



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I847144 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：111120441 (22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 29 日

(51)Int. Cl. : C07D401/12 (2006.01) C07D213/75 (2006.01)
C07D295/205(2006.01) C07D241/04 (2006.01)
A61K31/496 (2006.01) A61P9/04 (2006.01)

(30)優先權：2017/06/30 美國 62/527,174
2018/04/30 美國 62/664,363

(71)申請人：美商安進公司 (美國) AMGEN INC. (US)
美國

(72)發明人：凱爾 西貝斯汀 CAILLE, SEBASTIEN (US)；奎斯朵夫 凱爾 QUASDORF, KYLE (US)；盧森 菲利浦 ROOSEN, PHILIPP (US)；石 翔青 SHI, XIANQING (CA)；柯斯比 安德魯 COSBIE, ANDREW (US)；王 方 WANG, FANG (US)；吳 竹凡 WU, ZUFAN (US)；尼爾關達 阿區安納 NEERGUNDA, ARCHANA (IN)；全彬 彼得 QUAN, BIN PETER (US)；管良修 GUAN, LIANXIU (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
TW 200808321A CN 105120844A

審查人員：陳建安

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：3 共 37 頁

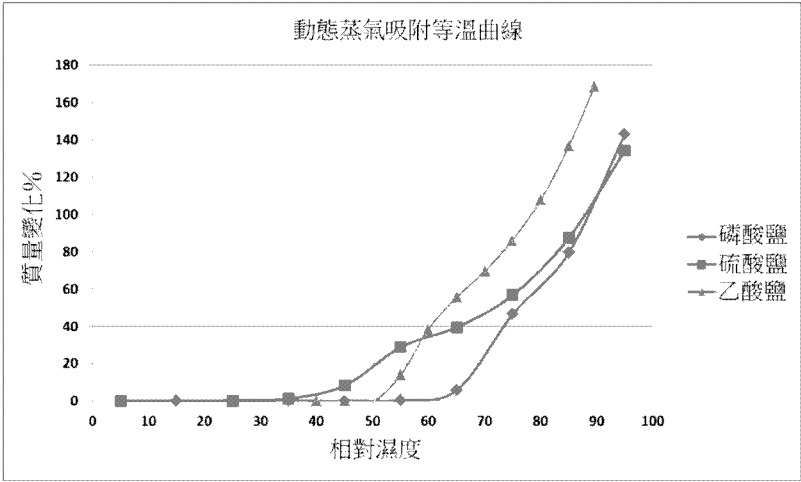
(54)名稱
奧美卡替莫卡必爾的合成

(57)摘要

本文提供了奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物和各種中間體的合成。

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

指定代表圖：



PMEC鹽	DVS重量 增加 開始
-------	-------------------

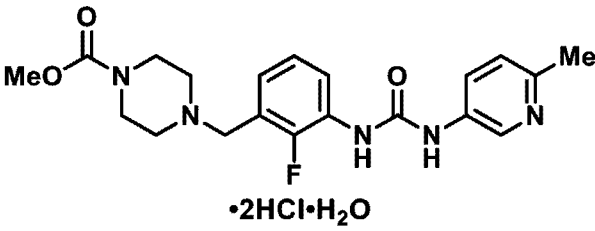
半硫酸鹽 35 RH

乙酸鹽 50 RH

半磷酸鹽 65 RH

【圖 1】

特徵化學式：





I847144

【發明摘要】

【中文發明名稱】

奧美卡替莫卡必爾的合成

【英文發明名稱】

SYNTHESIS OF OMECAMTIV MECARBIL

【中文】

本文提供了奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物和各種中間體的合成。

【英文】

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

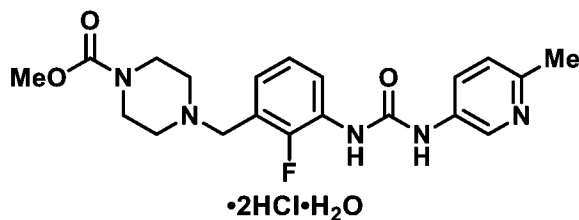
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

奧美卡替莫卡必爾的合成

【英文發明名稱】

SYNTHESIS OF OMECAMTIV MECARBIL

【技術領域】

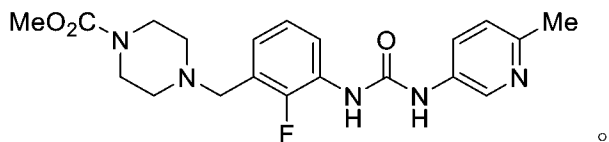
【0001】 提供了製備奧美卡替莫卡必爾和奧美卡替莫卡必爾的新中間體的方法，以及中間體合成方法。

【先前技術】

【0002】 心臟肌小節為心臟中肌肉收縮之基本單元。心臟肌小節為由心肌肌凝蛋白、肌動蛋白及一組調節蛋白構成之高度有序細胞骨架結構。小分子心肌肌凝蛋白活化劑的發現和開發將導致治療急性和慢性心力衰竭和擴張型心肌病(DCM)以及與左心室收縮功能障礙或收縮期儲備相關的病症的有希望的治療。心肌肌凝蛋白為心肌細胞中之細胞骨架動力蛋白。其直接負責將化學能轉化成機械力，從而導致心肌收縮。

【0003】 當前正性心肌收縮劑，諸如 β -腎上腺素激導性受體促效劑或磷酸二酯酶活性抑制劑，增加細胞內鈣之濃度，藉此增加心臟肌小節收縮性。然而，鈣含量增加會增加心肌收縮速度並縮短收縮期射血時間，這已與潛在威脅生命之副作用相關。相比之下，心肌肌凝蛋白活化劑藉由直接刺激心肌肌凝蛋白動力蛋白活性之機制起作用，而不會增加細胞內鈣濃度。其加速肌凝蛋白酶循環之限速步驟並使其有利於力產生狀態偏移。此機制並非增加心臟收縮之速度，而是縮短收縮期射血時間，這以潛在更具氧效之方式增加心肌收縮性及心臟輸出。

【0004】 美國專利第7,507,735號(以引用之方式併入本文中)揭示一種化合物，包括奧美卡替莫卡必爾(AMG 423, CK-1827452)，其具有以下結構：



【0005】 奧美卡替莫卡必爾為心臟肌凝蛋白(即引起心臟收縮之動力蛋白)的首創直接活化劑。其在靜脈內及口服調配物中均作為潛在心臟衰竭治療來評估，目標為建立針對住院及門診設置中的患者之新的持續護理。

【0006】 持續需要生產奧美卡替莫卡必爾的商業方法，該方法解決了API生產特定的問題，包括良好的生產程序(GMP)要求和監管機構批准(例如美國FDA和EMA)。

【發明內容】

【0007】 本文提供哌嗪羧酸甲酯(PMEC)磷酸鹽，例如PMEC磷酸鹽水合物鹽。或者將PMEC稱為哌嗪-1-羧酸甲酯。

【0008】 本文進一步提供了合成PMEC磷酸鹽的方法，其包括a)混合哌嗪和氯甲酸甲酯以形成PMEC；(b)混合PMEC和0.5莫耳當量的磷酸以形成PMEC磷酸鹽；和(c)視情況地從步驟(b)的混合物中過濾PMEC磷酸鹽。在一些情況下，步驟(a)在產生PMEC與水的比率為約2:1的PMEC磷酸鹽水合物的水溶液中進行。在各種情況下，步驟(a)在20至55℃的溫度下進行1至12小時。在一些情況下，步驟(a)中形成的PMEC作為在二氯甲烷、二氯乙烷、2-甲基四氫呋喃或其混合物中的溶液分離。更具體地說，分離可以藉由以下來執行：(i)用有機溶劑洗滌步驟(a)中得到的

PMEC；(ii)藉由添加鹼以形成鹼性水溶液將pH調節至8至14；和(iii)用二氯甲烷、二氯乙烷、2-甲基四氫呋喃或其混合物從步驟(ii)的鹼性水溶液中萃取PMEC。

【0009】 本文還提供合成4-(2-氟-3-硝基苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯(PIP_N)的方法，其包括(a)在乙酸異丙酯和水中混合2-氟-3-硝基甲苯、溴酸鈉和亞硫酸氫鈉以形成1-(溴甲基)-2-氟-3-硝基苯(FNB)；(b)視情況地用硫代硫酸鈉水溶液、用氯化鈉水溶液或兩者洗滌FNB；和(c)混合FNB、三烷基胺鹼和哌嗪羧酸甲酯(「PMEC」)磷酸鹽，例如PMEC磷酸鹽水合物以形成PIP_N。在某些情況下，用硫代硫酸鈉水溶液和氯化鈉水溶液洗滌FNB。或者，PIP_N可藉由以下來製備：(a)在70至95°C的溫度下混合2-氟-3-硝基甲苯、過氧化苯甲醯、N-溴代琥珀醯亞胺和乙酸以形成1-(溴甲基)-2-氟-3-硝基苯(FNB)；(b)視情況地用甲苯萃取FNB，用鹼性水溶液洗滌FNB或兩者；(c)混合FNB、三烷基胺鹼和哌嗪羧酸甲酯(「PMEC」)磷酸鹽，例如PMEC磷酸鹽水合物以形成PIP_N。在某些情況下，FNB用甲苯萃取並用氫氧化鈉水溶液洗滌。在製備PIP_N的任一方法中，PIP_N可以形成為鹽酸鹽。在製備PIP_N的任一方法中，PMEC磷酸鹽，例如PMEC磷酸鹽水合物可以按照本文所揭示的方法製備。在製備PIP_N的任一方法中，三烷基胺鹼包括二異丙基乙胺或三乙胺。在製備PIP_N的任一方法中，在混合FNB、三烷基胺鹼和PMEC之前，該方法可以進一步包括加入二乙基亞磷酸酯和三烷基胺，並將所得混合物在30至65°C的溫度下混合。

【0010】 本文進一步提供了用於合成苯基(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸酯(PCAR)的方法，其包括在乙腈中混合5-胺基-2-甲基吡啶(APYR)和

氯甲酸苯酯以形成PCAR，其中混合在不存在的N-甲基吡咯啉酮(NMP)的情況下進行。在一些情況下，混合在15至30°C的溫度下進行1至15小時。在各種情況下，PCAR形成為鹽酸鹽。在一些情況下，該方法可以進一步包括藉由包括以下步驟的方法製備APYR：(i)在鈀催化劑存在下氫化2-甲基-5-硝基吡啶(NPYR)以形成粗APYR；和(ii)從乙酸異丙酯和庚烷中的粗APYR，使APYR結晶。在各種情況下，該方法可以進一步包括，在步驟(i)之前，用氫氧化鈉水溶液洗滌在乙酸異丙酯中的NPYR，然後將在乙酸異丙酯中的洗滌過的NPYR與木炭混合。在一些情況下，該方法可以進一步包括，在混合APYR和氯甲酸苯酯之前，藉由包括以下步驟的方法純化APYR：(i)用氫氧化鈉水溶液來洗滌粗APYR的乙酸異丙酯溶液，其中粗APYR包含高達10 wt%的APYR鹽酸鹽，並將洗滌過的APYR與木炭混合，過濾後形成APYR溶液；和(ii)由乙酸異丙酯和庚烷中的步驟(i)的APYR溶液來結晶APYR。在各種情況下，該方法可以進一步包括使PCAR結晶。

【0011】 本文還提供了合成4-(3-胺基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯(PIPA)的方法，其包括(a)將4-(2-氟-3-硝基苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯(PIPNO)、無機鹼的水溶液和甲苯混合以形成PIPNO游離鹼溶液；(b)在鈀催化劑存在下在甲苯和醇溶劑混合物中氫化PIPNO游離鹼溶液以形成粗PIPA，其中該醇包含乙醇或異丙醇；和(c)從在庚烷和甲苯中的粗PIPA來結晶PIPA。在各種情況下，無機鹼包含氫氧化鈉。

【0012】 本文進一步提供了製備奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物的方法，其包括(a)將4-(3-胺基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯(PIPA)、苯基(6-甲基吡啶-3-基)胺基甲酸酯(PCAR)和三烷基胺在乙腈和四氫呋喃中反

應以形成粗奧美卡替莫卡必爾的溶液；(b)從奧美卡替莫卡必爾粗溶液中分離奧美卡替莫卡必爾游離鹼；(c)將分離的奧美卡替莫卡必爾游離鹼與2至3莫耳當量的鹽酸在異丙醇和水中混合以形成奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物。在各種情況下，三烷基胺包含二異丙基乙胺或三乙胺。在一些情況下，步驟(b)的分離包括藉由將水添加至來自步驟(a)的粗奧美卡替莫卡必爾的溶液來結晶奧美卡替莫卡必爾游離鹼並過濾結晶的奧美卡替莫卡必爾游離鹼。在各種情況下，該方法可以進一步包括從異丙醇和水中結晶奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物。在一些情況下，使用本文揭示的方法製備PCAR。

【0013】 本文還提供了製備奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物的方法，其包括(a)將4-(3-胺基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯(PIPA)、三光氣和三烷基胺在乙腈和四氫呋喃中混合以形成PIPA異氰酸酯；(b)將PIPA異氰酸酯和5-胺基-2-甲基吡啶(APYR)混合以形成奧美卡替莫卡必爾游離鹼；(c)將奧美卡替莫卡必爾游離鹼與2至3莫耳當量的鹽酸在異丙醇和水中混合以形成奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物。在一些情況下，步驟(a)藉由連續製造進行，包括使用微混合器晶片和反應迴路混合包含在乙腈中的PIPA和三烷基胺的第一溶液和包含在四氫呋喃中的三光氣的第二溶液以形成PIPA異氰酸酯。在各種情況下，步驟(b)藉由連續製造進行，包括使用Y型混合器和反應迴路來混合包含PIPA異氰酸酯的溶液和包含APYR的溶液。在一些情況下，APYR藉由本文揭示的方法製備。在一些情況下，PIPA藉由本文揭示的方法製備。

【圖式簡單說明】

【0014】 圖1顯示三種鹽形式的哌嗪-1-羧酸甲酯(PMEC)-磷酸鹽水

合物鹽形式、半硫酸鹽形式和乙酸鹽形式的動態蒸氣吸附(DVS)等溫曲線。如所述，測量每種鹽的DVS重量增加開始-半硫酸鹽的35%相對濕度(RH)；乙酸鹽為50%RH；磷酸鹽水合物為65%RH。磷酸鹽水合物被稱為磷酸鹽或半磷酸鹽，半硫酸鹽在圖中被稱為硫酸鹽或半硫酸鹽。

【0015】 圖2顯示了PMEC磷酸鹽水合物的差示掃描量熱譜。

【0016】 圖3顯示了PMEC磷酸鹽水合物(正方形)和PMEC漿液(圓形)的x射線粉末繞射圖。

【實施方式】

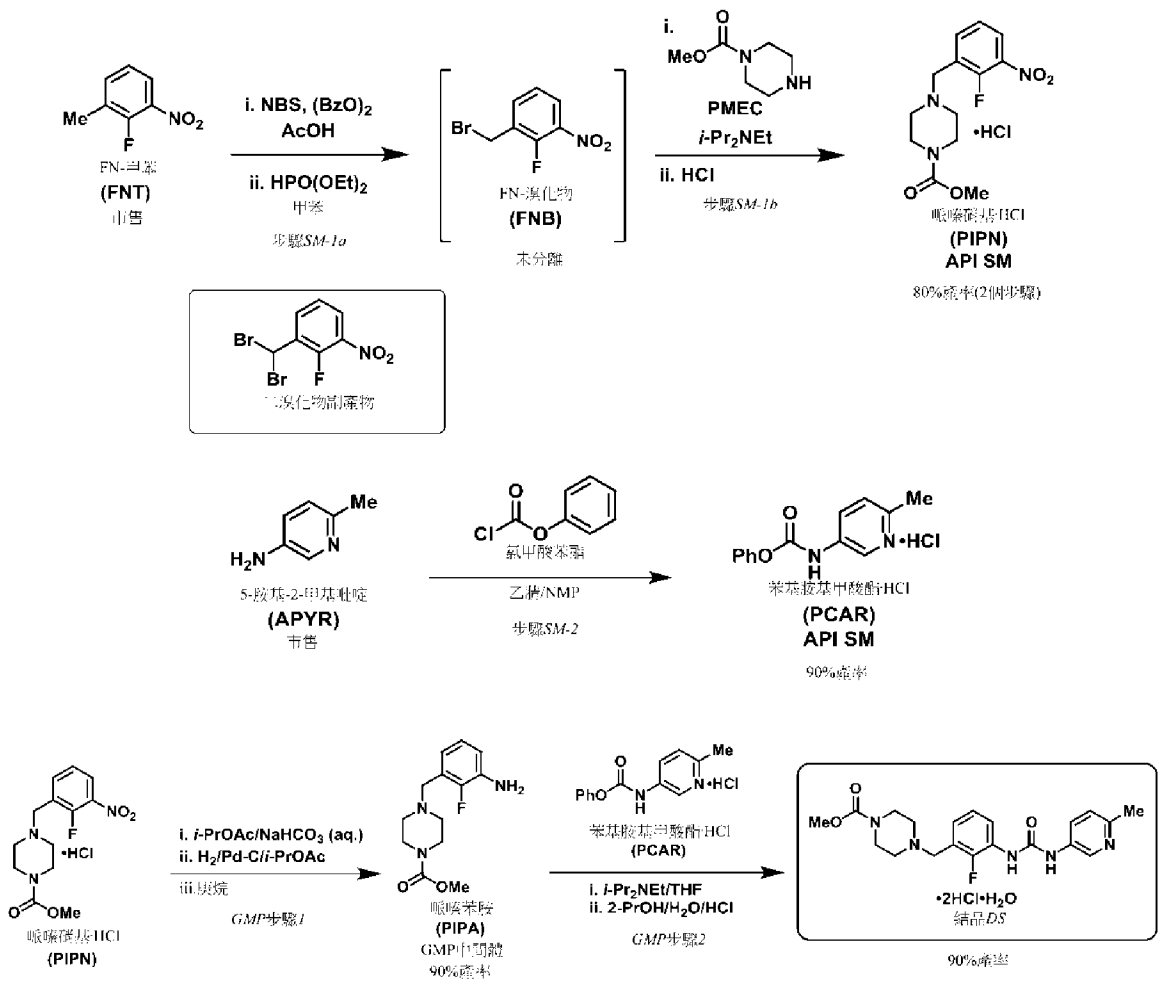
【0017】 奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物以口服製劑形式用作心力衰竭的治療。具體病狀包括但不限於急性(或失代償性)充血性心力衰竭和慢性充血性心力衰竭；特別是與收縮性心臟功能障礙有關的疾病。

【0018】 在WO 2014/152270中揭示了製造奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物的先前方法。本文揭示的GMP製造序列在許多方面與先前的合成序列不同。GMP序列從兩個步驟延長到六個步驟。這種較長的GMP序列提供了可替代的生產序列，包括在生產過程中避免難以除去的溶劑(例如N-甲基吡咯啉酮，NMP)，避免使用蒸發結晶和分離中間體以避免具有挑戰性的溶劑交換。

【0019】 製備奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物的先前方法在流程1中描述，並且在WO 2014/152270中詳細討論。該方法涉及分別由商業上可獲得的原料FN-甲苯(FNT)和5-胺基-2-甲基吡啶(APYR)來進行調節性API起始材料哌嗪硝基-HCl(PIP_N)和苯基胺基甲酸酯-HCl(PCAR)的非GMP製備。分離的GMP中間體哌嗪苯胺(PIPA)由PIP_N藉由氫化製備，並隨後與PCAR偶聯以產生奧美卡替莫卡必爾。奧美卡替莫卡必爾的二鹽酸

鹽水合物鹽由相應的游離鹼藉由疊縮法(即不分離奧美卡替莫卡必爾游離鹼)製得，並且在濕磨後藉由過濾作為二鹽酸鹽水合物分離。所有的API起始材料都用方框標出。

流程1：

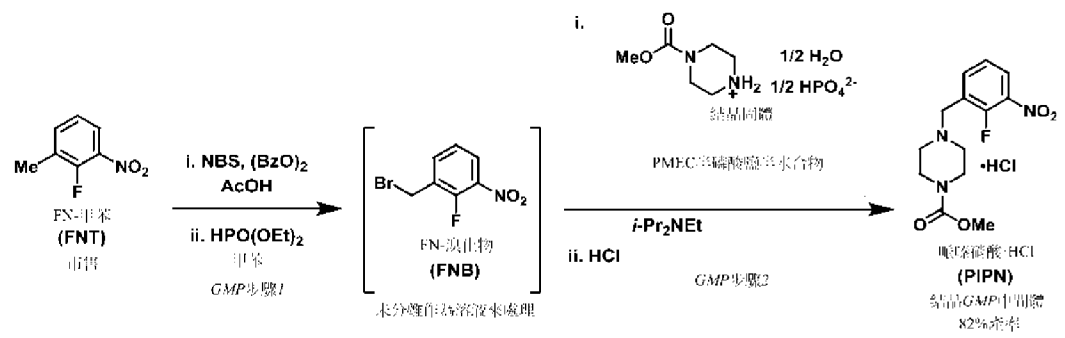


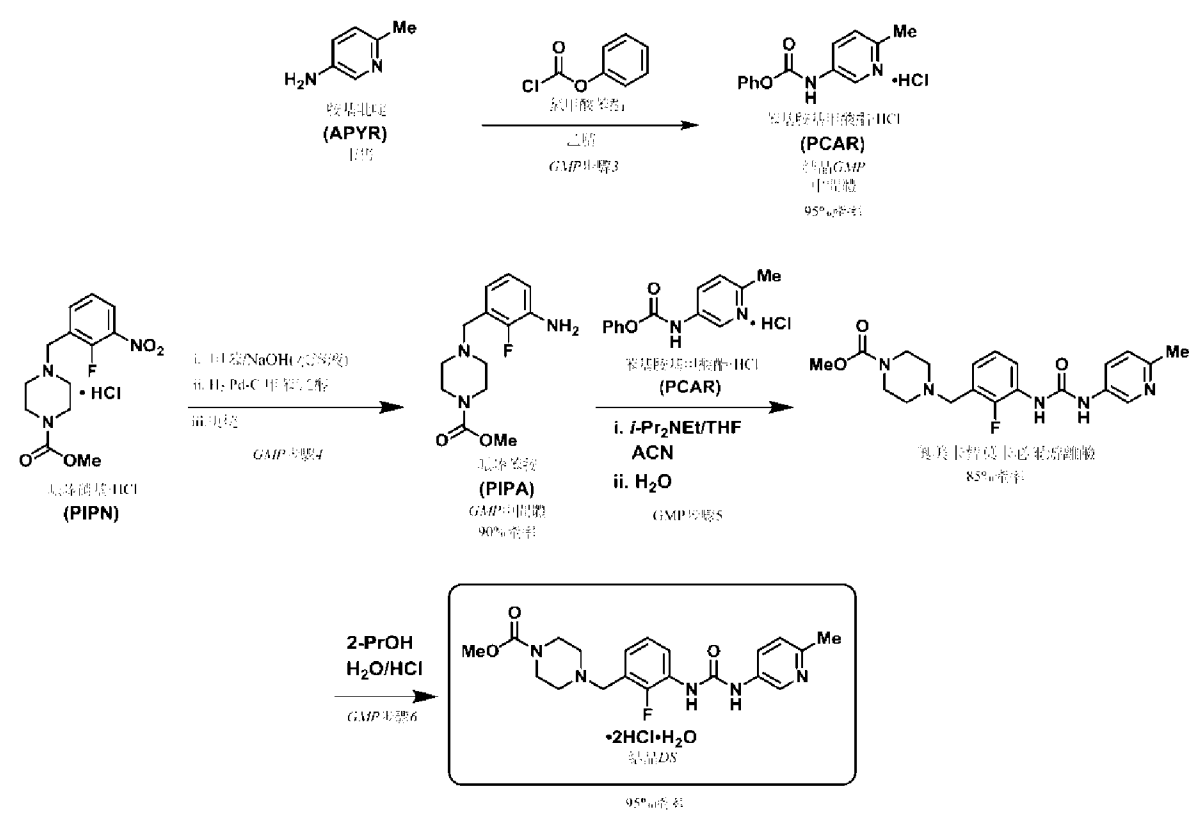
【0020】對於本文所揭示的合成，API起始材料在序列中向上游移動，以適應選擇API起始材料和證明API起始材料合乎各種管理機構(例如EMA和FDA)的規章的要求。因此，與WO2014/152270中揭示的兩步序列相比，本文揭示的方法包括六個步驟。與較短的序列相比，這種延長的GMP序列提供了幾個優點。在形成中間體哌嗪硝基-HCl(PIPN)時，使用哌嗪-1-羧酸甲酯(PMEC)磷酸酯代替PMEC游離鹼。PMEC游離鹼是含有各種含量的哌嗪的油，其導致雜質的形成(例如產物PIPN中的BISN，參見

流程3)。相反，PMEC磷酸鹽是具有低且恆定含量的哌嗪的穩定結晶鹽。因此，使用PMEC半磷酸半水合物代替PMEC游離鹼顯著減少了雜質的形成。本文揭示的方法還允許在製備PCAR時中斷N-甲基吡咯啉酮(NMP)，考慮到NMP難以除去並出現在EU的REACH協定列表(化學材料的安全列表)中，上述情形是一個優勢。此外，本文揭示的方法改變了在其中進行PIP_N氫化以產生PIPA的溶劑，因為在之前的方法中使用乙酸異丙酯涉及蒸發結晶操作，這經常導致材料污染和不一致的結果。考慮到20℃下奧美卡替莫卡必爾游離鹼在異丙醇中的非常低的溶解度(～12 mg/mL)和在從四氫呋喃(THF)到異丙醇的溶劑交換期間形成不可攪拌的漿液，所以本文揭示的方法替代了具有挑戰性的溶劑交換。

【0021】 本文揭示的製備奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物的新的商業方法顯示在流程2中。它涉及六個GMP步驟。指定的商業API起始材料是2-氟-3-硝基-甲苯(FNT)、5-胺基-2-甲基吡啶(APYR)和PMEC磷酸鹽水合物。

流程2

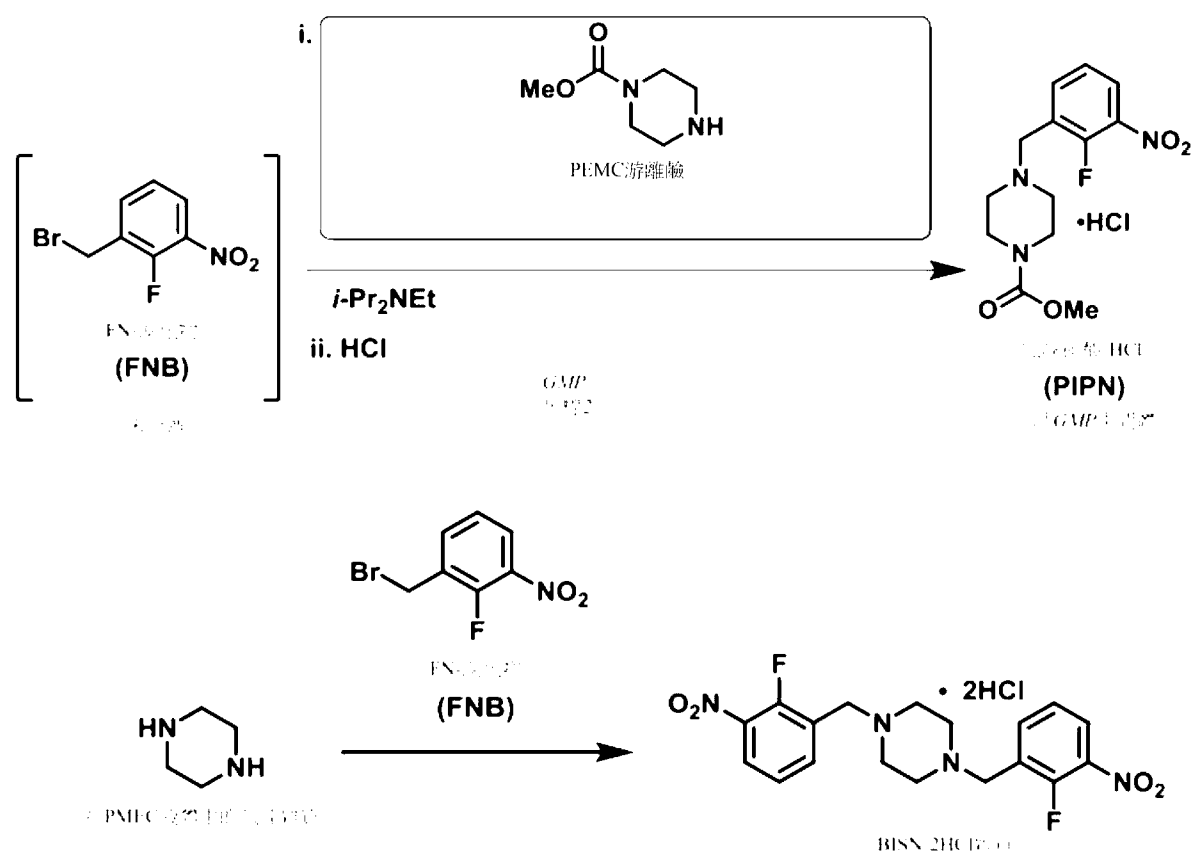




【0022】 FN-甲苯是使用短的合成序列由甲苯製造的原料。所產生的異構體混合物的分餾提供了具有可接受純度的所需區域異構體2-氟-3-硝基-甲苯，其中任何其他異構體不超過0.5 GC面積%。使用該方法製造的2-氟-3-硝基-甲苯(FNT)具有可再現的品質，並且可以被指定為商業API起始材料。

【0023】 PIPN製造：PMEC磷酸鹽，例如PMEC磷酸鹽水合物，是在單一步驟中從哌嗪製備的API起始材料。先前的製備PIPN的方法使用PMEC游離鹼作為原料，其可以購買，但是為含有不同量的哌嗪的油。在25℃下儲存時，在PMEC游離鹼中觀察到高達18 LC面積%的哌嗪含量。如流程3所示，殘留的哌嗪導致在產物PIPN中形成雜質BISN。

流程3

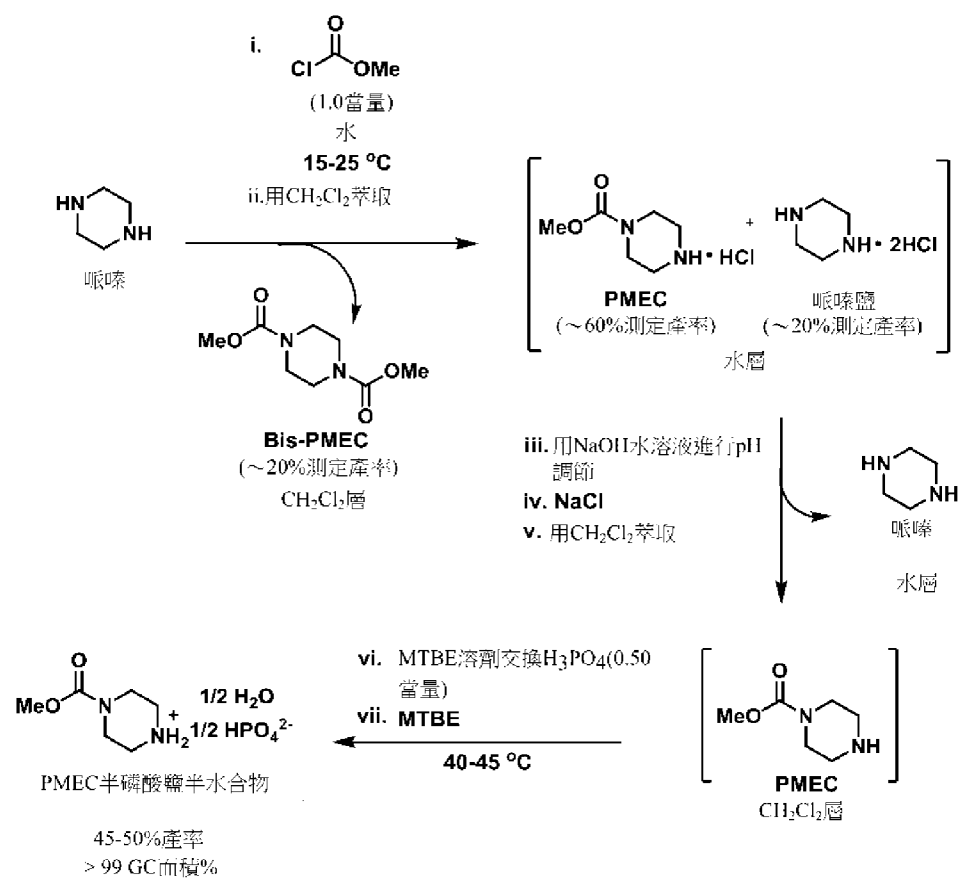


【0024】 尋求具有低和恆定含量哌嗪的PMEC的穩定結晶鹽作為商業API起始材料。因此篩選了多種鹽以鑒定合適的候選物。如圖1所示，發現PMEC磷酸鹽，例如PMEC磷酸鹽水合物比相應的硫酸鹽和乙酸鹽吸濕性小。它可以存放在密封的鋁袋中以避免接觸潮氣。

【0025】 作為優點，可以將PMEC磷酸鹽例如PMEC磷酸鹽水合物直接加入到反應混合物中以製備PIPN。相反，考慮到形成來自FN-溴化物(FNB)和乙酸根陰離子的副產物，PMEC乙酸鹽在加入到反應混合物之前必須轉化成PMEC游離鹼。PMEC磷酸鹽例如PMEC磷酸鹽水合物包含低含量的哌嗪(<0.4 GC面積%)，其在儲存時不增加。PMEC磷酸鹽，例如PMEC磷酸鹽水合物已成功用於製造PIPN。由此製造的一批PIPN(5 kg)含有小於0.1 LC面積%的殘留BISN。

【0026】 開發了一種製備PMEC磷酸鹽水合物的方法，包括用氯甲酸甲酯處理哌嗪，然後在用氫氧化鈉水溶液中中和後在有機層中萃取作為游離鹼的PMEC，如流程4所示。在從二氯甲烷到第三丁基甲基醚的溶劑交換之後，藉由加入磷酸和過濾使目標鹽結晶。以45-50%產率和> 99 GC面積%，從哌嗪中分離PMEC磷酸鹽水合物。已經觀察到PMEC磷酸鹽水合物樣品中的哌嗪含量<0.4 GC面積%。PMEC磷酸鹽水合物的DSC譜和XRPD圖分別示於圖2和3中。PMEC磷酸鹽的PMEC:磷酸鹽的化學計量比為約2:1，因此在本文中可互換地稱為PMEC磷酸酯或PMEC半磷酸酯，PMEC磷酸鹽。PMEC磷酸鹽的水合物可以如本文詳述的來形成，並且這種水合物具有約2:1:1 PME:磷酸鹽:水的化學計量比，並且可互換地稱為PMEC磷酸鹽水合物、PMEC半磷酸鹽半水合物或PMEC磷酸鹽水合物。應該理解，PMEC磷酸鹽水合物中PMEC、磷酸鹽和水的比例可以與上述2:1:1化學計量比略有不同，例如，比例為6:4:3等。可以對藉由本文揭示的方法製備的材料進行元素分析和/或單晶X射線結構分析。所分離鹽的中PMEC、磷酸鹽和水的比例是一致的，並且確定PMEC:磷酸鹽:水的確切比例不會不利地影響本文PMEC磷酸鹽水合物鹽在奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物的製備中作為起始材料的預期用途的適用性。

流程4



【0027】 製備PMEC磷酸鹽例如PMEC磷酸鹽水合物的一般合成方法包括將哌嗪和氯甲酸甲酯混合以形成PMEC，加入0.5莫耳當量的磷酸(例如在水溶液中)以形成磷酸鹽，並視情況地過濾鹽。哌嗪和氯甲酸甲酯的反應可以在20至55℃的溫度下進行1至12小時。

【0028】 流程4中示出了特定的萃取方法和反應後處理程序以純化PMEC磷酸鹽。但是，可以採用其他後續處理程序。藉由用有機溶劑如二氯甲烷、二氯乙烷或2-甲基四氫呋喃或其混合物萃取，可以從哌嗪和氯甲酸甲酯的反應混合物中形成的雙-PMEC中純化PMEC。在一些實施例中，有機溶劑包含二氯甲烷。不需要的雙-PMEC分離至有機溶劑層中，並且所需的PMEC保留在水層中。PMEC可以進一步純化。例如，可以藉由加入鹼性水溶液將水溶液中的PMEC調節至鹼性pH(例如8至14)，並用有機

溶劑如二氯甲烷、二氯乙烷或2-甲基四氫呋喃或其混合物來萃取，其中PMEC在有機溶劑中。在一些情況下，有機溶劑包含二氯甲烷。有機溶劑中的PMEC可以從萃取有機溶劑進行溶劑交換成甲基第三丁基醚(MTBE)，並與磷酸反應形成磷酸鹽。

【0029】 在一些具體的實施例中，在 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下將哌嗪懸浮在4.0體積(V)的水中。保持批料溫度 $\leq 20^{\circ}\text{C}$ ，在 ≥ 1 小時內加入氯甲酸甲酯(1當量)。將反應在 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 ≥ 1 小時。進行一次或多次二氯甲烷萃取，每次都丟棄二氯甲烷層。用10 M NaOH水溶液(0.8當量)處理水層以將pH調節至9.5和10.3之間。將NaCl(1.47當量)加入到水層中並進行二氯甲烷洗滌($2\times 4\text{ V}$)。將二氯甲烷層合併，蒸餾至2.5 V。加入甲基丁基醚(MTBE)(8 V或4.5 V)並將溶液濃縮至2.5 V。加入MTBE(3.5或4.5 V)並濃縮至2.5 V。再次加入MTBE(3.5 V)並將混合物拋光過濾。將過濾後的溶液升溫至 $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ (例如40至 50°C)，並在保持批料溫度為 $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ (例如40至 50°C)的同時，在 ≥ 3 小時內加入MTBE(1.5 V或3.5 V)中的85%磷酸(0.5當量)溶液。在2小時內將懸浮液冷卻至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，並在 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌1小時。過濾懸浮液，用MTBE(2 V)洗滌所得濾餅並乾燥(例如，使用氮氣和真空 ≥ 24 小時)。藉由GC，PMEC磷酸鹽水合物的產率為48.5%，具有100%LC面積%，64.6 wt%測定，藉由卡爾費休滴定的4.2 wt%水含量，0.44 wt%殘留MTBE和0.2面積%殘留哌嗪。

【0030】 由FNT製造PIP_N的程序：FNT可以被溴化以形成FNB，FNB又可以與PMEC磷酸鹽水合物反應以形成PIP_N(參見例如流程2的頂部)。FNT可以藉由在70-95°C的溫度下與NBS和苯甲醯氯在乙酸中反應而溴化以形成FNB。FNB可以視情況地用甲苯萃取和/或用鹼性水溶液洗滌

以除去雜質。或者，FNT可以藉由與溴酸鈉和亞硫酸氫鈉在乙酸異丙酯和水中反應而溴化以形成FNB。藉由與溴酸鈉和亞硫酸氫鈉反應形成的FNB可以視情況地用硫代硫酸鈉水溶液和/或氯化鈉水溶液洗滌以除去雜質。無論FNT如何形成FNB，都可以視情況地在30至65℃的溫度下用亞磷酸二乙酯和三烷基胺(例如三乙胺或二異丙基乙胺)處理以減少不需要的二溴化雜質。無論FNB如何從FNT形成，都可以與三烷基胺鹼(例如三乙胺或二異丙基乙胺)和PMEC磷酸鹽水合物混合以形成PIPN。PIPN可以藉由與鹽酸混合而進一步轉化成鹽酸鹽形式，並且可以進一步分離。

【0031】 在一些具體的實施例中，將2-氟-3-硝基甲苯(3.0 kg，1當量)裝入反應器中，然後裝入過氧化苯甲醯(0.03當量)和N-溴代琥珀醯亞胺(0.56當量)。向反應器中裝入乙酸(3 V)，並將該批料加熱至83℃。1.5小時後，將NBS(0.56當量)在乙酸(1 V)中的漿液裝入反應器中。再過1.5小時後，將NBS(0.56當量)在乙酸(1 V)中的第二漿液裝入反應器中。再過5小時後，將H₃PO₃(0.1當量)在乙酸(0.1 V)中的溶液裝入反應器中，將該批料攪拌30分鐘，然後冷卻至20℃。向反應器中裝入水(5.5 V)和甲苯(8 V)，劇烈攪拌批料30分鐘。然後停止攪拌，並使層分離。丟棄下層水層。將NaOH(1.7當量)在水(7V)中的溶液裝入反應器中，同時保持批料溫度低於30℃。將該批料劇烈攪拌30分鐘。攪拌停止，使層分離。將該批料過濾到乾淨的反應器中並使層分離。丟棄下層水層。向反應器中裝入N,N-二異丙基乙胺(0.53當量)，然後裝入甲醇(0.23 V)，將該批料加熱至40℃。將亞磷酸二乙酯(0.46當量)在甲醇(0.23 V)中的溶液裝入反應器中，將該批料攪拌3小時。批料冷卻至20℃。在20℃下向藉由2-氟-3-硝基甲苯的自由基溴化來製備的1當量2-氟-3-硝基苯基甲基溴在甲苯(9V)中的

溶液中加入2.3當量二異丙基乙胺。向攪拌的溶液中逐滴加入1.05當量PMEC磷酸鹽水合物在甲醇(2.6V)中的溶液。攪拌 ≥ 3 小時後，加入水(5V)並使層分離。有機相用飽和 NH_4Cl 水溶液(5V)洗滌兩次，然後用飽和 NaHCO_3 水溶液(5V)洗滌一次。拋光過濾後，甲苯層用異丙醇(9.7V)和水(0.5V)稀釋。將溶液溫熱至 55°C ，並在30分鐘內加入濃 HCl (0.15V)。該溶液用PIP N-HCl (3 mol%)接種並在 55°C 下保持15分鐘。在4小時內加入額外的濃 HCl (0.62V)。該溶液在 55°C 下保持15分鐘，並在 ≥ 1 小時內冷卻至 20°C 。將溶液攪拌30分鐘並過濾。晶體用IPA(5.6V)洗滌兩次。將濾餅在真空和氮氣下乾燥，得到PIP N-HCl (82%產率，98.6 wt%，99.6 LCAP)。

【0032】 在其他具體實施例中，將2-氟-3-硝基甲苯(3.0 kg，1當量)裝入反應器中，然後裝入過氧化苯甲醯(0.03當量)和N-溴代琥珀醯亞胺(NBS，0.1當量)。將乙酸(2 V)裝入反應器中，並將混合物加熱至 83°C 。攪拌反應混合物1.5小時，加入NBS(0.4當量)在乙酸(0.9 V)中的漿液。攪拌反應混合物1.5小時，加入NBS(0.4當量)在乙酸(0.9 V)中的第二漿液。攪拌反應混合物1.5小時，加入NBS(0.8當量)在乙酸(1.6 V)中的第二漿液。加入乙酸(1.0當量)並將反應混合物攪拌1.5小時，並將磷酸(H_3PO_3 ，0.1當量)在乙酸(0.1 V)中的溶液裝入反應器中。攪拌混合物60分鐘並冷卻至 20°C 。向容器中加入水(5.5 V)和甲苯(8 V)，劇烈攪拌兩相混合物30分鐘。攪拌停止，使層分離。丟棄水層。裝入氫氧化鈉(1.7當量)在水(7 V)中的溶液，同時保持溫度低於 30°C 。劇烈攪拌兩相混合物30分鐘。攪拌停止，使層分離。將兩相混合物過濾並使層分離。丟棄水層。將反應混合物轉移到單獨的乾淨容器中，用甲苯(1.2 V)沖洗原始容器，並將沖洗體

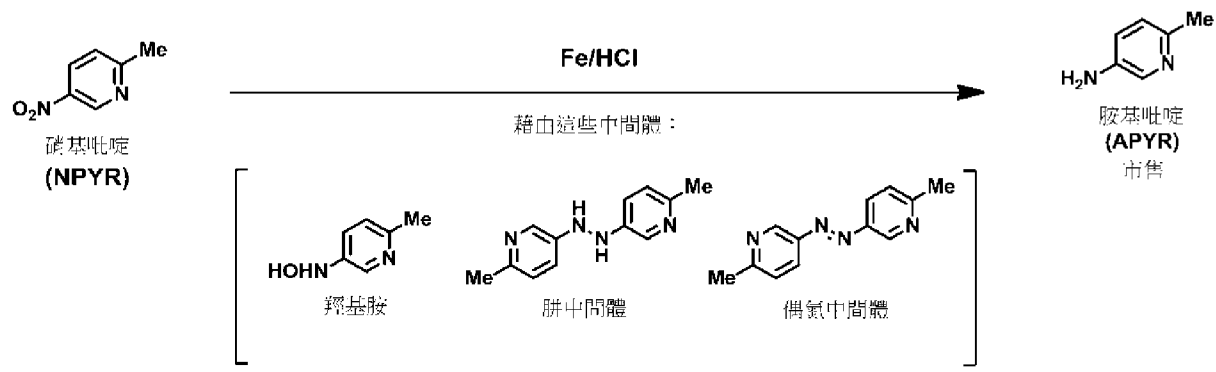
積加入到反應混合物中。向有機層中裝入N,N-二異丙基乙胺(0.53當量)和甲醇(0.23 V)，並將混合物加熱至40℃。裝入亞磷酸二乙酯(0.46當量)在甲醇(0.23 V)中的溶液，並將反應混合物攪拌3小時。將混合物冷卻至20℃。向藉由2-氟-3-硝基甲苯(FNT)的自由基溴化來製備的FNB在甲苯中的溶液中加入二異丙基乙基胺(2.3當量)和甲苯(1 V)。將FNB溶液加入到甲醇(1.8 V)和PMEC磷酸鹽水合物(1.05當量)的溶液中。含有FNB溶液的原始容器用甲醇(0.8 V)沖洗，並將沖洗體積加入到反應混合物中。將反應混合物在25℃攪拌4小時，加入水(5 V)，同時保持批料溫度低於30℃。攪拌兩相混合物30分鐘，使層分離。有機相用3 M氯化銨水溶液(5 V)洗滌兩次，並用1 M碳酸氫鈉水溶液(5 V)洗滌一次。將反應混合物轉移到單獨的乾淨容器中，用甲苯(1 V)沖洗原始容器，並將沖洗體積加入到反應混合物中。拋光過濾後，將異丙醇(9.7 V)和水(0.6 V)加入有機溶液中。將溶液溫熱至55℃，並在30分鐘內加入32 wt%鹽酸水溶液(0.25當量)。將該溶液在55℃下攪拌15分鐘，並用PIP(鹽酸鹽，0.045當量)在異丙醇(0.2 V)中的漿液接種。將懸浮液在55℃攪拌30分鐘。在4小時內加入另外的32 wt%的鹽酸水溶液(1.0當量)。將懸浮液在55℃攪拌30分鐘，並在2小時內冷卻至20℃。攪拌懸浮液30分鐘並過濾。產物濾餅用異丙醇(5.6 V)洗滌兩次。將產物濾餅在過濾器/乾燥器上乾燥以提供82%產率的PIP，具有98.6 wt%的測定和99.6 LC面積%。

【0033】 在一些具體的實施例中，將2-氟-3-硝基甲苯(5.1克)溶於乙酸異丙酯(30 mL)中並加入溴酸鈉(14.9克)在水(50 mL)中的溶液。將混合物冷卻至10℃。在20分鐘內加入亞硫酸氫鈉(10.3 g)在水(100 mL)中的溶液。將所得混合物加熱至80℃歷時3小時。反應容器可以接近可見光。將

內容物冷卻至20℃並分離各相。有機相依次用10%硫代硫酸鈉水溶液和飽和氯化鈉水溶液洗滌。以74%的測定產率獲得1-(溴甲基)-2-氟-3-硝基苯(FNB)，其中二溴化物產物的測定產率為11%。

【0034】 APYR製造：5-胺基-2-甲基吡啶(APYR)作為原材料可商購獲得，然而其含有不同量的鹽酸鹽(3-5 wt%)並以深棕色或黑色材料提供。另外，它可以含有多種潛在的基因毒性雜質，如流程5所示。因此，為了使用APYR作為具有高且一致純度的商業API起始材料，需要APYR的純化協定或製備APYR的合成方法。

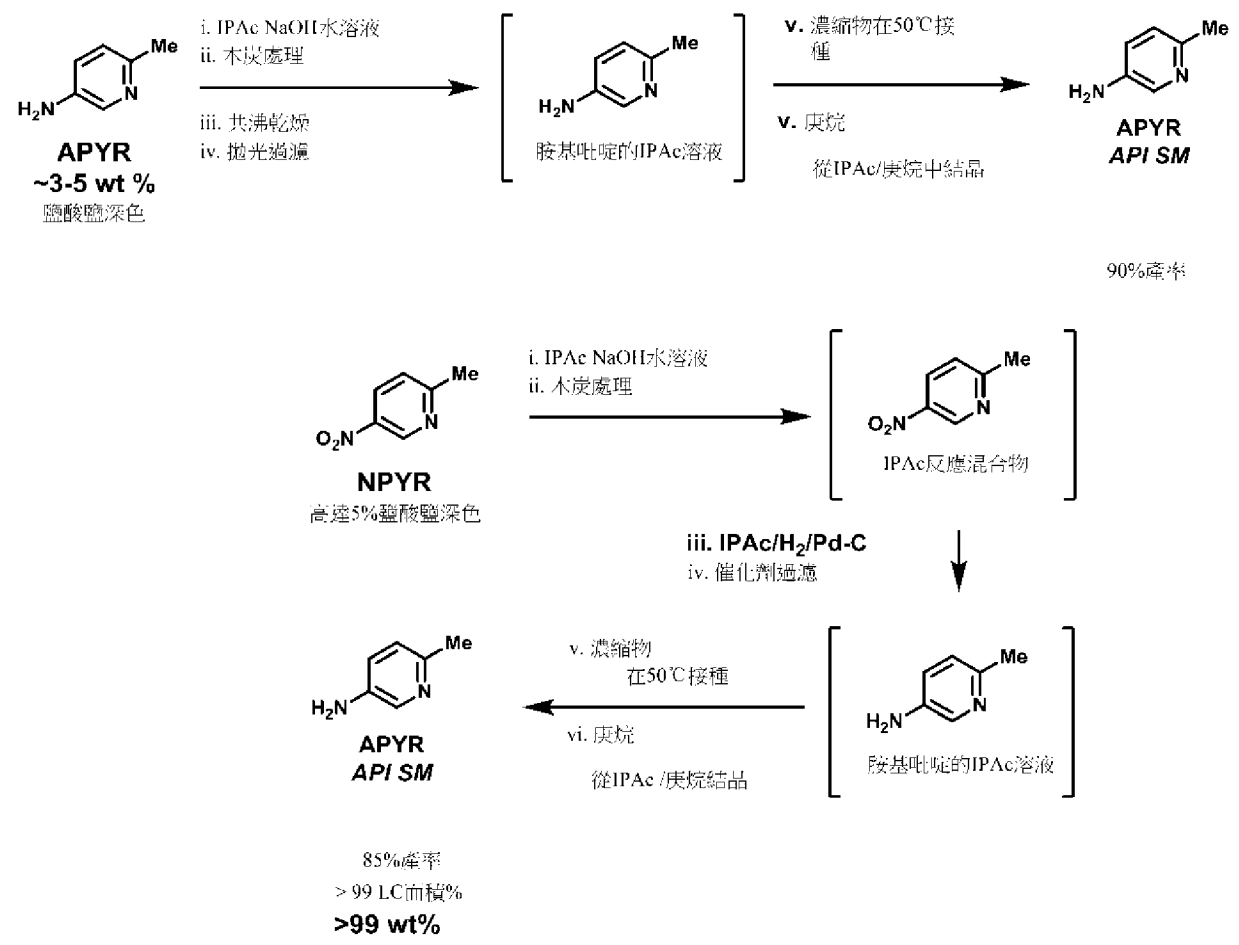
流程5



【0035】 提供了藉由用氫氧化鈉水溶液洗滌具有至多10 wt%相應鹽酸鹽的APYR的乙酸異丙酯溶液並隨後將有機相與木炭混合來純化APYR的方法。視情況地在有機相的共沸乾燥和拋光過濾之後，APYR可以從乙酸異丙酯和庚烷中結晶。流程6說明瞭純化APYR的過程。APYR的純化包括將APYR鹽酸鹽轉化為APYR游離鹼，並使用APYR的乙酸異丙酯溶液的鹼性氫氧化鈉水溶液洗滌來除去無機材料。在木炭處理(例如，與木炭混合並過濾懸浮液或使乙酸異丙酯溶液經由木炭膠囊來再循環)之後，將包含APYR的溶液共沸乾燥並拋光過濾。將澄清的乙酸異丙酯溶液濃縮，並且藉由加入庚烷使APYR結晶。APYR以> 99 LC面積%和> 99 wt%測定

來分離。

流程6



【0036】 在一些具體的實施例中，用1N NaOH水溶液(1.0體積)洗滌粗5-胺基-2-甲基吡啶(APYR)在乙酸異丙酯(IPAc)(15體積)中的溶液並經由木炭膠囊循環，直至滿足製造過程中的溶液顏色(COS)控制(COS≤20)。藉由濃縮將溶液共沸乾燥至約6體積，並加入乙酸異丙酯(8體積)。將混合物拋光過濾到單獨的容器中。原始容器用乙酸異丙酯(1.0體積)沖洗，並將沖洗體積加入到反應混合物中。將溶液例如藉由減壓蒸餾來濃縮並將產物從乙酸異丙酯和庚烷(1:4，10體積)中結晶。在某些情況下，溶液在60℃濃縮至3體積，並用純化的APYR(1 mol%)接種。攪拌該懸浮液30分鐘，在3小時內冷卻至20℃，並攪拌1小時。在3小時內加入庚

烷(8體積)以完成材料的結晶。將該懸浮液攪拌1小時，過濾，並使用庚烷(2×3體積)洗滌產物濾餅。藉由過濾來分離純化的APYR，乾燥，並且以90%產率以及≥99 LC面積%獲得。

【0037】 來自NPYR的APYR：在某些情況下，APYR由NPYR合成，如流程6所概述。NPYR在鈀催化劑存在下氫化形成粗APYR，其可以從乙酸異丙酯和庚烷中結晶出來。NPYR產生粗APYR的氫化在鹼性水洗和木炭處理後進行。木炭處理包括與木炭混合並過濾懸浮液或使乙酸異丙酯溶液經由木炭膠囊來再循環。將APYR溶液共沸乾燥並過濾。APYR從乙酸異丙酯和庚烷中結晶出來。在一些情況下，NPYR在氫化之前藉由用乙酸異丙酯和氫氧化鈉水溶液洗滌並且進行木炭處理(與木炭混合然後過濾木炭)而純化。

【0038】 在一些具體實施例中，用1N NaOH水溶液(2 V)和水(2 V)洗滌2-甲基-5-硝基吡啶(NPYR)的乙酸異丙酯(15 V)溶液。該溶液視情況地經由木炭膠囊循環，直到滿足製造過程中的溶液顏色(COS)控制($\text{COS} \leq 20$)。在5%Pd/C(在由BASF EscatTM 1421銷售的活性炭上，1.5 wt%負載量)存在下，例如在70psi/50-60°C(例如55°C)用4.5巴氫將NPYR氫化大約1小時。將反應混合物過濾並藉由濃縮至約7 V進行共沸乾燥，加入8 V乙酸異丙酯並拋光過濾。在60°C減壓下將溶液濃縮至3 V。視情況地藉由用純APYR(1 mol%)接種和/或視情況地藉由冷卻至20°C，從乙酸異丙酯和庚烷(1:4)來使產物結晶。視情況過濾產物並使用庚烷(2×3 V)洗滌。APYR以75%的產率分離，含量≥99 LC面積%。

【0039】 PCAR製造：在先前揭示的製備奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物的方法中，N-甲基吡咯啶酮(NMP)用作製備PCAR的共溶劑。但

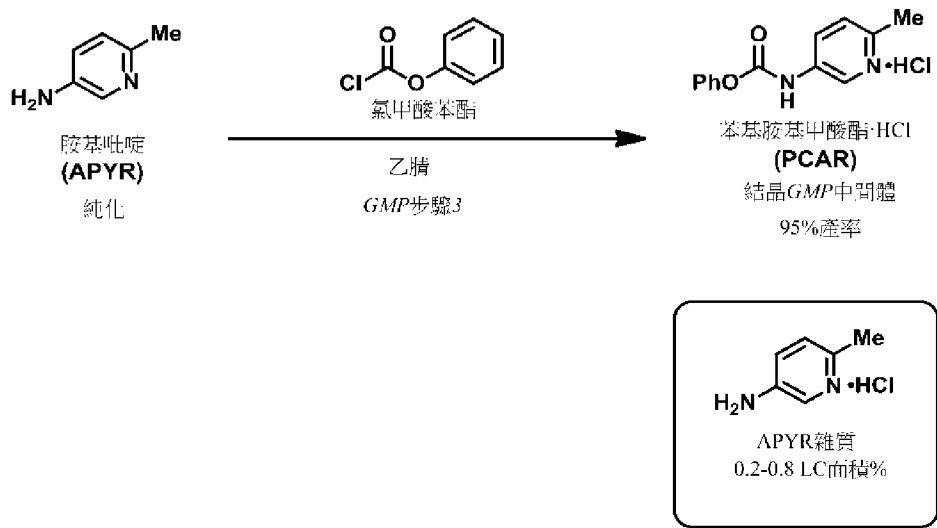
是，NMP難以從產物濾餅中除去，因為需要使用30體積的乙腈進行洗滌以將其在濾餅中的含量降低到5000 ppm以下。此外，NMP是一種潛在的有害溶劑，已被納入歐盟管制的REACH協定列表中，用於改善對人類健康和環境的保護，使之免受化學品可能帶來的風險。已經發現，藉由使用如上所述製備的純化的APYR，在不使用NMP的情況下(參見流程7)，分離的結晶PCAR中APYR鹽酸鹽的含量可以容易地保持在1 LC面積%以下。對於未純化的APYR，情況並非如此，因為在沒有NMP的情況下從該起始材料製備的分離的PCAR中發現1至2 LC面積%的APYR鹽酸鹽，並且構成令人驚訝的發現。

【0040】 因此，本文提供了藉由將APYR和氯甲酸苯酯在乙腈中且在不存在NMP的情況下混合來製備PCAR的方法。反應可以在15至30℃下進行1至15小時。該方法可以使用如上所述純化的APYR，例如去除APYR鹽酸鹽和深色。如上所述，可以從NPYR製備APYR。PCAR可以形成為其鹽酸鹽。該PCAR可以例如作為鹽酸鹽結晶。

【0041】 在一些具體的實施例中，將5-胺基-2-甲基吡啶(APYR)在ACN(15體積)中的溶液與氯甲酸苯酯(1.05當量)在20±5℃下反應3小時，同時產物從反應混合物中結晶。將產物漿液過濾並將濾餅在過濾器/乾燥器上乾燥。分離的PCAR產率為97%，HPLC純度≥99%，APYR 0.3%和R-尿素0.25%。在一些情況下，向純化的APYR中加入乙腈(14體積)並將混合物攪拌30分鐘。將混合物拋光過濾到單獨的容器中。原始容器用乙腈(1.0體積)沖洗，並將沖洗體積加入到反應混合物中。在20℃下，在PCAR晶種(0.01當量)存在下，在5小時內加入氯甲酸苯酯(1.05當量)。再攪拌混合物2小時。藉由過濾分離產物，並用乙腈(2×2體積)洗滌濾餅。濾餅在過

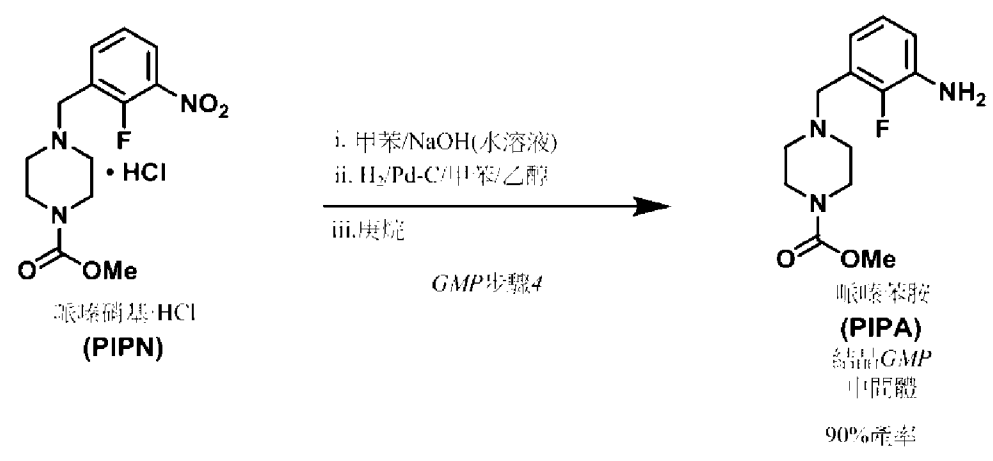
濾器/乾燥器上乾燥。PCAR分離的產率為97%，具有≥99 LC面積%PCAR和0.3 LC面積%殘留APYR。

流程7



【0042】 PIPA製造：在先前的製備奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物的過程中PIP_N氫化得到PIPA期間使用的溶劑是乙酸異丙酯。氫化反應在該溶劑中進行得很好，但是由於PIPA在乙酸異丙酯:庚烷混合物中的高溶解度的比例高於5:95，蒸發結晶(在產物結晶過程中蒸餾溶劑)是必需的。在產物溶液接種後，需要藉由蒸餾來降低所用的高含量乙酸異丙酯，從而導致產物污染並且缺乏製程穩定性。對於本文揭示的方法，考慮到在過濾之前即刻實現的甲苯:庚烷比率為30:70，消除了蒸發結晶，因此用甲苯代替乙酸異丙酯消除了上述所有問題。此外，乙醇在氫化反應過程中用作共溶劑，以增加PIPA的溶解度並確保副產物在水中的混溶性。最後，用氫氧化鈉水溶液代替碳酸氫鈉水溶液以操作PIP_N的游離鹼化以用於商業過程以限制水性洗滌溶液體積並消除脫氣。流程8介紹了如本文所揭示的從PIP_N製備PIPA的方法。

流程8



【0043】 因此，本文提供了合成PIPA的方法，其包括將PIP_N(其可以包含PIP_N鹽酸鹽)、無機鹼的水溶液和甲苯混合以形成PIP_N游離鹼溶液。例如，無機鹼可以是碳酸氫鈉或氫氧化鈉。在一些實施例中，無機鹼包括氫氧化鈉。然後將PIP_N游離鹼溶液在甲苯和醇溶劑中在鈀催化劑存在下氫化形成粗PIPA。醇溶劑可以包含乙醇或異丙醇。然後從庚烷和甲苯溶劑混合物中使PIPA結晶。

【0044】 在一些具體的實施例中，在20℃下向1當量PIP_N-HCl和甲苯(4V)的混合物中加入1M的NaOH水溶液(3.3V)。攪拌持續1小時，然後分離各相。有機層用水(2.4V)和飽和鹽水(0.6V)的混合物洗滌兩次，然後將有機層蒸餾至3.8V。過濾溶液，用甲苯(1V)沖洗反應器，過濾沖洗溶液，然後合併有機層。向甲苯層中加入Pd/C(0.7 wt%)，並將非均相混合物裝入氫化容器中。將乙醇(1V)加入到混合物中。氫化在20℃下在60 psig的氫氣下進行。反應完成後，將混合物過濾並用甲苯(1V)沖洗。將混合物蒸餾至2.4V，在35℃下用1 mol%PIPA的庚烷溶液(0.1V)接種，然後冷卻至20℃。庚烷(5.6V)的加入在3小時內完成。將混合物過濾並在真空和氮氣下乾燥，得到PIPA(90%產率，≥97.0 wt%，≥98.0 LCAP)。

【0045】 在一些其他具體實施例中，將1N氫氧化鈉水溶液(3.3體積)

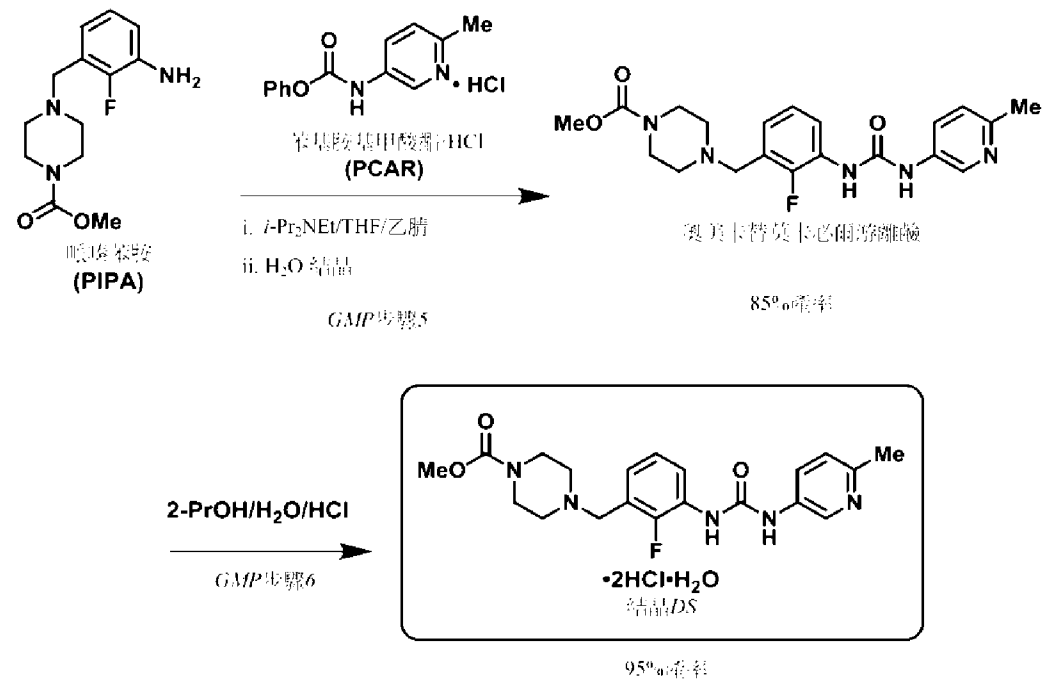
加入到懸浮在甲苯(4體積)中的1當量的PIPN(鹽酸鹽)。將兩相混合物在20℃下攪拌1小時，使相分離。有機層用0.9 M氯化鈉水溶液(3體積)洗滌兩次。藉由濃縮至約3.8體積將反應混合物共沸乾燥並過濾。傳輸管路用甲苯(1體積)沖洗，沖洗溶液與PIPN溶液合併。向PIPN溶液中加入乙醇(1體積)，並在5%Pd/C(在由BASF作為Escat 1421來銷售的活性炭上，0.7 wt%催化劑負載量)存在下，在15℃下使用4巴氫氣壓力來執行起始材料的氫化。反應完成後，過濾混合物。用甲苯(1V)沖洗氫化高壓釜和過濾的催化劑，並將沖洗溶液與反應混合物合併。將溶液濃縮至2.4體積，並在38℃下用1 mol%PIPA的庚烷溶液(0.1體積)接種。將混合物在38℃下攪拌30分鐘，在2小時內冷卻至20℃，並在該溫度下攪拌30分鐘。在3小時的過程中加入庚烷(5.6體積)並將混合物攪拌30分鐘。將混合物過濾並在過濾器/乾燥器上乾燥。將該濾餅用庚烷:甲苯(7:3，總體積2)洗滌一次，用庚烷(2體積)洗滌一次。分離PIPA的產率為88%，具有≥98.0%測定和≥98.0 LC面積%。

【0046】 製備奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物：製備奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物的先前方法涉及一種疊縮程序，藉由該程序將奧美卡替莫卡必爾製備成THF溶液，然後將溶劑替換為異丙醇。然而，考慮到在20℃下奧美卡替莫卡必爾在異丙醇中的溶解度約為10 mg/mL並且在溶劑交換結束時異丙醇的總體積，在溶劑交換結束時95%的材料從溶液中析出，導致形成難以或不可能攪拌的漿液。一旦形成該漿液，由於質量傳遞不良，導致不能再進行蒸餾，留下高於製造過程中的控制(IPC)規範的漿液中的THF含量，例如大於或等於1 GC面積%。實際上，這會導致製造上的延遲，這是由於異丙醇需要再次充裝直到混合物可以被攪拌，隨後進行

額外的蒸餾和殘留THF的分析。另外，考慮到在蒸餾結束時異丙醇的可變量以及溶劑比率(異丙醇/水)對過濾後母液損失的影響，必須使用製造過程中的控制來驗證異丙醇和水的比例。

【0047】 考慮到先前報道的疊縮過程所帶來的挑戰，如本文所揭示的，已經開發了奧美卡替莫卡必爾游離鹼的分離(參見流程9)。在乙腈和THF中形成奧美卡替莫卡必爾後，加入水並分離奧美卡替莫卡必爾游離鹼，例如藉由結晶。晶體結塊經歷快速過濾和乾燥。然後將奧美卡替莫卡必爾游離鹼在鹽酸存在下溶於異丙醇和水中以製備奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物。使用這種改進的程序，避免了具有挑戰性的溶劑交換，並且不需要測量異丙醇和水的比例，因為在鹽形成步驟開始時將已知量的兩種溶劑加入到結晶的奧美卡替莫卡必爾游離鹼中。

流程9



【0048】 因此，本文提供了藉由將PIPA、PCAR和三烷基胺(例如三乙胺或二異丙基乙基胺)在乙腈和THF中混合以形成奧美卡替莫卡必爾來製備奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物的方法。奧美卡替莫卡必爾作為游

離鹼被分離，然後與2-3莫耳當量的鹽酸在異丙醇和水中混合以形成奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物，其可以視情況地從異丙醇和水中結晶。奧美卡替莫卡必爾游離鹼的分離可以藉由加入水來結晶和過濾來進行。PIPA和PCAR可以如上所述進行製備。

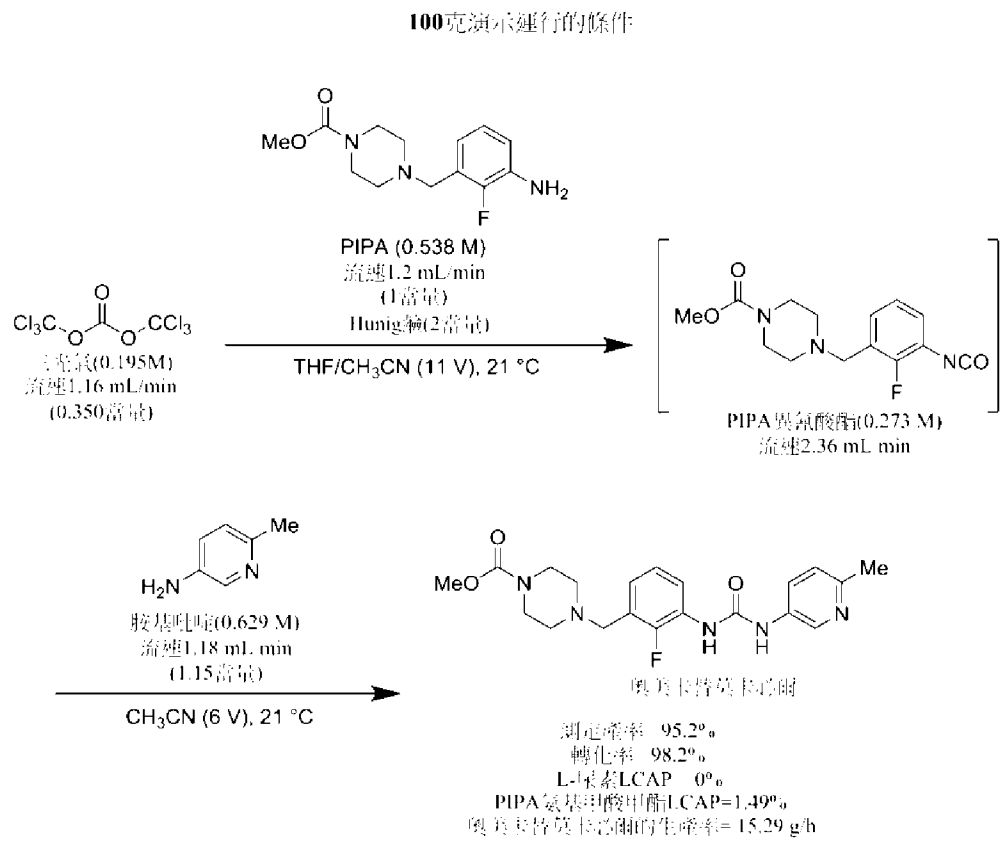
【0049】 在一些實施例中，將PIPA(2.1 kg，1當量)裝入反應器中，然後裝入PCAR(1.1當量)，然後裝入THF(2.5 V)，最後裝入乙腈(2.5 V)。向所得漿液中加入N,N-二異丙基乙胺(1.2當量)並將該批料加熱至55°C達16小時。然後在15分鐘內加入水(5 V)，並向反應器中裝入奧美卡替莫卡必爾游離鹼晶種(0.05當量)。攪拌批料15分鐘，並在3小時內加入水(10 V)。將該批料在1小時內冷卻至20°C並過濾。用3:1的水:乙腈(3 V)然後乙腈(3×3 V)洗滌濾餅。濾餅在過濾器/乾燥器中乾燥。奧美卡替莫卡必爾游離鹼以80%的產率分離為固體，具有99.9 LC面積%和99.3 wt%測定。

【0050】 將奧美卡替莫卡必爾游離鹼(2.6 kg，1當量)裝入反應器中，然後裝入2-丙醇(2.6 V)和水(1.53 V)。然後將該批料加熱到45°C。以保持批料溫度低於60°C的速率加入6 M HCl水溶液(2.2當量)。將該批料加熱至60°C達30分鐘，並在60°C下過濾至乾淨的反應器中。原始容器用異丙醇:水混合物(1:1，總體積0.1體積)沖洗，並將沖洗體積加入到反應混合物中。將該溶液冷卻至45°C，並將異丙醇(0.14或0.1 V)中的奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物晶種(0.05或0.03當量)的漿液裝入反應器中。將懸浮液攪拌1小時。在2小時內將異丙醇(3.68 V)裝入反應器中。在1小時內將混合物溫熱至55°C並在此溫度下保持30分鐘。經1小時將混合物冷卻至45°C。將該混合物攪拌2小時，然後在3小時內向反應器中加入異丙醇(7.37 V)。攪拌混合物1小時，然後在2小時內冷卻至20°C。將該混合物濕磨直

至達到d90規格(例如， $\leq 110\text{ }\mu\text{m}$)並過濾懸浮液。濕濾餅用異丙醇:水(95:5，2V)洗滌兩次。濕濾餅在真空下乾燥直至異丙醇含量低於1000 ppm。如果需要，使用例如潮濕的氮氣流將濾餅視情況再水合，直到固體的水含量為3.0-4.2 wt%。如果材料不符合規格，可以重新結晶。奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物作為固體以91.3%產率分離，具有99.96 LC面積%和100.1 wt%測定。

【0051】 使用連續製造法製備奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物：本文提供了使用連續製造方法製備奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物的方法。一般合成程序概述於下面的流程10中。

流程10



【0052】 因此，本文提供了製備奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物的方法，其包括將PIPA、三光氣和三烷基胺在乙腈和四氫呋喃中混合以形成PIPA異氰酸酯；混合PIPA異氰酸酯和APYR以形成奧美卡替莫卡必

爾游離鹼；並將奧美卡替莫卡必爾游離鹼與2至3莫耳當量的鹽酸在異丙醇和水中混合以形成奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物。PIPA、三光氣和三烷基胺(例如三乙胺或二異丙基乙胺)的反應可以藉由使用微混合器和反應迴路的連續製造來進行。PIPA異氰酸酯和APYR的反應可以藉由使用Y型混合器和反應迴路的連續製造來進行。可以如上所述製備PIPA和/或APYR。

【0053】 在一些實施例中，連續製造如下進行。向3頸1 L燒瓶中加入乙腈(471 mL)，然後加入PIPA(100.09 g，374 mmol)，攪拌混合物直至固體溶解。加入二異丙基乙胺(135 ml，770 mmol)並攪拌混合物直至均勻。向單獨的3頸1 L燒瓶中加入THF(620 mL)，然後加入三光氣(39.3 g，131 mmol)，攪拌混合物直至固體溶解。向單獨的3頸1 L燒瓶中加入乙腈(598 mL)，然後加入APYR(47.3 g，431 mmol)。攪拌混合物直至固體溶解。燒瓶連接到Asia注射泵。PIPA /二異丙基乙胺溶液的流動開始於1.2 mL/min(1.00當量PIPA)並且三光氣溶液流開始於1.16 mL/min(1.05當量的光氣)。製程流藉由微混合器混合，然後經由3 mL反應迴路來傳遞。藉由ReactIR監測PIPA向相應異氰酸酯的轉化。幾乎立即達到穩定狀態。

【0054】 APYR溶液流從1.18 mL/min(1.15當量)開始。將PIPA異氰酸酯和APYR物流在Y型混合器中匯合，並經由51 mL反應迴路設備(例如，具有10 mL體積的第一迴路、第二迴路25 mL和第三迴路16 mL的三迴路系統)來傳遞。使反應物流經過ReactIR流動池以監測反應進程並收集在含有MeOH(100 mL)的容器中。該設置連續運行5.5小時以提供約1.3 L反應產物溶液。

【0055】 在某些情況下，將產物溶液轉移至2 L反應容器中並濃縮

至約350 mL的體積。加入異丙醇(300 mL)並將混合物濃縮至350 mL的體積。最後的操作重複三次。

【0056】 最終蒸餾後，將容器回充氮氣，再加入300 mL異丙醇，然後加入125 mL水。夾套溫度設定為50℃，緩慢加入6 M HCl(82 mL)。夾套溫度降至45℃，加入1:1的異丙醇:水(50 mL)溶液。用另外5 g懸浮在15 mL異丙醇中的奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物來接種結晶，然後在45℃下保持1小時。向該混合物中加入異丙醇(227 mL)，並將溫度升至55℃達1小時。夾套溫度設定為45℃，並將混合物攪拌約16小時。在90分鐘內加入異丙醇(670 mL)。夾套溫度降至20℃，並將混合物攪拌2小時。過濾漿液，濾餅用800 mL 95:5的異丙醇:水洗滌。濾餅在真空下乾燥。以93.5%產率(99.09 g)分離奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物，具有99.17 wt.%和99.7%LCAP純度。

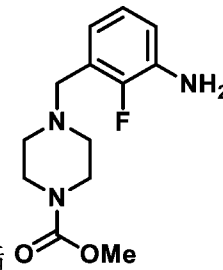
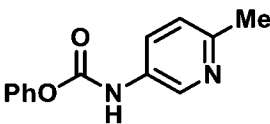
【0057】 在一些情況下，向反應混合物中加入異丙醇(315 mL)和水(125 mL)。將混合物加熱至50℃並加入6 M鹽酸水溶液(82 mL)。將該溶液冷卻至45℃，並加入異丙醇:水混合物(1:1，50 mL)中的奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物晶種(5 g)的漿液。將懸浮液在45℃攪拌1小時。加入異丙醇(227 mL)並將混合物加熱至55℃1小時。將該懸浮液冷卻至45℃並攪拌16小時。在90分鐘內加入異丙醇(670 mL)。將混合物冷卻至20℃並攪拌2小時。過濾漿液，濾餅用95:5的異丙醇:水(800 mL)溶液洗滌。濾餅在過濾器/乾燥器上乾燥。奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物以93.5%產率(99.1 g)分離，具有99.17 wt%測定和99.7 LC面積%。

【0058】 本文揭示的許多過程包括標記為可選的步驟。在某些情況下，不執行可選步驟。在其他情況下，執行可選步驟。

【發明申請專利範圍】

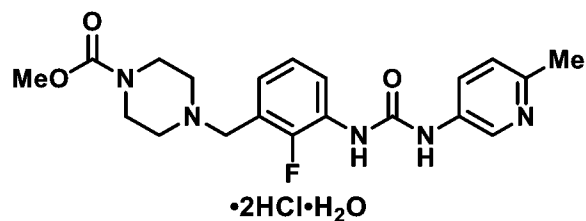
【請求項1】

一種製備奧美卡替莫卡必爾(omecamtiv mecarbil)二鹽酸鹽水合物的方法，其包括：

(a) 將4-(3-胺基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯 (PIPA)、
 (PIPA)、
 苯基(6-甲基吡啶-3-基)胺基甲酸酯
 (PCAR) 和三烷基胺在
 乙腈和四氫呋喃中混合以形成粗奧美卡替莫卡必爾的溶液；

(b) 從奧美卡替莫卡必爾粗溶液中分離奧美卡替莫卡必爾游離鹼；
 及

(c) 將分離的奧美卡替莫卡必爾游離鹼與2至3莫耳當量的鹽酸在異丙醇和水中混合以形成奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物



【請求項2】

如請求項1之方法，其中該三烷基胺包含二異丙基乙胺或三乙胺。

【請求項3】

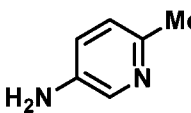
如請求項1或2之方法，其中步驟(b)的分離包括藉由將水添加至來自步驟(a)的粗奧美卡替莫卡必爾的溶液來結晶奧美卡替莫卡必爾游離鹼並過濾結晶的奧美卡替莫卡必爾游離鹼。

【請求項4】

如請求項1或2之方法，進一步包括包括從異丙醇和水中結晶奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物。

【請求項5】

如請求項1或2之方法，其中該PCAR係以包括以下之方法製備：在乙

腈中混合5-胺基-2-甲基吡啶  (APYR)和氯甲酸苯酯以形成PCAR，其中混合在不存在的N-甲基吡咯啉酮(NMP)的情況下進行。

【請求項6】

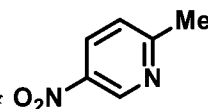
如請求項5之方法，其中該混合在15至30°C的溫度下進行1至15小時。

【請求項7】

如請求項5之方法，其中該PCAR形成為鹽酸鹽。

【請求項8】

如請求項5之方法，進一步包括藉由包括以下的方法製備APYR：(i)

在鈀催化劑存在下氫化2-甲基-5-硝基吡啶  (NPYR)以形成粗APYR；和(ii)從乙酸異丙酯和庚烷中的粗APYR，使APYR結晶。

【請求項9】

如請求項8之方法，進一步包括，在步驟(i)之前，用氫氧化鈉水溶液洗滌在乙酸異丙酯中的NPYR，然後將在乙酸異丙酯中的洗滌過的NPYR與木炭混合。

【請求項10】

如請求項5之方法，進一步包括，在混合APYR和氯甲酸苯酯之前，藉由包括以下的方法純化APYR：

(i) 用氫氧化鈉水溶液來洗滌粗 APYR 的乙酸異丙酯溶液，其中粗 APYR 包含至多 10 wt% 的 APYR 鹽酸鹽，並將洗滌過的 APYR 與木炭混合，過濾後形成 APYR 溶液；及

(ii) 由乙酸異丙酯和庚烷中的步驟(i)的 APYR 溶液來結晶 APYR。

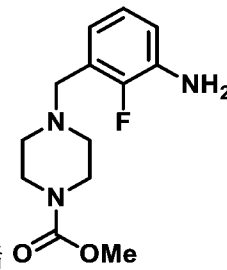
【請求項11】

如請求項5之方法，進一步包括使 PCAR 結晶。

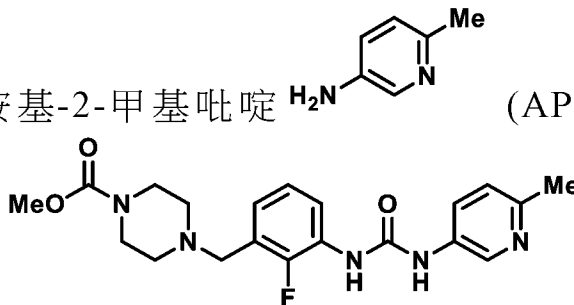
【請求項12】

一種製備奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物之方法，其包括：

(a) 將 4-(3-胺基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯 (PIPA)、
三光氣和三烷基胺在乙腈和四氫呋喃中混合以形成 PIPA 異氰酸酯；



(b) 將 PIPA 異氰酸酯和 5-胺基-2-甲基吡啶 (APYR) 混



合以形成奧美卡替莫卡必爾游離鹼

(c) 將奧美卡替莫卡必爾游離鹼與 2 至 3 莫耳當量的鹽酸在異丙醇和水中混合以形成奧美卡替莫卡必爾二鹽酸鹽水合物。

【請求項13】

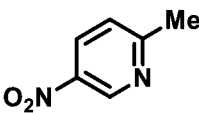
如請求項12之方法，其中步驟(a)藉由連續製造進行，包括使用微混合器晶片和反應迴路混合包含在乙腈中的 PIPA 和三烷基胺的第一溶液和包含在四氫呋喃中的三光氣的第二溶液以形成 PIPA 異氰酸酯。

【請求項14】

如請求項12或13之方法，其中步驟(b)藉由連續製造進行，包括使用Y型混合器和反應迴路來混合包含PIPA異氰酸酯的溶液和包含APYR的溶液。

【請求項15】

如請求項12或13之方法，其中該APYR係以包括以下之方法製備：

(i) 在鈀催化劑存在下氫化2-甲基-5-硝基吡啶  (NPYR) 以形成粗APYR；及

(ii) 從乙酸異丙酯和庚烷中的粗APYR，使APYR結晶。

【請求項16】

如請求項15之方法，其中該製備APYR之方法進一步包括在步驟(i)之前，用氫氧化鈉水溶液洗滌在乙酸異丙酯中的NPYR，然後將在乙酸異丙酯中的洗滌過的NPYR與木炭混合。

【請求項17】

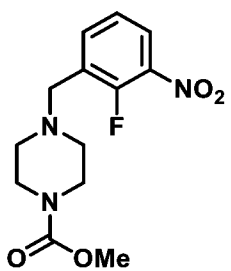
如請求項15之方法，其中該製備APYR之方法進一步包括藉由包括以下的方法純化APYR：

(i) 用氫氧化鈉水溶液來洗滌粗APYR的乙酸異丙酯溶液，其中粗APYR包含至多10 wt%的APYR鹽酸鹽，並將洗滌過的APYR與木炭混合，過濾後形成APYR溶液；及

(ii) 由乙酸異丙酯和庚烷中的步驟(i)的APYR溶液來結晶APYR。

【請求項18】

如請求項1或2之方法，其中該PIPA係藉由包括以下的方法製備：

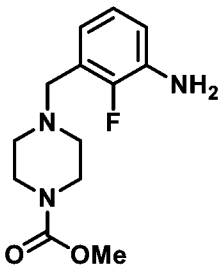


- (a) 將4-(2-氟-3-硝基苳基)哌嗪-1-羧酸甲酯 (PIP-N)、無機鹼的水溶液和甲苯混合以形成PIP-N游離鹼溶液；
- (b) 在鈀催化劑存在下在甲苯和醇溶劑混合物中氫化PIP-N游離鹼溶液以形成粗PIPA，其中該醇包含乙醇或異丙醇；及
- (c) 從在庚烷和甲苯中的粗PIPA來結晶PIPA。

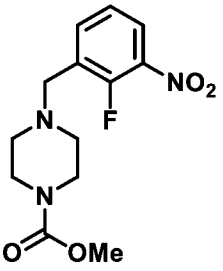
【請求項19】

如請求項18之方法，其中該無機鹼包含氫氧化鈉。

【請求項20】



一種合成4-(3-胺基-2-氟苳基)哌嗪-1-羧酸甲酯 (PIPA) 之方法，其包括：

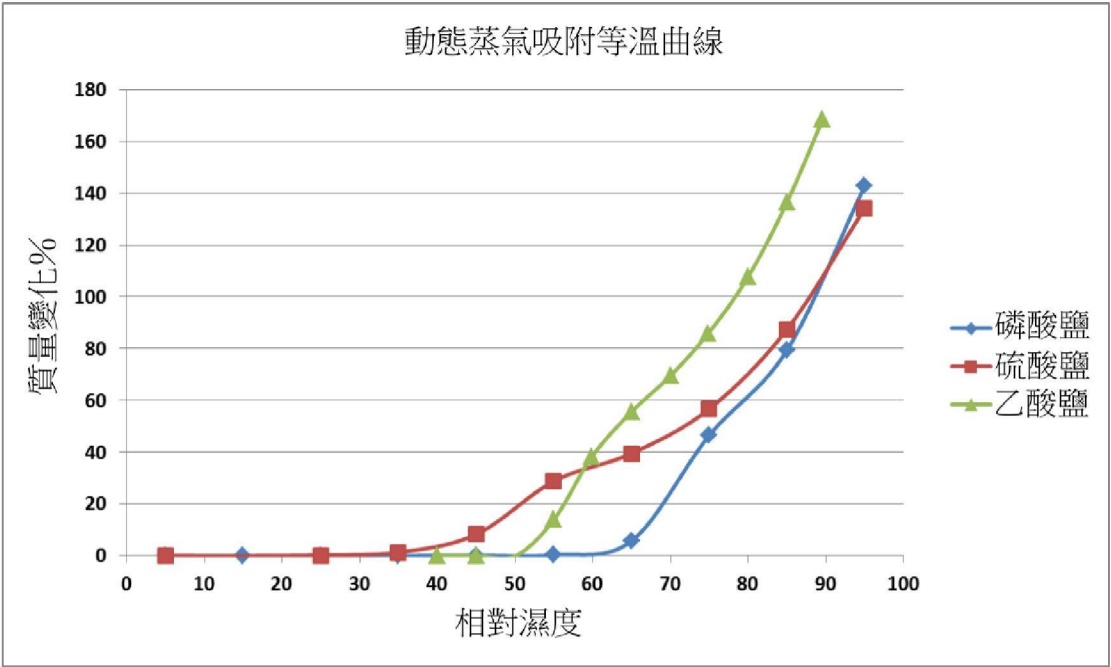


- (a) 將4-(2-氟-3-硝基苳基)哌嗪-1-羧酸甲酯 (PIP-N)、無機鹼的水溶液和甲苯混合以形成PIP-N游離鹼溶液；
- (b) 在鈀催化劑存在下在甲苯和醇溶劑混合物中氫化PIP-N游離鹼溶液以形成粗PIPA，其中該醇包含乙醇或異丙醇；及
- (c) 從在庚烷和甲苯中的粗PIPA來結晶PIPA。

【請求項21】

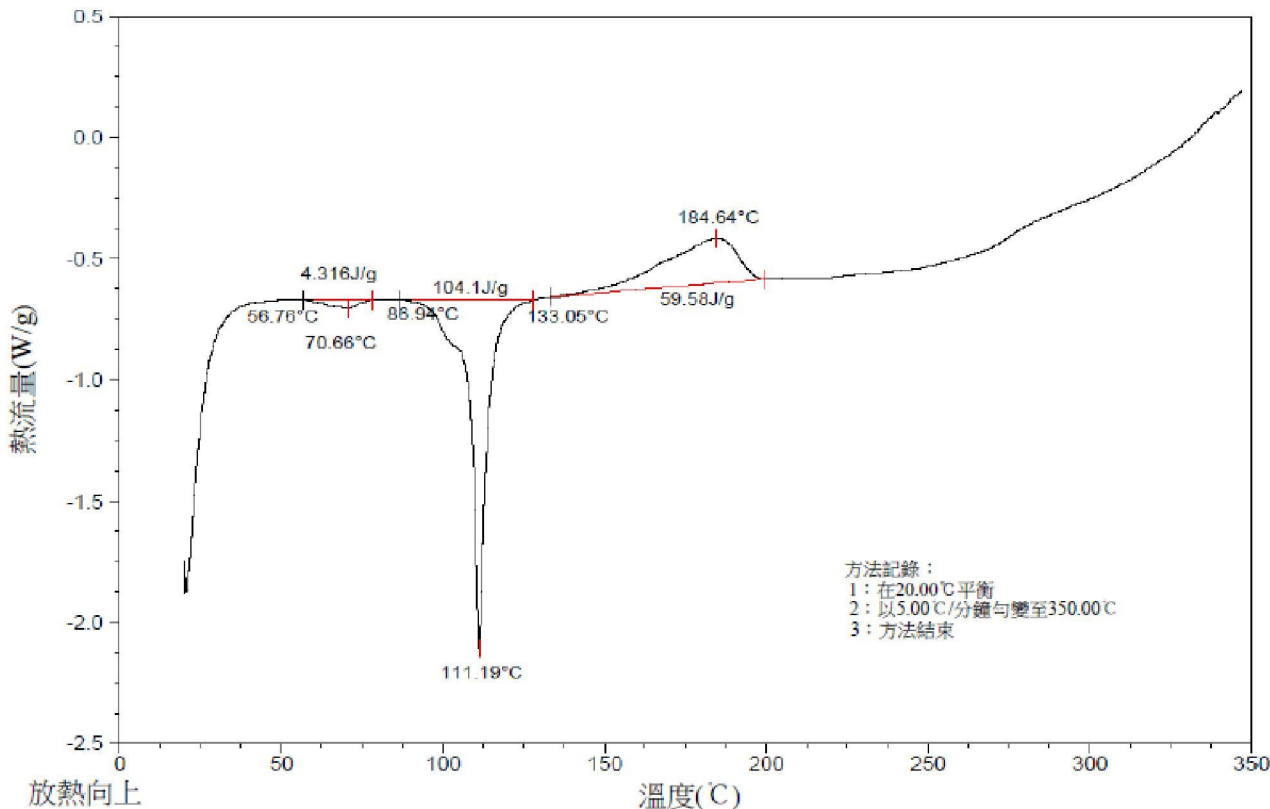
如請求項20之方法，其中該無機鹼包含氫氧化鈉。

【發明圖式】

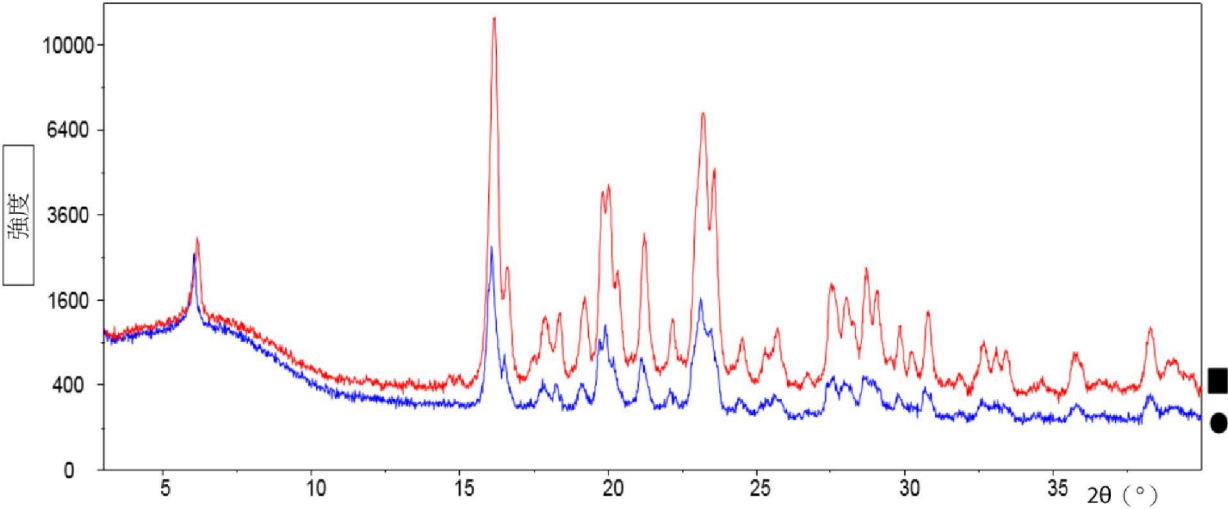


PMEC鹽	DVS重量 增加 開始
半硫酸鹽	35 RH
乙酸鹽	50 RH
半磷酸鹽	65 RH

【圖 1】



【圖 2】



【圖 3】