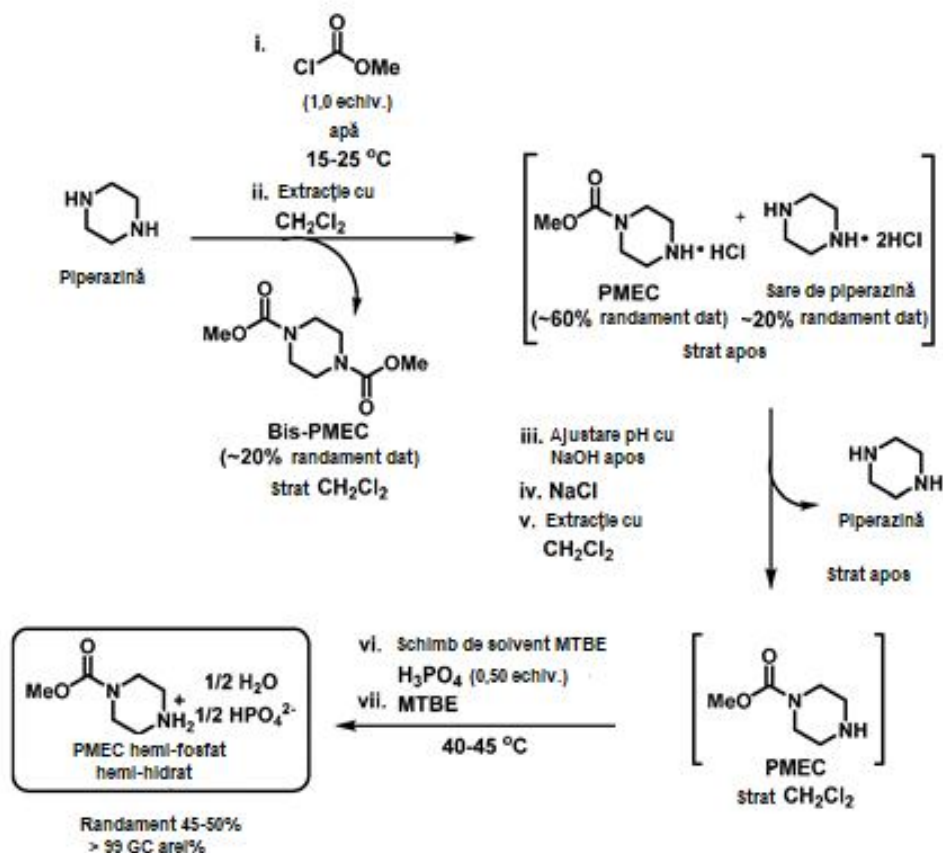


O sare cristalină stabilă de PMEC având niveluri scăzute și constante de piperazină a fost gândită ca materie primă API comercială. Multiple săruri au fost astfel analizate pentru a identifica un candidat adecvat. PMEC fosfat, de exemplu, PMEC fosfat hidrat, a fost găsită ca fiind mai puțin higroscopică decât sarea sulfat și acetat corespunzătoare, cum s-a reprezentat în Figura 1. Poate fi depozitată în pungi de aluminiu etanșate la aer pentru a evita contactul cu umezeala.

Ca beneficiu, PMEC fosfat, de exemplu, PMEC fosfat hidrat, poate fi adăugată direct la un amestec de reacție pentru a prepara PIPN. În schimb, PMEC acetat trebuie să fie convertită la baza liberă PMEC înainte de adăugarea la amestecul de reacție considerând formarea unui produs secundar din FN-Bromură (FNB) și anionul acetat. PMEC fosfat, de exemplu, PMEC fosfat hidrat, conține niveluri scăzute de piperazină (<0,4% din aria GC) care nu cresc după depozitare. PMEC fosfat, de exemplu, PMEC fosfat hidrat, a fost utilizat cu succes pentru fabricarea de PIPN. Lotul de PIPN astfel fabricat (5 kg) a conținut mai puțin de 0,1% din aria LC de BISN rezidual.

A fost dezvoltat un procedeu de fabricare a PMEC fosfat hidrat care implică tratamentul piperazinei cu cloroformat de metil urmat de extragerea de PMEC ca bază liberă în stratul organic după neutralizare cu hidroxid de sodiu apos, așa cum se arată în Schema 4. Ulterior schimbului de solvent din diclorometan în t-butilmetil eter, sarea țintă este cristalizată prin adăugarea de acid fosforic și filtrare. PMEC fosfat hidrat este izolat în randament 45-50% din piperazină și >99% din aria GC. S-a observat că nivelurile de piperazină din mostrele de PMEC fosfat hidrat au fost <0,4% din aria GC. Spectrul DSC și tiparul XRPD pentru PMEC fosfat hidrat sunt prezentate în Figurile 2 și respectiv 3. PMEC fosfat are o stoichiometrie de aproximativ 2:1 de PMEC:fosfat și este astfel referit aici interschimbabil cu PMEC fosfat, sau PMEC hemi-fosfat, sarea de PMEC fosfat. Un hidrat de PMEC fosfat poate fi format cum s-a detaliat aici, și un astfel de hidrat are o stoichiometrie de aproximativ 2:1:1 PMEC:fosfat:apă, și este referit interschimbabil cu PMEC fosfat hidrat, PMEC hemi-fosfat hemi-hidrat, sau PMEC fosfat hidrat. Se înțelege că raportul de PMEC, fosfat, și apă în PMEC fosfat hidrat poate diferi puțin de raportul stoichiometric 2:1:1 notat mai sus, de exemplu, la un raport de 6:4:3 sau altele asemenea. Analiza elementală și/sau analiza structurală cu raze X a monocristalului pot fi efectuate pe materialul preparat prin procedeele divulgate aici. Raportul de PMEC, fosfat, și apă în sarea izolată este consistent și determinarea raportului exact de PMEC:fosfat:apă nu impactează negativ adecvabilitatea sării de PMEC fosfat hidrat de aici pentru utilizarea intenționată ca materie primă în prepararea de mecarbil omecamtiv diclorhidrat hidrat.

Schema 4



Metoda sintetică generală pentru prepararea de PMEC fosfat hidrat cuprinde amestecarea piperazinei și cloroformiatului de metil pentru a forma PMEC, adăugarea de 0,5 echivalenți molari de acid fosforic într-o soluție apoasă pentru a forma fosfatul hidrat și opțional filtrarea sării. Reacția dintre piperazină și cloroformiatul de metil poate fi efectuată la o temperatură de la 20 până la 55°C timp de 1 până la 12 ore.

Metodele de extracție specifice și procedurile de prelucrare post-reacție sunt prezentate în Schema 4 pentru a purifica PMEC fosfatul. Totuși, pot fi utilizate și alte proceduri de prelucrare. PMEC poate fi purificat din bis-PMEC format în amestecul de reacție de piperazină și metilcloroformiat prin extragere cu un solvent organic cum ar fi clorură de metilen, dicloroetan, sau 2-metiltetrahidrofuran, sau un amestec al acestora. În unele realizări, solventul organic cuprinde clorură de metilen. Nedoritul bis-PMEC este separat în stratul de solvent organic și PMEC dorit rămâne în stratul apos. PMEC poate fi purificat suplimentar. De exemplu, PMEC în soluția apoasă poate fi ajustat la un pH bazic (de exemplu, 8 până la 14) prin adăugarea unei soluții bazice apoase și extras cu un solvent organic, cum ar fi clorură de metilen, dicloroetan, sau 2-metiltetrahidrofuran sau un amestec al acestora, unde PMEC este în solventul organic. În unele cazuri, solventul organic cuprinde clorură de metilen. PMEC din solventul organic poate suferi o schimbare de solvent din extragerea solventului organic la metil t-butil eter (MTBE) și reacționează cu acid fosforic pentru a forma sarea fosfat.

În unele realizări specifice, piperazina este suspendată în 4,0 volum (V) de apă la $20 \pm 5^\circ\text{C}$. S-a adăugat cloroformiat de metil (1 echiv.) peste ≥ 1 oră menținând temperatura lotului $\leq 20^\circ\text{C}$. Reacția este agitată la $20 \pm 5^\circ\text{C}$ timp de ≥ 1 oră. Sunt efectuate una sau mai multe extracții de clorură de metilen, cu stratul de clorură de metilen fiind eliminat de fiecare dată. Stratul apos este tratat cu o soluție apoasă 10 M de NaOH (0,8 echiv.) pentru a ajusta pH-ul între 9,5 și 10,3. Se adaugă NaCl (1,47 echiv.) la stratul apos și sunt efectuate spălări cu clorură de metilen (2 x 4V). Straturile de clorură de metilen sunt combinate și distilate până la 2,5 V. Se adaugă metil butil eter (MTBE) (8 V sau 4,5 V) și soluția este concentrată până la 2,5 V. Se adaugă MTBE (3,5 sau 4,5 V) și se concentrează până la 2,5 V. Se adaugă din nou MTBE (3,5 V) și amestecul este filtrat lustruit. Soluția filtrată este încălzită la $45 \pm 5^\circ\text{C}$ (de exemplu, 40 până la 50°C) și se adaugă o soluție de 85% acid fosforic (0,5 echiv.) în MTBE (1,5 V sau 3,5 V) peste ≥ 3 ore în timp ce se menține o temperatură a lotului de $45 \pm 5^\circ\text{C}$ (de exemplu, 40 până la 50°C). Suspensia este răcită la $20 \pm 5^\circ\text{C}$ în 2 ore și agitată timp de 1 oră la $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Suspensia este filtrată, și turta rezultantă spălată cu MTBE (2 V) și uscată (de exemplu, utilizând azot și vid timp de ≥ 24

h). Randamentul PMEC fosfat hidrat este 48,5%, cu 100% din %arie LC, 64,6% g test, 4,2% g conținut de apă prin titrare Karl Fischer, 0,44% g MTBE rezidual, și 0,2% din %arie piperazină reziduală prin GC.

Procedură pentru fabricarea PIPN din FNT: FNT poate fi brominat pentru a forma FNB, care poate fi reacționat în schimb cu PMEC fosfat hidrat pentru a forma PIPN (vezi, de exemplu, partea superioară a Schemei 2). FNT poate fi brominat pentru a forma FNB prin reacție cu NBS și clorură de benzoil în acid acetic la o temperatură de 70-95°C. FNB poate fi opțional extras cu toluen și/sau spălat cu o soluție bazică apoasă pentru a îndepărta impuritățile. Alternativ, FNT poate fi brominat pentru a forma FNB prin reacție cu bromatul de sodiu și bisulfitul de sodiu în acetat de izopropil și apă. FNB format prin reacție cu bromatul de sodiu și bisulfitul de sodiu poate fi opțional spălat cu o soluție apoasă de tiosulfat de sodiu și/sau o soluție apoasă de clorură de sodiu pentru a îndepărta impuritățile. FNB, indiferent de cum este format din FNT, poate fi tratat opțional cu dietilfosfit și o trietilamină (de exemplu, trietilamină sau diizopropiletilamină) la o temperatură de 30 până la 65°C pentru a reduce impuritățile di-brominate nedorite. FNB, indiferent de cum este format din FNT, poate fi amestecat cu o bază trietilamină (de exemplu, trietilamină sau diizopropiletilamină) și PMEC fosfat hidrat pentru a forma PIPN. PIPN poate fi convertit mai departe în formă de sare clorhidrat prin amestecarea cu acid clorhidric, și poate fi în plus izolat.

În unele realizări specifice, 2-fluoro-3-nitrotoluenul (3,0 kg, 1 echiv) este încărcat într-un reactor urmat de peroxid de benzoil (0,03 echiv), și N-bromosuccinimidă (0,56 echiv). Acidul acetic (3 V) este încărcat în reactor și lotul este încălzit la 83°C. După 1,5 ore, o suspensie de NBS (0,56 echiv) în acid acetic (1 V) este încărcată în reactor. După 1,5 ore suplimentare, o a doua suspensie de NBS (0,56 echiv) în acid acetic (1 V) este încărcată în reactor. După 5 ore suplimentare, o soluție de H₃PO₃ (0,1 echiv) în acid acetic (0,1 V) este încărcată în reactor și lotul este agitat timp de 30 minute apoi răcit la 20°C. Se încarcă apă (5,5 V) și toluen (8 V) în reactor și lotul este agitat viguros timp de 30 minute. Agitarea este apoi oprită și straturile sunt lăsate să se separe. Stratul apos inferior este eliminat. Se încarcă o soluție de NaOH (1,7 echiv) în apă (7 V) în reactor în timp ce se menține o temperatură a lotului sub 30°C. Lotul este agitat viguros timp de 30 minute. Agitarea este oprită și straturile sunt lăsate să se separe. Lotul este filtrat într-un reactor curat și straturile sunt lăsate să se separe. Stratul apos inferior este eliminat. Se încarcă N,N-diizopropiletilamină (0,53 echiv) în reactor urmată de metanol (0,23 V) și lotul este încălzit la 40°C. Se încarcă o soluție de dietilfosfit (0,46 echiv) în metanol (0,23 V) în reactor și lotul este agitat timp de 3 ore. Lotul este răcit la 20°C. La o soluție de 1 echiv. 2-fluoro-3-nitrofenilmetilbromură în toluen (9V), preparată prin brominarea radicalului de 2-fluoro-3-nitrotoluen, se adaugă 2,3 echiv. diizopropiletilamină la 20°C. La soluția agitată se adaugă o soluție de 1,05 echiv. PMEC fosfat hidrat în metanol (2,6V) în picătură. După agitare timp de ≥ 3 ore, (5V) se adaugă apă și straturile sunt separate. Faza organică este spălată de două ori cu NH₄Cl apoasă saturată (5V) apoi o dată cu NaHCO₃ apoasă saturată (5V). După filtrarea lustruită, stratul de toluen este diluat cu izopropanol (9,7V) și apă (0,5V). Soluția este încălzită la 55°C și s-a adăugat HCl concentrat (0,15V) în 30 minute. Soluția este înșămânțată cu PIPN-HCl (3 mol%) și menținută la 55°C timp de 15 minute. Se adaugă HCL concentrat suplimentar (0,62V) în decursul a 4 ore. Soluția este menținută la 55°C timp de 15 minute și răcită la 20°C în ≥ 1 oră. Soluția este agitată timp de 30 minute și filtrată. Cristalele sunt spălate de două ori cu IPA (5,6V). Turta este uscată sub vid și azot pentru a da PIPN-HCl (randament 82%, 98,6 g%, 99,6 LCAP).

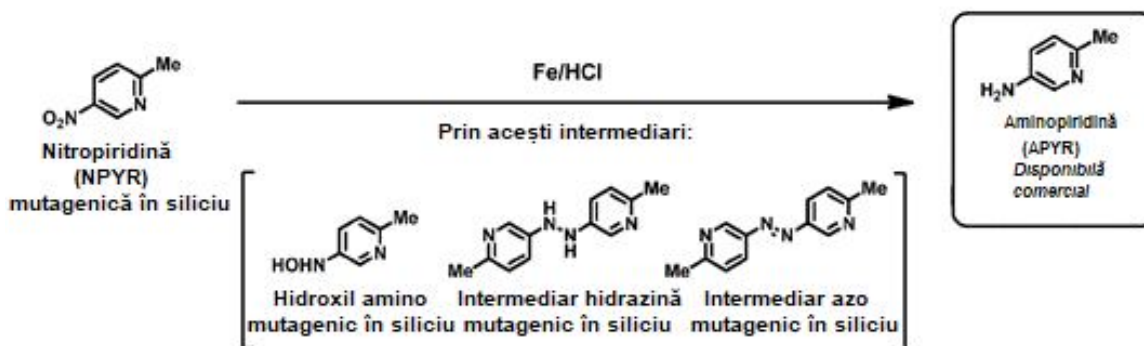
În alte realizări specifice, 2-fluoro-3-nitrotoluen (3,0 kg, 1 echiv) este încărcat într-un reactor urmat de peroxid de benzoil (0,03 echiv) și N-bromosuccinimidă (NBS, 0,1 echiv). Se încarcă acid acetic (2 V) în reactor și amestecul este încălzit la 83°C. Amestecul de reacție este agitat timp de 1,5 ore și se adaugă o suspensie de NBS (0,4 echiv) în acid acetic (0,9 V). Amestecul de reacție este agitat timp de 1,5 ore și se adaugă o a doua suspensie de NBS (0,4 echiv) în acid acetic (0,9 V). Amestecul de reacție este agitat timp de 1,5 ore și se adaugă o a doua suspensie de NBS (0,8 echiv) în acid acetic (1,6 V). Se adaugă acid acetic (1,0 echiv) și amestecul de reacție este agitat timp de 1,5 ore și o soluție de acid fosforic (H₃PO₃, 0,1 echiv) în acid acetic (0,1 V) este încărcată în reactor. Amestecul este agitat timp de 60 minute și răcit la 20°C. Se adaugă apă (5,5 V) și toluen (8 V) în vas și amestecul bifazic este agitat viguros timp de 30 minute. Agitare este oprită și straturile sunt lăsate să se separe. Stratul apos este eliminat. Se încarcă o soluție de hidroxid de sodiu (1,7 echiv) în apă (7 V) în timp ce se menține temperatura sub 30°C. Amestecul bifazic este agitat viguros timp de 30 minute. Agitarea este oprită și straturile sunt lăsate să se separe. Amestecul bifazic este filtrat și straturile sunt lăsate să se separe. Stratul apos este eliminat. Amestecul de reacție este transferat într-un vas curat separat, vasul original este clătit cu toluen (1,2 V), și volumul clătit se adaugă la amestecul de reacție. Se încarcă N,N-diizopropiletilamină (0,53 echiv) și metanol (0,23 V) la stratul organic și amestecul este încălzit la 40°C. O soluție de dietilfosfit (0,46 echiv) în metanol (0,23 V) este încărcată și amestecul de reacție este agitat timp de 3 ore. Amestecul este răcit la 20°C. La soluția de FNB în toluen, preparată prin brominarea radicalului de 2-fluoro-3-nitrotoluen (FNT), se adaugă diizopropiletilamină (2,3 echiv.) și toluen (1 V). Soluția de FNB se adaugă la o soluție de metanol (1,8 V) și PMEC fosfat hidrat (1,05 echiv). Vasul original care a conținut soluția de FNB este clătit cu metanol (0,8 V), și volumul clătit se adaugă la amestecul de reacție.

Amestecul de reacție este agitat timp de 4 ore la 25 °C și se adaugă apă (5 V) în timp ce se menține temperatura lotului sub 30°C. Amestecul bifazic este agitat timp de 30 minute și straturile sunt separate. Faza organică este spălată de două ori cu 3 M clorură apoasă de amoniu (5 V), și o dată cu 1 M bicarbonat apos de sodiu (5 V). Amestecul de reacție este transferat la un vas curat separat, vasul original este clătit cu toluen (1 V), și volumul clătit se adaugă la amestecul de reacție. După filtrarea lustruită, se adaugă izopropanol (9,7 V) și apă (0,6 V) la soluția organică. Soluția este încălzită la 55°C și se adaugă 32 g% acid clorhidric apos (0,25 echiv) în 30 minute. Soluția este agitată la 55°C timp de 15 minute și înșămânțată cu o suspensie de PIPN (sare clorhidrat, 0,045 echiv.) în izopropanol (0,2 V). Suspensia este agitată la 55°C timp de 30 minute. Se adaugă 32 g% acid clorhidric apos suplimentar (1,0 echiv) peste 4 ore. Suspensia este agitată la 55°C timp de 30 minute și răcită la 20°C în 2 ore. Suspensia este agitată timp de 30 minute și filtrată. Turta produsă este spălată de două ori cu izopropanol (5,6 V). Turta produsă este uscat pe filtru/uecător pentru a da PIPN cu randament de 82% cu 98,6 g% test și 99,6% din arie LC.

În unele realizări specifice, 2-fluoro-3-nitrotoluenul (5,1 grame) este dizolvat în acetat de izopropil (30 mL) și se adaugă o soluție de bromat de sodiu (14,9 grame) în apă (50 mL). Amestecul este răcit la 10°C. Se adaugă o soluție de bisulfat de sodiu (10,3 g) în apă (100 mL) peste 20 minute. Amestecul rezultat este încălzit la 80°C timp de 3 ore. Vasul de reacție are acces la lumina vizibilă. Conținuturile sunt răcite la 20°C și fazele separate. Faza organică este spălată secvențial cu 10% tiosulfat apos de sodiu și clorură de sodiu saturată apoasă. Se obține 1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenzen (FNB) într-un randament de test de 74% cu 11% randament de test al produsului dibromură.

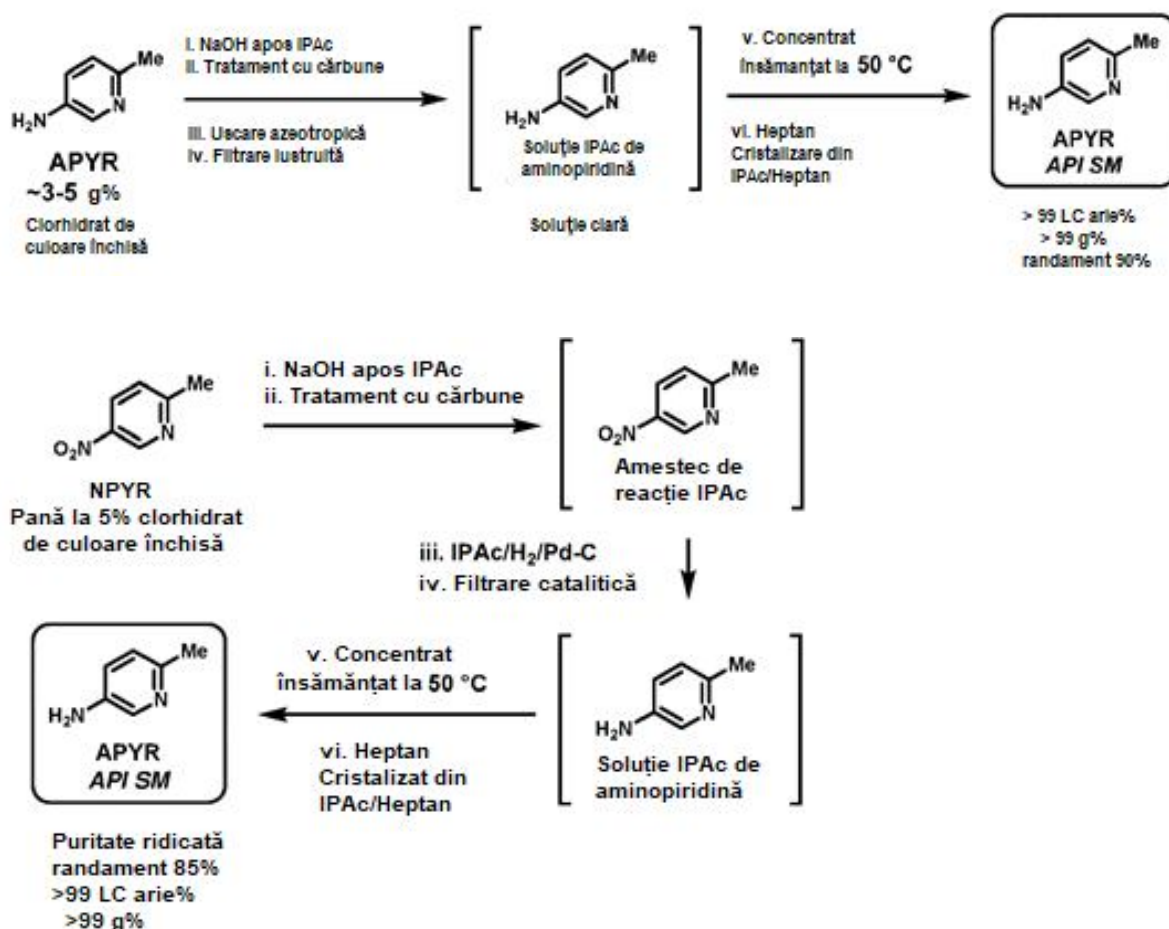
Fabricarea APYR: 5-Amino-2-metilpiridina (APYR) este disponibilă comercial ca materie primă, totuși ea conține diferite cantități de sare clorhidrat (3-5 g%) și este furnizată ca un material maro închis sau negru. În plus, poate conține multiple potențiale impurități genotoxice, cum s-a reprezentat în Schema 5. În consecință, pentru a utiliza APYR ca materie primă API comercială având puritate ridicată și consistentă, este dorit un protocol de purificare pentru APYR sau un procedeu sintetic de a prepara APYR.

Schema 5



Este divulgată o metodă de purificare a APYR prin spălarea unei soluții de acetat de izopropil de APYR având până la 10 g% de sare clorhidrat corespunzătoare cu hidroxid de sodiu apos și apoi amestecarea fazei organice cu cărbune. APYR poate fi cristalizat din acetat de izopropil și heptan, opțional după uscarea azeotropică a fazei organice și filtrarea lustruită. Procedeu de purificare al APYR este ilustrat în Schema 6. Purificarea APYR implică conversia sării clorhidrat de APYR în bază liberă APYR și îndepărtarea concurentă a materialului anorganic utilizând o spălare cu hidroxid de sodiu apos bazic a unei soluții de acetat de izopropil de APYR. După un tratament cu cărbune (de exemplu, amestecare cu cărbune și filtrarea suspensiei sau recircularea unei soluții de acetat de izopropil prin capsule de cărbune), soluția cuprinzând APYR este uscată azeotropic și filtrată lustruit. Soluția clară de acetat de izopropil este concentrată, și APYR este cristalizat prin adăugarea de heptan. APYR este izolat în >99% din arie LC și >99% g test.

Schema 6



5

În unele realizări specifice din divulgare, o soluție de 5-amino-2-metilpiridină (APYR) brută în acetat de izopropil (IPAc) (15 volume) este spălată cu o soluție apoasă 1N de NaOH (1,0 volum) și circulată prin capsule de cărbune până când este îndeplinită colorarea soluției (COS) din procedeul de control (COS ≤ 20). Soluția este uscată azeotropic prin concentrație până la aproximativ 6 volume și se adaugă acetat de izopropil (8 volume). Amestecul este filtrat lustruit într-un vas separat. Vasul original este clătit cu acetat de izopropil (1,0 volum), și volumul clătit se adaugă la amestecul de reacție. Soluția este concentrată, de exemplu, prin distilare sub presiune redusă și produsul este cristalizat din acetat de izopropil și heptan (1:4, 10 vol). În unele cazuri, soluția este concentrată până la 3 volume la 60°C și înșămăntată cu APYR purificat (1 mol%). Suspensia este agitată timp de 30 minute, răcită la 20°C peste 3 ore, și agitată timp de 1 oră. Se adaugă heptan (8 volume) în decursul a 3 ore pentru a finaliza cristalizarea materialului. Suspensia este agitată timp de 1 oră, filtrată, și turta produsă este spălată utilizând heptan (2 x 3 volume). APYR purificat este izolat prin filtrare, uscat, și s-a obținut un randament de 90% cu ≥99% din arie LC.

10

15

APYR din NPYR: În unele cazuri, APYR este sintetizat din NPYR, cum s-a evidențiat în Schema 6. NPYR este hidrogenat în prezența unui catalizator de paladiu pentru a forma APYR brut care poate fi cristalizat din acetat de izopropil și heptan. Hidrogenarea NPYR pentru a genera APYR brut este efectuată după o spălare apoasă basică și un tratament cu cărbune. Tratamentul cu cărbune cuprinde amestecarea cu cărbune și filtrarea suspensiei sau recircularea soluției de acetat de izopropil prin capsule de cărbune. Soluția APYR este uscată azeotropic și filtrată lustruit. APYR este cristalizat din acetat de izopropil și heptan. În unele cazuri, NPYR este purificat înainte de hidrogenare prin spălarea cu acetat de izopropil și hidroxid de sodiu apos și efectuarea unui tratament cu cărbune (amestecarea cu cărbune apoi filtrarea cărbunelui).

20

25

În unele realizări specifice din divulgare, o soluție de acetat de izopropil (15 V) de 2-metil-5-nitropiridină (NPYR) este spălată cu o soluție apoasă 1N de NaOH (2 V) și apă (2 V). Soluția este circulată opțional prin capsule de cărbune până când este îndeplinită colorarea soluției (COS) din procedeul de control (COS ≤ 20). NPYR este hidrogenat cu 4,5 bari de hidrogen, de exemplu, la 70psi/50-60°C (de exemplu, 55°C) în prezența a 5% Pd/C (pe carbon activat vandut de BASF Escat™ 1421, încărcare 1,5 g%) timp de aproximativ 1 oră. Amestecul de reacție este filtrat și uscat azeotropic prin

30

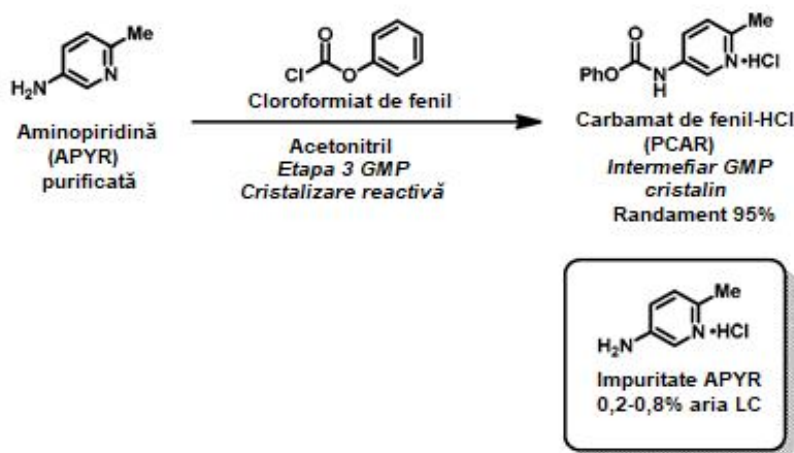
concentrație până la aproximativ 7 V, se adaugă 8 V de acetat de izopropil, și se filtrează lustruit. Soluția este concentrată până la 3 V sub presiune redusă la 60°C. Produsul este cristalizat din acetat de izopropil și heptan (1:4) opțional prin însămânțare cu APYR pur (1 mol%) și/sau opțional prin răcirea la 20°C. Produsul este opțional filtrat și spălat utilizând heptan (2 x 3 V). APYR este izolat cu randament de 75% cu $\geq 99\%$ din aria LC.

Fabricarea PCAR: În procedeul divulgat anterior pentru prepararea de mecarbil omecamtiv diclorhidrat hidrat, N-metilpirolidinona (NMP) este utilizată ca co-solvent în prepararea PCAR. Totuși, NMP este dificil de îndepărtat din turta produsă deoarece spălarea cu 30 de volume de acetonitril este necesară pentru a reduce nivelul său în turtă sub 5000 ppm. Suplimentar, NMP este un solvent potențial riscant care a fost plasat pe listele de protocol REACH reglementate de Uniunea Europeană, adoptate pentru a îmbunătăți protecția sănătății umane și mediul de riscurile care le pot prezenta substanțele chimice. S-a descoperit că prin utilizarea APYR purificat preparat cum s-a descris mai sus, niveluri de clorhidrat de APYR în PCAR cristalizat izolat ar putea fi ușor menținute sub 1% din aria LC fără utilizarea de NMP (vezi Schema 7). Acest lucru nu a fost cazul cu un APYR purificat deoarece 1 până la 2% din aria LC a clorhidratului de APYR a fost găsită în PCAR izolat preparat fără NMP din această materie primă și constituie o descoperire surprinzătoare.

Astfel, este divulgată aici o metodă de preparare PCAR prin amestecarea APYR și cloroformiatului de fenil în acetonitril și în absența NMP. Reacția poate avea loc de la 15 până la 30°C timp de 1 până la 15 ore. Metoda poate utiliza APYR care a fost purificat cum s-a notat mai sus - de exemplu, pentru a îndepărta sarea clorhidrat de APYR și culoarea închisă. APYR poate fi preparat din NPYR cum s-a descris mai sus. PCAR poate fi format ca sarea sa clorhidrat. The PCAR poate fi cristalizat, de exemplu, ca sare clorhidrat.

În unele realizări specifice din divulgare, o soluție de 5-amino-2-metilpiridină (APYR) în ACN (15 volume) este reacționată cu cloroformiat de fenil (1,05 echiv.) timp de 3 ore la $20 \pm 5^\circ\text{C}$ în timp ce produsul cristalizează din amestecul de reacție. Suspensia produsă este filtrată și turta uscată pe filtru/uscător. PCAR este izolat cu randament de 97%, puritate HPLC $\geq 99\%$, APYR 0,3% și R-uree 0,25%. În unele cazuri, la APYR purificat se adaugă acetonitril (14 volume) și amestecul este agitat timp de 30 minute. Amestecul este filtrat lustruit într-un vas separat. Vasul original este clătit cu acetonitril (1,0 volum), și volumul clătit se adaugă la amestecul de reacție. Se adaugă fenilcloroformiat (1,05 echiv.) peste 5 ore la 20°C în prezența semințelor de PCAR (0,01 echiv.). Amestecul este agitat timp de 2 ore suplimentare. Produsul este izolat prin filtrare și turta este spălată cu acetonitril (2 x 2 volume). Turta este uscată pe filtru/uscător. PCAR este izolat cu randament de 97% cu PCAR $\geq 99\%$ din aria LC și 0,3% din aria LC a APYR reziduală.

Schema 7

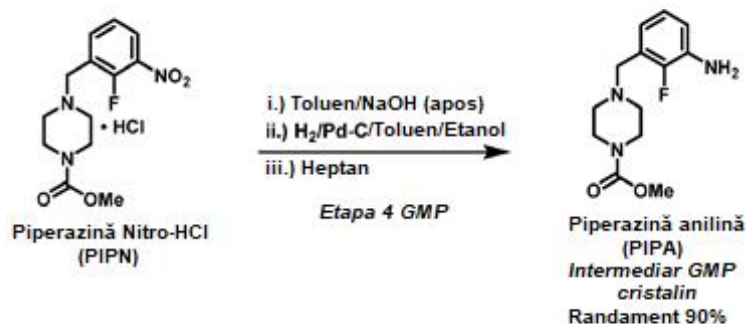


Fabricarea PIPA: Solventul utilizat în timpul hidrogenării PIPN pentru a da PIPA în procedeul anterior pentru a prepara mecarbil omecamtiv diclorhidrat hidrat a fost acetatul de izopropil. Reacția de hidrogenare s-a efectuat bine în acest solvent, totuși o cristalizare evaporativă (distilarea solventului în timpul cristalizării produsului) a fost necesară din cauza solubilității ridicate a PIPA în amestecurile de acetat de izopropil:heptan în rapoarte de peste 5:95. A fost necesar ca nivelurile ridicate de acetat de izopropil utilizat să fie reduse prin distilare după însămânțarea soluției produse, conducând astfel la ancrasarea produsului și lipsa robusteții procedeului. Pentru procedeul divulgat aici, acetatul de izopropil a fost înlocuit cu toluen, eliminând toate problemele menționate mai sus considerând că raportul toluen:heptan care trebuie obținut imediat înainte de filtrare este de 30:70, ceea ce elimină o cristalizare evaporativă. În plus, etanolul este utilizat ca co-solvent în timpul reacției de hidrogenare pentru a crește

solubilitatea PIPA și a asigura miscibilitatea produsului secundar în apă. În final, un bicarbonat de sodiu apos a fost înlocuit cu un hidroxid de sodiu apos pentru a opera bazarea liberă a PIPN pentru procedeul comercial pentru a limita volumele de soluție de spălare apoase și a elimina degazarea. Procedeul pentru a prepara PIPA din PIPN cum s-a divulgat aici este prezentat în Schema 8.

5

Schema 8



16

Astfel, este divulgată aici o metodă de sintetizare PIPA cuprinzând amestecarea PIPN (care poate cuprinde sare clorhidrat de PIPN), o soluție apoasă a unei baze anorganice, și toluen pentru a forma o soluție de bază liberă a PIPN. Baza anorganică poate fi bicarbonat de sodiu sau hidroxid de sodiu, de exemplu. În unele realizări, baza anorganică cuprinde hidroxid de sodiu. Soluția de bază liberă a PIPN este apoi hidrogenată în prezența unui catalizator de paladiu în toluen și unui solvent alcoolic pentru a forma PIPA brut. Solventul alcoolic poate cuprinde etanol sau izopropanol. PIPA este apoi cristalizat dintr-un amestec de heptan și solvent de toluen.

În unele realizări specifice din divulgare, la un amestec de 1 echiv. PIPN-HCl și toluen (4V) se adaugă 1M NaOH apos (3,3V) la 20°C. Agitarea se continuă timp de 1 oră înainte ca fazele să fie separate. Stratul organic este spălat de două ori cu un amestec de apă (2,4V) și saramură saturată (0,6V), apoi stratul organic este distilat până la 3,8V. Soluția este filtrată, reactorul clătit cu toluen (1V) și soluția de clătire filtrată înainte ca straturile organice să fie combinate. La stratul de toluen se adaugă Pd/C (0,7 g%) și amestecul eterogen este încărcat într-un vas de hidrogenare. Se adaugă etanol (1V) la amestec. Hidrogenarea este efectuată la 20°C sub 60 psig de hidrogen. După reacția este completă, amestecul este filtrat și clătit cu toluen (1V). Amestecul este distilat până la 2,4V, însămânțat cu 1% mol PIPA în heptan (0,1V) la 35°C și apoi răcit la 20°C. Adăugarea de heptan (5,6V) este finalizată în 3 ore. Amestecul este filtrat și uscat sub vid și azot pentru a da PIPA (randament 90%, $\geq 97,0\%$ g, $\geq 98,0$ LCAP).

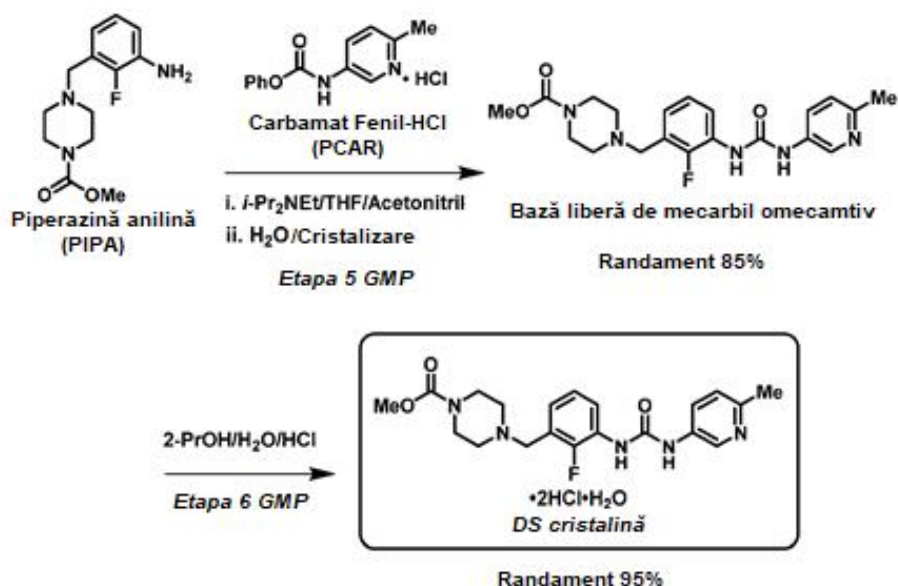
În unele alte realizări specifice din divulgare, 1 N hidroxid de sodiu apos (3,3 volume) se adaugă la 1 echiv. de PIPN (sare clorhidrat) suspendat în toluen (4 volume). Amestecul bifazic este agitat la 20°C timp de 1 oră și fazele sunt lăsate să se separe. Stratul organic este spălat de două ori cu o soluție apoasă de clorură de sodiu 0,9 M (3 volume). Amestecul de reacție este uscat azeotropic prin concentrație până la aproximativ 3,8 volume și filtrat lustruit. Linia de transfer este clătită cu toluen (1 volum) și soluția de clătire este combinată cu soluție PIPN. Se adaugă etanol (1 volum) la soluția PIPN și hidrogenarea materiei prime este efectuată în prezența a 5% Pd/C (pe carbon activat vândut de BASF ca Escat 1421, 0,7% g incarcare catalizator) utilizând o presiune de 4 bari de hidrogen la 15°C. După finalizarea reacției, amestecul este filtrat. Autoclava de hidrogenare și catalizatorul filtrat sunt clătite cu toluen (1V) și soluția de clătire este combinată cu amestecul de reacție. Soluția este concentrată până la 2,4 volume și însămânțată cu 1% mol PIPA în heptan (0,1 volum) la 38°C. Amestecul este agitat timp de 30 minute la 38°C, răcit la 20°C în decursul a 2 ore, și agitat la aceea temperatură timp de 30 minute. Se adaugă heptan (5,6 volume) în decursul a 3 ore și amestecul este agitat timp de 30 minute. Amestecul este filtrat și uscat pe filtru/uscător. Turta este spălată o dată cu heptan:toluen (7:3, 2 volum total) și o dată cu heptan (2 volume). PIPA este izolat cu randament de 88% cu $\geq 98,0\%$ g test și $\geq 98,0\%$ din aria LC.

Preparare de mecarbil omecativ diclorhidrat hidrat: procedeul anterior pentru prepararea mecarbilului omecativ diclorhidrat hidrat implică o procedură telescopată prin care mecarbilul omecativ este preparat ca soluție în THF, și solventul este ulterior schimbat cu izopropanol. Totuși, considerând că solubilitatea mecarbilului omecativ în izopropanol la 20°C este de aproximativ 10 mg/mL și volumul total de izopropanol la finalul schimbării solventului, 95% din material este în afara soluției la finalul schimbării solventului, conducând la formarea unei suspensii care este dificil sau imposibil de agitat. Distilarea poate să nu mai fie efectuată odată ce această suspensie s-a format, din cauza slăbui transfer de masă, care lasă în urmă niveluri THF în suspensie care sunt peste specificația din procedeul de control (IPC), de exemplu, mai mari sau egale cu 1% din aria GC. În practică, acest lucru

conduce la întârzieri în fabricare din cauza necesității reîncărcării de izopropanol până când amestecul poate fi agitat, urmată de distilarea suplimentară și analiza THF reziduale. În plus, raportul de izopropanol și apă trebuie să fie verificat utilizând un procedeu de control considerând cantități variabile de izopropanol la finalul distilării și influența raportului de solvent (izopropanol/apă) asupra pierderilor de lichid mamă după filtrare.

Luând în considerare provocările prezentate de procedeul telescopat anterior raportat, s-a dezvoltat o izolare a bazei libere de mecarbیل omecamtiv cum s-a divulgat aici (vezi Schema 9). După formarea de mecarbیل omecamtiv în acetonitril și THF, se adaugă apă și se izolează baza liberă de mecarbیل omecamtiv, de exemplu, prin cristalizare. Aglomeratele cristaline suferă filtrarea și uscarea rapide. Baza liberă de mecarbیل omecamtiv este apoi dizolvată în izopropanol și apă în prezența acidului clorhidric pentru a prepara mecarbیل omecamtiv diclorhidrat hidrat. Utilizând această procedură modificată, provocarea schimbării solventului este evitată și măsurarea raportului de izopropanol și apă este inutilă deoarece cantități cunoscute din ambii solvenți se adaugă la baza liberă cristalină de mecarbیل omecamtiv la începutul etapei de formare a sării.

Schema 9



Astfel, este divulgată aici o metodă de preparare a mecarbیلului omecamtiv diclorhidrat hidrat prin amestecarea PIPA, PCAR, și a trietilaminei (de exemplu, trietilamină sau diizopropiletilamină) în acetonitril și THF pentru a forma mecarbیل omecamtiv. Mecarbیلul omecamtiv este izolat ca bază liberă și apoi amestecat cu 2 până la 3 echivalenți molari de acid clorhidric în izopropanol și apă pentru a forma mecarbیل omecamtiv diclorhidrat hidrat, care poate fi opțional cristalizat din izopropanol și apă. Izolarea de bază liberă de mecarbیل omecamtiv poate fi efectuată prin cristalizare prin adăugare de apă și filtrare. PIPA și PCAR pot fi preparate cum s-a divulgat mai sus.

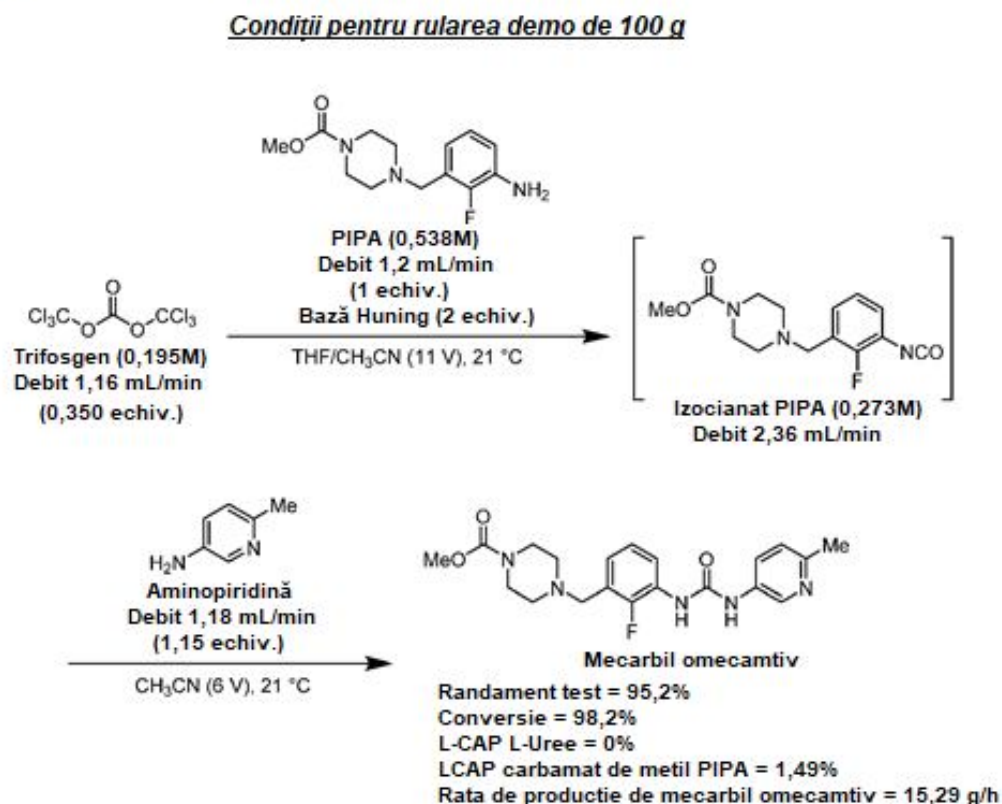
În unele realizări din divulgare, PIPA (2,1 kg, 1 echiv) este încărcată la un reactor, urmată de PCAR (1,1 echiv), apoi THF (2,5 V), și în final acetonitril (2,5 V). La suspensia rezultată se adaugă N,N -diizopropiletilamină (1,2 echiv) și lotul este încălzit la 55°C timp de 16 ore. Se adaugă apoi apă (5 V) peste 15 minute și semințele de bază liberă de mecarbیل omecamtiv (0,05 echiv) sunt încărcate în reactor. Lotul este agitat timp de 15 minute și se adaugă apă (10 V) peste 3 ore. Lotul este răcit la 20°C timp de 1 oră și filtrat. Turta este spălată cu 3:1 apă:acetonitril (3 V) și apoi acetonitril (3 x 3 V). Turta este uscată într-un filtru/uscător. Baza liberă de mecarbیل omecamtiv este izolată ca solid cu randament de 80%, cu 99,9% din aria LC, și 99,3% g test.

Baza liberă de mecarbیل omecamtiv (2,6 kg, 1 echiv) este încărcată într-un reactor urmată de 2-propanol (2,6 V) și apă (1,53 V). Lotul este apoi încălzit la 45°C . Se adaugă 6 M HCl apos (2,2 echiv) la o rată care să mențină temperatura lotului sub 60°C . Lotul este încălzit la 60°C timp de 30 minute și filtrat într-un reactor curat la 60°C . Vasul original este clătit cu un amestec de izopropanol:apă (1:1, 0,1 volum total) și volumul clătit se adaugă la amestecul de reacție. Soluția este răcită la 45°C și o suspensie de semințe de mecarbیل omecamtiv diclorhidrat hidrat (0,05 sau 0,03 echiv) în izopropanol (0,14 sau 0,1 V) este încărcată în reactor. Suspensia este agitată timp de 1 oră. Se încarcă izopropanol (3,68 V) în reactor peste 2 ore. Amestecul este încălzit la 55°C timp de 1 oră și menținut timp de 30 minute la aceea temperatură. Amestecul este răcit la 45°C timp de 1 oră. Amestecul este agitat timp de 2 ore și apoi se adaugă izopropanol (7,37 V) în reactor peste 3 ore. Amestecul este agitat timp de 1 oră și apoi răcit la

20°C peste 2 ore. Amestecul este măcinat umed până când sunt îndeplinite specificațiile d90 (de exemplu, $\leq 110 \mu\text{m}$) și suspensia este filtrată. Turta umedă este spălată de două ori cu izopropanol:apă (95:5, 2V). Turta umedă este uscată sub vid până când nivelurile de izopropanol sunt sub 1000 ppm. Turta este opțional re-hidratată dacă este necesar utilizând de exemplu, un flux de azot umidificat, până când conținutul de apă al solidelor este între 3,0 și 4,2% g. Materialul poate fi recristalizat dacă nu îndeplinește specificația. Mecarbilul omecativ diclorhidrat hidrat este izolat ca solid cu randament de 91,3%, cu 99,96% din aria LC, și 100,1% g test.

Preparare de mecarbil omecativ diclorhidrat hidrat utilizând fabricarea continuă: Este divulgată aici o metodă de preparare a mecarbilului omecativ diclorhidrat hidrat utilizând un procedeu de fabricare continuu. Procedura sintetică generală este prezentată în Schema 10 mai jos.

Schema 10



Astfel, este divulgată aici o metodă pentru prepararea de mecarbil omecativ diclorhidrat hidrat cuprinzând amestecarea de PIPA, trifosgen, și o trialchilamină în acetonitril și tetrahidrofuran pentru a forma un izocianat PIPA; amestecarea izocianatului PIPA și APYR pentru a forma baza liberă de mecarbil omecativ; și amestecarea bazei libere de mecarbil omecativ cu 2 până la 3 echivalenți molari de acid clorhidric în izopropanol și apă pentru a forma mecarbil omecativ diclorhidrat hidrat. Reacția dintre PIPA, trifosgen și trialchilamină (de exemplu, trietilamină sau diizopropiletilamină) poate fi efectuată prin fabricare continuă utilizând un micromixer și o buclă de reacție. Reacția dintre izocianatul PIPA și APYR poate fi efectuată prin fabricare continuă utilizând un Y-mixer și o buclă de reacție. PIPA și/sau APYR pot fi preparate cum s-a descris mai sus.

În unele realizări din divulgare, fabricarea continuă este efectuată după cum urmează. La un flacon de 1 L cu 3 gâturi se adaugă acetonitril (471 mL) urmat de PIPA (100,09 g, 374 mmol) și amestecul este agitat până când se dizolvă solidele. Se adaugă diizopropiletilamină (135 ml, 770 mmol) și amestecul se agită până când se omogenizează. La un flacon separat de 1 L cu 3 gâturi se adaugă THF (620 mL) urmată de trifosgen (39,3 g, 131 mmol) și amestecul este agitat până când se dizolvă solidele. La un flacon separat de 1 L cu 3 gâturi se adaugă acetonitril (598 mL) urmat de APYR (47,3 g, 431 mmol). Amestecul este agitat până când se dizolvă solidele. Flacoanele sunt atașate la pompe de seringă Asia. Debitul soluției de PIPA/diizopropiletilamină este început la 1,2 mL/min (1,00 echiv PIPA) și debitul soluției de trifosgen a început la 1,16 mL/min (1,05 echiv de fosgen). Fluxurile de proces sunt amestecate printr-un micromixer și apoi trecute printr-o buclă de reacție de 3 mL. Conversia PIPA în izocianatul corespunzător este monitorizată prin ReactiR. Starea stabilă este atinsă aproape instant.

Debitul soluției APYR a început la 1,18 mL/min (1,15 echiv). Fluxurile de izocianat PIPA și APYR sunt imbinat într-un Y-mixer și trecute printr-un echipament de buclă de reacție de 51 mL (de exemplu, un sistem cu trei bucle cu o primă buclă având un volum de 10 mL, o a doua buclă de 25 mL, și o a treia buclă de 16 mL). Fluxul de reacție este trecut printr-o celulă de curgere ReactiR pentru a monitoriza progresul reacției și colectat într-un vas conținând MeOH (100 mL). Această setare este efectuată în mod continuu timp de 5,5 ore pentru a da aproximativ 1,3 L de soluție de produs de reacție.

În unele cazuri, soluția produsă este transferată într-un vas de reacție de 2 L și concentrată până la un volum de aproximativ 350 mL. Se adaugă izopropanol (300 mL) și amestecul este concentrat până la un volum de 350 mL. Ultima operație se repetă de trei ori.

După distilarea finală, vasul este reumplut cu azot și se adaugă 300 mL suplimentari de izopropanol, urmați de 125 mL de apă. Temperatura învelișului este stabilită la 50°C și se adaugă încet 6 M HCl (82 mL). Temperatura învelișului este redusă la 45°C și se adaugă o soluție 1:1 de izopropanol:apă (50 mL). Cristalizarea este însămânțată cu 5 g suplimentare de mecarbil omecamtiv diclorhidrat hidrat suspendat în 15 mL izopropanol, apoi menținută timp de 1 oră la 45°C. Se adaugă izopropanol (227 mL) la amestec și temperatura este crescută la 55°C timp de 1 oră. Temperatura învelișului este stabilită la 45°C și amestecul se agită aproximativ 16 ore. Se adaugă izopropanol (670 mL) peste 90 minute. Temperatura învelișului este redusă până la 20°C și amestecul se agită timp de 2 ore. Suspensia este filtrată, și turta este spălată cu 800 mL de 95:5 izopropanol:apă. Turta este uscată sub vid. Mecarbilul omecamtiv diclorhidrat hidrat este izolat cu randament de 93,5% (99,09 g) cu 99,17% g. și 99,7% puritate LCAP.

În unele cazuri, la amestecul de reacție se adaugă izopropanol (315 mL) și apă (125 mL). Amestecul este încălzit la 50°C și se adaugă 6 M acid clorhidric apos (82 mL). Soluția este răcită la 45°C și se adaugă o suspensie de semințe de mecarbil omecamtiv diclorhidrat hidrat (5 g) într-un amestec de izopropanol:apă (1:1, 50 mL). Suspensia este agitată la 45°C timp de 1 oră. Se adaugă izopropanol (227 mL) și amestecul este încălzit la 55°C timp de 1 oră. Suspensia este răcită la 45°C și agitată timp de 16 ore. Se adaugă izopropanol (670 mL) peste 90 minute. Amestecul este răcit la 20°C și agitat timp de 2 ore. Suspensia este filtrată și turta spălată cu o soluție de 95:5 izopropanol:apă (800 mL). Turta este uscată pe filtru/uscător. Mecarbilul omecamtiv diclorhidrat hidrat este izolat cu randament de 93,5% (99,1 g) cu 99,17% g. test, și 99,7% din aria LC.

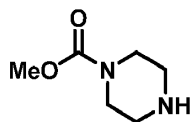
Un număr de procedee divulgate aici include etape notate ca opționale. În unele cazuri, etapa opțională nu este efectuată. În alte cazuri, etapa opțională este efectuată.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- BOUNKHAM THAVONEKHAM: "A Practical Synthesis of Ureas from Phenyl Carbamates", SYNTHESIS, vol. 1997, no. 10, 1997, pages 1189-1194, XP055516403, ISSN: 0039-7881, DOI: 10.1055/s-1997-1335
- WO-A1-2014/152270
- WO-A1-2016/082930
- SWANSON DEVIN M ET AL: "Identification and biological evaluation of 4-(3-trifluoromethylpyridin-2-yl)piperazin e-1-carboxylic acid (5-trifluoromethylpyridin-2-yl)amide, a high affinity TRPV1 (VR1) vanilloid receptor antagonist", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 6, 2005, pages 1857-1872, XP002445733, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM0495071
- WO-A2-2008/047229
- US-A1- 2006 014 761

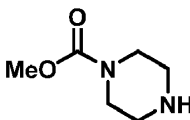
(57) Revendicări:

1. Piperazină metil carboxilat hidrat.



(„PMEC”) fosfat.

2. Un procedeu pentru sintetizarea piperazinei metil carboxilat



(„PMEC”) fosfat hidrat cuprinzand

- (a) amestecarea piperazinei și cloroformiatului de metil pentru a forma PMEC;
- (b) amestecarea PMEC și 0,5 echivalenți molari de acid fosforic într-o soluție apoasă pentru a forma PMEC fosfat hidrat; și
- (c) opțional filtrarea PMEC fosfat hidrat din amestecul din etapa (b).

3. Procedeu conform revendicării 2, cuprinzând în plus izolarea PMEC format din etapa (a) ca soluție în clorură de metilen, dicloroetan, 2-metiltetrahidrofuran, sau amestec al acestora.

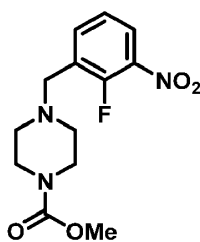
4. Procedeu conform revendicării 3, în care izolarea este efectuată prin

- (i) spălarea PMEC rezultată din etapa (a) cu un solvent organic;
- (ii) modificarea pH-ului la 8 până la 14 prin adăugarea unei baze pentru a forma o soluție apoasă bazică; și
- (iii) extragerea PMEC din soluția apoasă bazică din etapa (ii) cu clorură de metilen, dicloroetan, 2-metil tetrahidrofuran, sau amestec al acestora.

5. Procedeu conform revendicării 2, în care etapa (a) este efectuată într-o soluție apoasă.

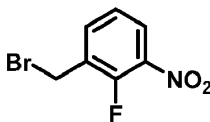
6. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 2 până la 5, în care etapa (a) este efectuată la o temperatură de la 20 până la 55°C timp de 1 până la 12 ore.

7. Un procedeu pentru sintetizarea de metil 4-(2-fluoro-3-nitrobenzil)piperazin-1-carboxilat



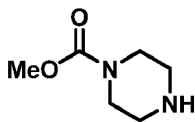
(PIP-N) cuprinzand 22

(a) amestecarea de 2-fluoro-3-nitrotoluen, bromat de sodiu, și bisulfid de sodiu în izopropilacetat și apă pentru a forma 1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenzen



(FNB);

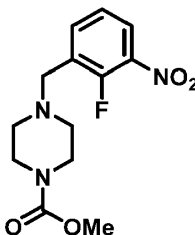
(b) opțional spălarea FNB cu tiosulfat apos de sodiu, cu clorură apoasă de sodiu, sau cu ambele; și
(c) amestecarea de FNB, bază trialchilamină, și piperazină metil carboxilat



(„PMEC”) fosfat hidrat pentru a forma PIPN.

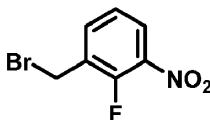
8. Procedeu conform revendicării 7, în care FNB este spălat cu tiosulfat apos de sodiu și clorură apoasă de sodiu.

9. Un procedeu pentru sintetizare de metil 4-(2-fluoro-3-nitrobenzil)piperazin-1-carboxilat



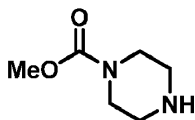
(PIPN) cuprinzand

(a) amestecarea de 2-fluoro-3-nitrotoluen, peroxid de benzoil, N-bromosuccinimidă și acid acetic la o temperatură de la 70 până la 95°C pentru a forma 1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenzen



(FNB);

(b) opțional extragerea FNB cu toluen, spălarea FNB cu o soluție bazică apoasă, sau ambele;
(c) amestecarea de FNB, o bază trialchilamină, și piperazină metil carboxilat



(„PMEC”) fosfat hidrat pentru a forma PIPN.

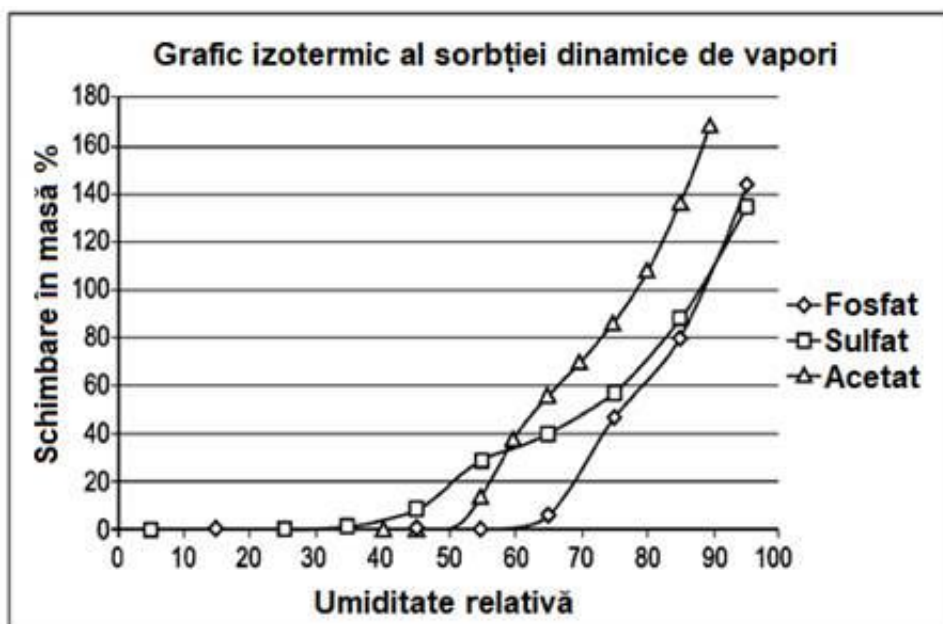
10. Procedeu conform revendicării 9, în care FNB este extras cu toluen și spălat cu hidroxid de sodiu apos.

11. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 7 până la 10, în care PIPN este format ca sare clorhidrat.

12. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 7 până la 11, în care PMECC fosfat hidrat este preparat printr-un procedeu conform oricăreia dintre revendicările 2 până la 6.

13. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 7 până la 12, în care baza trialchilamină cuprinde diizopropiletilamină sau trietilamină.

14. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 7 până la 13, în care înainte de amestecarea de FNB, bază de trialchilamină, și PMECC fosfat hidrat, procedeu cuprinde în plus adăugarea de dietilfosfit și o trialchilamină, și amestecarea amestecului rezultat la o temperatură de la 30 până la 65°C.



Sare P MEC	Debut creștere masă DVS
Hemi-sulfat	35 RH
Acetat	50 RH
Hemi-fosfat	65 RH

FIGURA 1

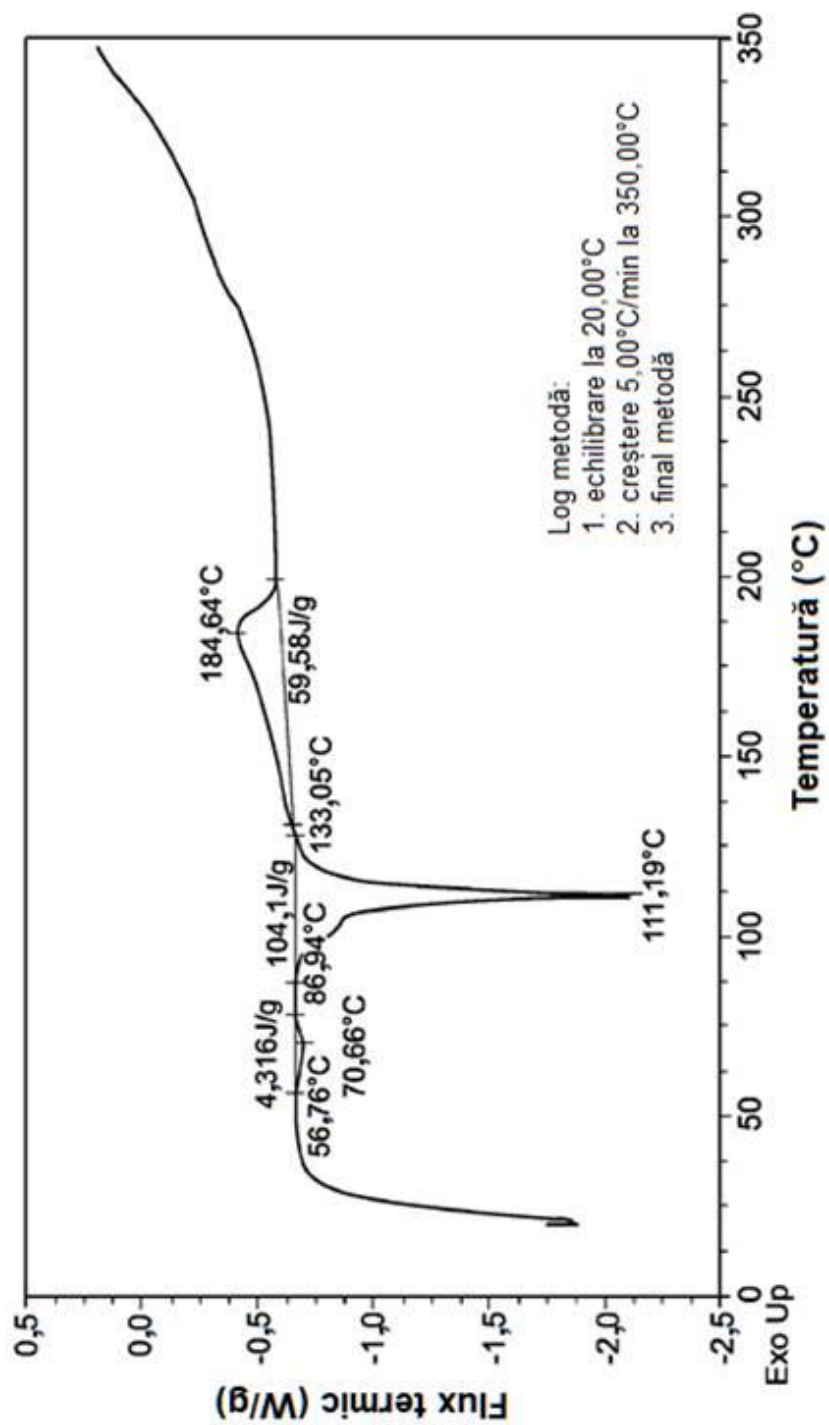
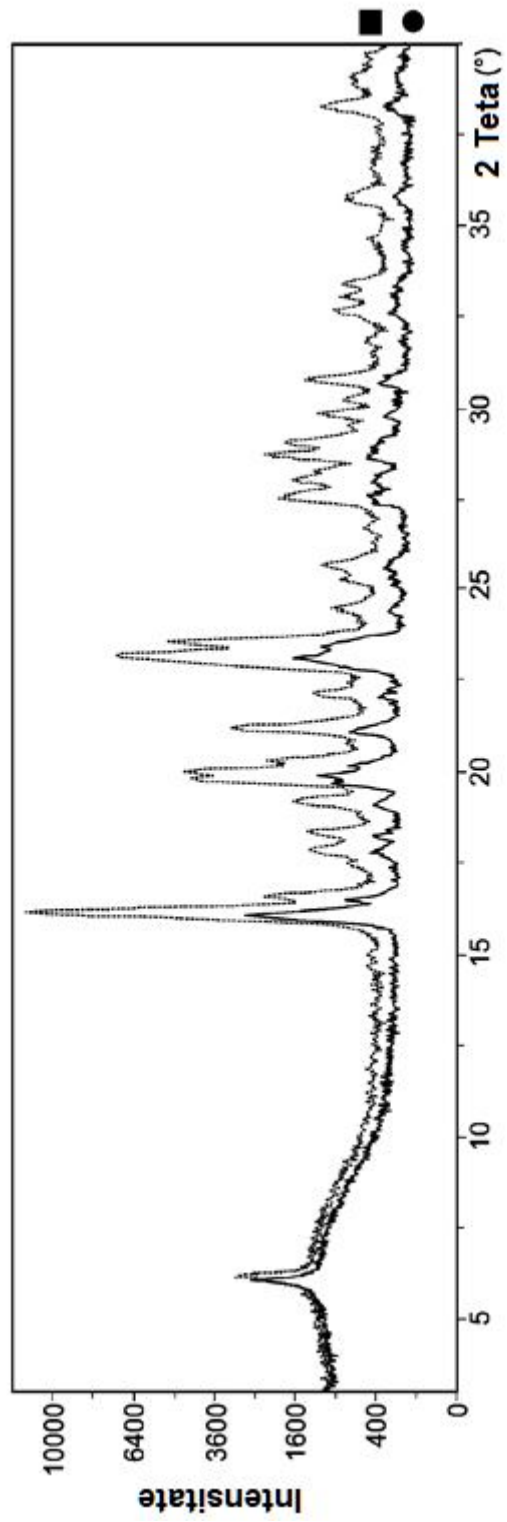


FIGURA 2

**FIGURA 3**