

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202390510** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.06.26**

(51) Int. Cl. *C07D 241/12* (2006.01)  
*A61K 31/495* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 37/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2021.09.03**

**(54) ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩЕГО ROR $\gamma$ , И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

(31) **202021037956**

(32) **2020.09.03**

(33) **IN**

(86) **PCT/IB2021/058060**

(87) **WO 2022/049534 2022.03.10**

(71) Заявитель:  
**ПЛЕНМАРК СПЕШИАЛИТИ С.А.  
(СН)**

(72) Изобретатель:

**Дас Санджиб, Чаудхари Сахин  
Сундарлал, Гхарат Лаксмикант  
Атмарам, Кадам Суреш Махадев,  
Гавхане Сахин, Кансагра Бипин  
Парсоттам, Павасе Шайлеш  
Шриранг, Бхуджбал Анил Субхаш,  
Патил Улхас Дигамбар, Ниргуде  
Сунил Пандуранг (IN)**

(74) Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**

(57) Изобретение относится к твердым формам соединения, обладающего активностью модулятора связанного с ретиноидами орфанного рецептора гамма (ROR $\gamma$ ). В частности, настоящее изобретение относится к твердым формам соединения (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пирозин-2-ил)фенил)ацетамид, способам их получения, фармацевтическим композициям, их содержащим, и их применению в терапии. Более конкретно, настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пирозин-2-ил)фенил)ацетамид, способу ее получения, фармацевтическим композициям, ее содержащим, и ее применению в терапии.

**A1**

**202390510**

**202390510**

**A1**

# ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩЕГО ROR $\gamma$ , И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

## РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5            Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на Индийский патент № 202021037956 поданной от 3 сентября 2020 г., описание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

10            Настоящее изобретение относится к твердым формам соединения, обладающего активностью модулятора связанного с ретиноидами орфанного рецептора гамма (ROR $\gamma$ ). В частности, настоящее изобретение относится к твердым формам соединения (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид, способам их получения, фармацевтическим композициям их содержащим, и их  
15            применению в терапии. Более конкретно, настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид, способу ее получения, фармацевтическим композициям, ее содержащим, и ее применению в терапии.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

20            Связанные с ретиноидами орфанные рецепторы (ROR) представляют собой факторы транскрипции, принадлежащие к суперсемейству ядерных рецепторов стероидных гормонов. Семейство ROR состоит из трех членов: ROR альфа (ROR $\alpha$ ), ROR бета (ROR $\beta$ ) и ROR гамма (ROR $\gamma$ ), также известных как NR1F1, NR1F2 и NR1F3 соответственно (каждый  
25            из которых кодируется отдельным геном RORA, RORB и RORC, соответственно). ROR содержат четыре основных домена, общих для большинства ядерных рецепторов: *N*-концевой домен A/B, ДНК-связывающий домен, шарнирный домен и лиганд-связывающий домен. Каждый ген ROR генерирует несколько изоформ, которые отличаются только своим  
30            *N*-концевым доменом A/B. Были идентифицированы две изоформы ROR $\gamma$ , ROR $\gamma$ 1 и ROR $\gamma$ t (также известные как ROR $\gamma$ 2).

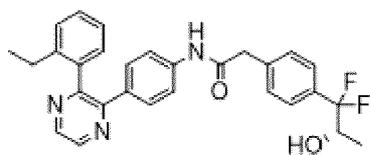
             ROR $\gamma$ t представляет собой укороченную форму ROR $\gamma$ , лишенную первой *N*-концевой 21 аминокислоты, и экспрессируется исключительно в клетках лимфоидной линии и индукторах эмбриональной лимфоидной ткани (Sun et al., *Science*, **2000**, 288, 2369-2372; Eberl et al. al., *Nat Immunol.*, **2004**, 5: 64-73) в отличие от ROR $\gamma$ , который  
35            экспрессируется во многих тканях (сердце, мозге, почках, легких, печени и мышцах).

ROR $\gamma$ t был идентифицирован как ключевой регулятор дифференцировки клеток Th17. Клетки Th17 представляют собой подмножество Т-хелперных клеток, которые продуцируют IL-17 и другие провоспалительные цитокины, и, как было показано, выполняют ключевые функции в нескольких моделях аутоиммунных заболеваний у мышей, включая экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЕАЕ) и индуцированный коллагеном артрит (СІА). Кроме того, клетки Th17 также связаны с патологией различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний человека, включая рассеянный склероз, ревматоидный артрит, псориаз, болезнь Крона и астму (Jetten et al., *Nucl. Recept. Signal*, **2009**, 7:e003; Manel et al., *Nat. Immunol.*, **2008**, 9, 641-649). Патогенез хронических аутоиммунных заболеваний, включая рассеянный склероз и ревматоидный артрит, обусловлен нарушением толерантности к собственным антигенам и развитием аутоагрессивных эффекторных Т-клеток, инфильтрирующих ткани-мишени. Исследования показали, что клетки Th17 являются одним из важных драйверов воспалительного процесса при тканеспецифическом аутоиммунитете (Steinman et al., *J. Exp. Med.*, **2008**, 205: 1517-1522; Leung et al., *Cell. Mol. Immunol.*, **2010** 7: 182-189). Клетки Th17 активируются во время патологического процесса и отвечают за рекрутирование других типов воспалительных клеток, особенно нейтрофилов, для опосредования патологии в тканях-мишенях (Korn et al., *Annu. Rev. Immunol.*, **2009**, 27:485-517) и было показано, что ROR $\gamma$ t играет критическую роль в патогенных реакциях клеток Th17. (Ivanov et al., *Cell*, **2006** 126: 1121-1133). У мышей с дефицитом ROR $\gamma$ t не было обнаружено клеток Th17, что также приводило к уменьшению выраженности ЭАЭ. Генетическое нарушение ROR $\gamma$  в мышинной модели колита также предотвращало развитие колита. (Buonocore et al., *Nature*, **2010**, 464: 1371-1375). Роль ROR $\gamma$ t в патогенезе аутоиммунных или воспалительных заболеваний хорошо описана в литературе. (Jetten et al., *Adv. Dev. Biol.*, **2006**, 16:313-355; Meier et al. *Immunity*, **2007**, 26:643-654; Aloisi et al., *Nat. Rev. Immunol.*, **2006**, 6:205-217; Jager et al., *J. Immunol.*, **2009**, 183:7169-7177; Serafmi et al., *Brain Pathol.*, **2004**, 14: 164-174; Magliozzi et al., *Brain*, **2007**, 130: 1089-1104; Barnes et al., *Nat. Rev. Immunol.*, **2008**, 8: 183-192).

Кроме того, показано, что ROR $\gamma$ t играет решающую роль в других клетках, не относящихся к Th17, таких как тучные клетки (Hueber et al., *J Immunol.*, **2010**, 184: 3336-3340). Экспрессия ROR $\gamma$ t и секреция цитокинов Th17-типа также были зарегистрированы в НК Т-клетках (Eberl et al., *Nat. Immunol.*, **2004**, 5: 64-73) и гамма-дельта Т-клетках (Sutton et al, *Nat. Immunol.*, **2009**, 31: 331-341; Louten et al., *J Allergy Clin. Immunol.*, **2009**, 123: 1004-1011), что предполагает важную функцию ROR $\gamma$ t в этих клетках.

В патентной заявке PCT/IB2016/054639 раскрыта серия новых дифторацетамидных соединений, обладающих мощной ROR $\gamma$ t-активностью. В частности, соединение (S)-2-(4-

(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид, то есть соединение, имеющее структурную формулу,



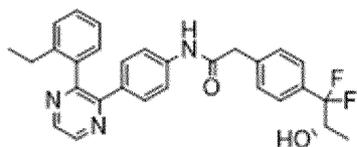
и его получение раскрыто в заявке в виде Примера 52. Публикация РСТ была опубликована 09 февраля 2017 г. под номером WO/2017/021879 и включена в настоящий документ посредством ссылки.

Разработка коммерческого кандидата в лекарственные препараты включает в себя множество этапов, таких как разработка экономически эффективного синтетического способа, который эффективен в крупномасштабном производственном процессе. Кроме того, при составлении лекарственных композиций важно, чтобы активный фармацевтический ингредиент находился в форме, в которой его удобно обрабатывать и перерабатывать. Удобство обращения важно не только с точки зрения получения коммерчески жизнеспособного процесса производства, но также с точки зрения последующего производства фармацевтических композиций, содержащих активный фармацевтический ингредиент. Таким образом, разработка лекарственного средства включает исследования по поиску подходящих фармацевтически приемлемых солевых форм лекарственного средства. Также может быть желательным исследовать различные полиморфы активного фармацевтического ингредиента, которые проявляют лучшие свойства при обращении, а также могут демонстрировать улучшенные физико-химические, а также фармакокинетические и фармакодинамические свойства.

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Настоящая заявка относится к новым твердым формам соединения (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида. Кроме того, настоящая заявка относится к усовершенствованному способу получения соединения (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида, который подходит для крупномасштабного синтеза. Способ по настоящей заявке подходит для крупномасштабного синтеза и дает соединение с высоким выходом и высокой чистотой.

В одном аспекте настоящая заявка относится к твердой форме соединения (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида, представленного структурной формулой.



Соединение  $(S)$ -2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)- $N$ -(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид в дальнейшем альтернативно обозначается как соединение формулы (I).

5 В одном варианте осуществления твердые формы соединения формулы (I) существуют в безводной форме и/или в форме, не содержащей растворителя, или в форме гидрата и/или сольвата.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к  $(S)$ -2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)- $N$ -(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамиду в кристаллической форме.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к  $(S)$ -2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)- $N$ -(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамиду в аморфной форме.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к кристаллической форме соединения  $(S)$ -2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)- $N$ -(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид, которая обозначена как Форма А.

В этом варианте осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма соединения формулы (I) находится практически в чистой кристаллической форме. Для целей настоящего изобретения термин «практически чистый», в контексте данного документа, включает ссылку на кристаллическую форму, имеющую или превышающую 90%, более предпочтительно 95%, более предпочтительно 97%, наиболее предпочтительно 99% полиморфной чистоты, определенной, например, с помощью рентгеновской порошковой дифракции, рамановской спектроскопии или ИК-спектроскопии.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы соединения  $(S)$ -2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)- $N$ -(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид, которая обозначена как Форма А.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к аморфной форме соединения  $(S)$ -2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)- $N$ -(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид.

В еще другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения аморфной формы соединения  $(S)$ -2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)- $N$ -(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей кристаллическую форму соединения (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиазин-2-ил)фенил)ацетамид, которая обозначена как Форма А, и один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В другом варианте осуществления предложен способ лечения заболеваний, состояний и/или нарушений, модулируемых ROR $\gamma$ t, таких как аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, боль или рак, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, кристаллической формы соединения (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиазин-2-ил)фенил)ацетамид или фармацевтической композиции которая содержит кристаллическую форму соединения (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиазин-2-ил)фенил)ацетамид вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено кристаллическое соединение формулы (I), имеющее значение среднего размера частиц ( $D_{50}$ ) в диапазоне от около 1 мкм до около 100 мкм.

В другом варианте осуществления предложено кристаллическое соединение формулы (I), имеющее значение среднего размера частиц ( $D_{50}$ ) в диапазоне от около 1 мкм до около 50 мкм.

В еще одном варианте осуществления предложено кристаллическое соединение формулы (I), имеющее значение среднего размера частиц ( $D_{50}$ ) в диапазоне от около 1 мкм до около 20 мкм.

В другом варианте осуществления предложено кристаллическое соединение формулы (I), имеющее значение  $D_{10}$  в диапазоне от около 0,3 мкм до около 10 мкм.

В еще одном варианте осуществления предложено кристаллическое соединение формулы (I), имеющее значение  $D_{10}$  в диапазоне от около 0,3 мкм до около 8 мкм.

В еще одном варианте осуществления предложено кристаллическое соединение формулы (I), имеющее значение  $D_{10}$  в диапазоне от около 0,3 мкм до около 5 мкм.

В другом варианте осуществления предложено кристаллическое соединение формулы (I), имеющее значение  $D_{90}$  в диапазоне от около 3 мкм до около 300 мкм.

В еще одном варианте осуществления предложено кристаллическое соединение формулы (I), имеющее значение  $D_{90}$  в диапазоне от около 3 мкм до около 250 мкм.

В еще одном варианте осуществления предложено кристаллическое соединение формулы (I), имеющее значение  $D_{90}$  в диапазоне от около 3 мкм до около 200 мкм.

В еще одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I), имеющее значение  $D_{90}$  в диапазоне от около 3 мкм до около 100 мкм.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено практически чистое соединение (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид (соединение формулы (I)). Для целей настоящего изобретения термин «практически чистый», в контексте данного документа, включает ссылку на чистоту 98 % или более, более предпочтительно 99 %, более предпочтительно 99,5 %, более предпочтительно 99,9 % чистоты, как определено, например с помощью ВЭЖХ.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к практически чистому соединению формулы (I), имеющему чистоту выше, чем около 98% по данным ВЭЖХ.

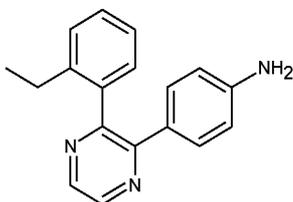
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к практически чистому соединению формулы (I), имеющему чистоту выше, чем около 99% по данным ВЭЖХ.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к практически чистому соединению формулы (I), имеющему чистоту выше, чем около 99,9% по данным ВЭЖХ.

В еще одном аспекте заявки предлагается усовершенствованный способ получения соединения (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид (соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемых солей.

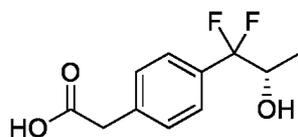
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, включающему стадию:

(а) приведения в контакт соединения формулы (II),



Формула (II)

с соединением формулы (III),

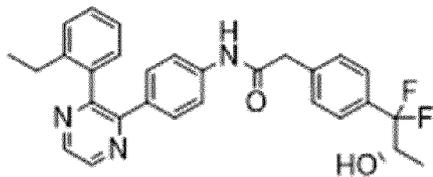


Формула (III)

30



В одном аспекте настоящая заявка относится к твердой форме соединения (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида, представленного структурной формулой



5 В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамиду в кристаллической форме.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к кристаллической форме соединения формулы (I), которая обозначена как Форма А.

10 В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы соединения формулы (I), которая обозначена как Форма А.

В еще одном варианте осуществления Форма А соединения формулы (I) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (РПД), как показано на фиг.

15 1.

В еще одном варианте осуществления форма А соединения формулы (I) характеризуется характерной рентгеновской дифрактограммой, включающей один или более из следующих пиков, выраженных в диапазоне углов  $2\theta \pm 0,2$ : 12,01, 15,88 и 19,97.

20 В еще одном варианте осуществления Форма А соединения формулы (I) характеризуется характерной рентгеновской дифрактограммой, включающей пики при около 11,22, 12,01, 15,88, 18,06, 19,28 и 19,97 градусов два тета  $\pm 0,2$ .

В еще одном варианте осуществления форма А соединения формулы (I) характеризуется характерной рентгеновской дифрактограммой, включающей пики при около 11,22, 12,01, 15,88, 18,06 и 19,97 градусов два тета  $\pm 0,2$ .

25 В еще одном варианте осуществления Форма А соединения формулы (I) характеризуется характерной рентгеновской дифрактограммой, включающей пики при около 11,22, 12,01, 14,1, 15,88, 18,06, 19,28, 19,97, 21,96, 22,95, 25,25 и 25,97 градусов два тета  $\pm 0,2$ .

30 В еще одном варианте осуществления Форма А соединения формулы (I) характеризуется характерными пиками рентгеновской дифрактограммы, выраженными в диапазоне углов  $2\theta$ , как представлено в Таблице 1.

Таблица 1: Главные угловые позиции два тета и относительные интенсивности РПД

кристаллической формы соединения формулы (I)

Угол ( $2\theta \pm 0,2$ )	Относительная интенсивность (%)	Угол ( $2\theta \pm 0,2$ )	Относительная интенсивность (%)
9,47	11,72	19,97 (20,0)	94,56
11,22 (11,3)	58,9,	20,43	11,81
12,01 (12,1)	65,44	21,96	17,32
13,43	7,97	22,95	25,89
14,10	18,52	24,17	7,60
15,33	8,09	25,25	24,71
15,88 (15,9)	100,00	25,97	17,12
18,06 (18,1)	27,59	28,04	5,72
18,57	12,14	28,73	7,44,
19,02	45,84	32,04	11,37
19,28	74,34	39,83	4,95

В еще одном варианте осуществления Форма А соединения формулы (I) характеризуется температурой плавления  $190\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1$ , определенной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к аморфной форме соединения (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения аморфной формы соединения (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид.

В еще одном варианте осуществления настоящая заявка относится к аморфной форме соединения формулы (I), которая характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (РПД), как показано на фиг. 3.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено практически чистое соединение (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид (соединение формулы (I)). Для целей настоящего изобретения термин «практически чистый», в контексте данного документа, включает ссылку на чистоту 98 % или более, более предпочтительно 99 %, более предпочтительно 99,5 %, более предпочтительно 99,9 % чистоты, как определено, например с помощью ВЭЖХ.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к практически

чистому соединению формулы (I), имеющему чистоту выше, чем около 98% по данным ВЭЖХ.

5 В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к практически чистому соединению формулы (I), имеющему чистоту выше, чем около 99% по данным ВЭЖХ.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к практически чистому соединению формулы (I), имеющему чистоту выше, чем около 99,9% по данным ВЭЖХ.

10 В другом варианте осуществления предложено кристаллическое соединение формулы (I), имеющее значение  $D_{90}$  в диапазоне от около 3 мкм до около 300 мкм.

В еще одном варианте осуществления предложено кристаллическое соединение формулы (I), имеющее значение  $D_{90}$  в диапазоне от около 3 мкм до около 250 мкм.

В еще одном варианте осуществления предложено кристаллическое соединение формулы (I), имеющее значение  $D_{90}$  в диапазоне от около 3 мкм до около 200 мкм.

15 В еще одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I), имеющее значение  $D_{90}$  в диапазоне от около 3 мкм до около 100 мкм.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено кристаллическое соединение формулы (I), имеющее значение среднего размера частиц ( $D_{50}$ ) в диапазоне от около 1 мкм до около 100 мкм.

20 В другом варианте осуществления предложено кристаллическое соединение формулы (I), имеющее значение среднего размера частиц ( $D_{50}$ ) в диапазоне от около 1 мкм до около 50 мкм.

25 В еще одном варианте осуществления предложено кристаллическое соединение формулы (I), имеющее значение среднего размера частиц ( $D_{50}$ ) в диапазоне от около 1 мкм до около 20 мкм.

В другом варианте осуществления предложено кристаллическое соединение формулы (I), имеющее значение  $D_{10}$  в диапазоне от около 0,3 мкм до около 10 мкм.

В еще одном варианте осуществления предложено кристаллическое соединение формулы (I), имеющее значение  $D_{10}$  в диапазоне от около 0,5 мкм до около 8 мкм.

30 В еще одном варианте осуществления предложено кристаллическое соединение формулы (I), имеющее значение  $D_{10}$  в диапазоне от около 0,5 мкм до около 5 мкм.

Характеристика размера частиц соединения формулы (I) для некоторых партий представлена в таблице 2.

Таблица 2:

Партия. №	Размер частиц		
	d (0,1 ) мкм	d (0,5 ) мкм	d (0,9 ) мкм
1	2,0,	7,1,	33,8
2	1,2	2,1	3,7
3	0,11	1,4	3,3
4	1,3	2,2	4,0
5	1,3	2,2	3,8
6	1,2	2,1	3,8
7	0,71	1,7	3,7
8	0,77	1,6	3,2

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы соединения формулы (I), которая обозначена как Форма А.

5 В соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ получения кристаллической Формы А (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида соединения формулы (I)

включающий

- 10 i) обработку (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида, соединения формулы (I), растворителем;
- ii) нагревание реакционной массы и постепенное охлаждение; и
- 15 iii) выделение кристаллической Формы А (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида, соединения формулы (I).

Способ получения Формы А соединения формулы (I) включает помещение соединения формулы (I) в растворитель, где растворитель выбран из группы, состоящей из этилацетата, метанола, этанола, изопропанола, ацетонитрила, ацетона, метилацетата, уксусной кислоты, этиленгликоля и 1,4-диоксана. Реакционную смесь можно нагревать при повышенной температуре в течение подходящего периода времени для получения прозрачного раствора с последующим охлаждением реакционной смеси до подходящей более низкой температуры с получением кристаллического твердого соединения формулы (I). Подходящая температура, при которой реакционную смесь кипятят с обратным холодильником, может составлять от 80°C до 100°C. Подходящий период, в течение

25

которого реакционную смесь кипятят с обратным холодильником, может составлять от 10 минут до 1 часа. Подходящая температура, при которой охлаждается реакционная смесь, может составлять от 20°C до 30°C. Полученное твердое вещество можно собирать способами, включающими декантацию, центрифугирование, гравитационное  
5 фильтрование, фильтрование с отсасыванием или любой другой способ извлечения твердых веществ. В предпочтительном варианте осуществления твердое вещество может быть отфильтровано и промыто растворителем и высушено в вакууме.

Извлеченное твердое вещество может быть необязательно дополнительно высушено. Сушку можно проводить в сушильной камере, вакуумной печи, воздушной  
10 печи, сушилке с псевдооживленным слоем, центробежной флэш-сушилке, флэш-сушилке или т.п. Сушку можно проводить при атмосферном давлении или при пониженном давлении при подходящих температурах до тех пор, пока качество соединения формулы (I) не ухудшается. Сушку можно проводить в течение любого желаемого времени, пока не будет достигнута требуемая чистота. Например, оно может варьироваться от около 1 до  
15 около 10 часов или дольше.

В другом варианте осуществления способ получения Формы А соединения формулы (I) включает помещение соединения формулы (I) в растворитель и нагревание до получения прозрачного раствора. К этому прозрачному раствору добавляют антирастворитель для осаждения желаемой Формы А. В одном варианте осуществления комбинация  
20 растворитель-антирастворитель может представлять собой метилэтилкетон:гексан; метанол:диизопропиловый эфир; метанол: гексан; ацетон:метил трет бутиловый эфир; ацетон:гексан; ТГФ: метил-трет-бутиловый эфир; ТГФ:гексан; толуол:метанол; метилэтилкетон:метил-трет-бутиловый эфир; метилэтилкетон:диизопропиловый эфир; ТГФ: диизопропиловый эфир; этилацетат:метанол и ацетон:диизопропиловый эфир.

Извлеченное твердое вещество может быть необязательно дополнительно высушено. Сушку можно проводить в сушильной камере, вакуумной печи, воздушной  
25 печи, сушилке с псевдооживленным слоем, центробежной флэш-сушилке, флэш-сушилке или т.п. Сушку можно проводить при атмосферном давлении или при пониженном давлении при подходящих температурах до тех пор, пока качество соединения формулы (I) не ухудшается. Сушку можно проводить в течение любого желаемого времени, пока не  
30 будет достигнута требуемая чистота. Например, оно может варьироваться от около 1 до около 10 часов или дольше.

В другом варианте осуществления способ получения Формы А соединения формулы (I) включает помещение соединения формулы (I) в растворитель и нагревание до получения  
35 прозрачного раствора. К этому прозрачному раствору добавляют воду для осаждения

желаемой Формы А. В одном варианте осуществления растворитель может быть выбран из N-метил-2-пирролидона, ТГФ, ацетона, метанола, диметилацетамида, диметилформамида, 1-4-диоксана и метилэтилкетона.

5 Извлеченное твердое вещество может быть необязательно дополнительно высушено. Сушку можно проводить в сушильной камере, вакуумной печи, воздушной печи, сушилке с псевдооживленным слоем, центробежной флэш-сушилке, флэш-сушилке или т.п. Сушку можно проводить при атмосферном давлении или при пониженном давлении при подходящих температурах до тех пор, пока качество соединения формулы (I) не ухудшается. Сушку можно проводить в течение любого желаемого времени, пока не  
10 будет достигнута требуемая чистота. Например, оно может варьироваться от около 1 до около 10 часов или дольше.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) в аморфной форме.

В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения предлагается способ получения аморфной формы соединения формулы (I) (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-  
15 гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид, включающий

(a) нагревание (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-  
20 этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида соединения формулы (I), до плавления в вакууме; и

(b) охлаждение расплавленного соединения формулы (I), полученного на стадии (a), с получением аморфной формы (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-  
этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида соединения формулы (I)

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения предлагается способ получения аморфной формы (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-  
25 гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида соединения формулы (I) включающий

(a) нагревание (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-  
30 этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида соединения формулы (I), до температуры около 150 – 300°C; и

(b) охлаждение соединения формулы (I), полученного на стадии (a), до около 20-50°C с получением аморфного (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-  
этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида соединения формулы (I).

35 Способ получения аморфной формы соединения формулы (I) включает помещение

соединения формулы (I) в вакуум в подходящей системе и повышение температуры системы до тех пор, пока твердое вещество полностью не расплавится. Температуру системы можно повысить до около 150-300°C, предпочтительно до около 200°C. Реакционную массу можно охладить до подходящей температуры с получением соединения формулы (I) в аморфной форме. Подходящая температура, до которой можно охладить соединение, может находиться в диапазоне температур 20-50°C, предпочтительно 25-30°C.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически приемлемое количество кристаллической Формы А соединения (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид формулы (I) и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В еще одном варианте осуществления предложен способ лечения заболеваний, состояний и/или нарушений, модулируемых ROR $\gamma$ t, таких как аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание, респираторные заболевания, боль или рак, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, кристаллической формы соединения формулы (I), обозначенной как Форма А, или фармацевтической композиции, которая содержит кристаллическую форму соединения формулы (I), обозначенную как Форма А, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

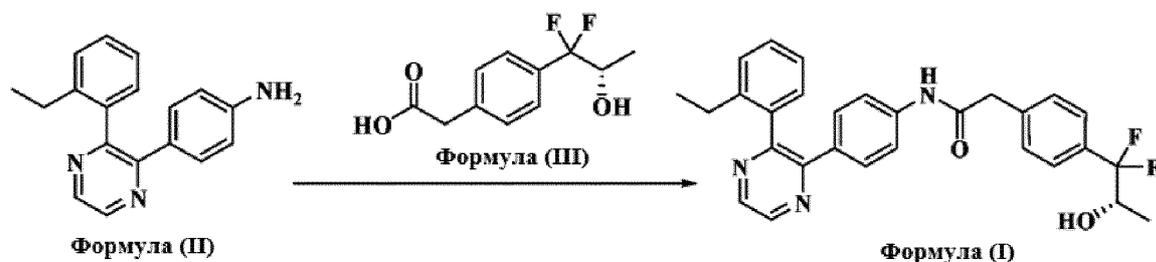
В еще одном варианте осуществления предложен способ лечения заболеваний, состояний и/или нарушений, выбранных из хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), астмы, кашля, боли, воспалительной боли, хронической боли, острой боли, артрита, остеоартрита, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, колита, язвенного колита и воспалительного заболевания кишечника, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, кристаллической формы соединения формулы (I), обозначенной как Форма А, или фармацевтической композиции, которая содержит кристаллическую форму соединения формулы (I), обозначенную как Форма А, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В еще одном варианте осуществления предложен способ лечения респираторных заболеваний, выбранных из хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), астмы, бронхоспазма и кашля, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, кристаллической формы соединения формулы (I), обозначенной как Форма А, или фармацевтической композиции, которая содержит кристаллическую форму соединения формулы (I), обозначенную как форма А, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В другом аспекте заявки предложен усовершенствованный способ получения соединения формулы (I).

В одном варианте осуществления способ получения соединения формулы (I) включает стадию взаимодействия соединения формулы (II) с соединением формулы (III), как показано на схеме 1.

Схема 1:



Реакцию соединения формулы (II) с соединением формулы (III) можно проводить с использованием подходящего агента сочетания. Подходящий агент сочетания, используемый в реакции, включает, но не ограничивается ими, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия тетрафторборат (ТВТУ), пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (НАТУ) и т.п. В предпочтительном варианте осуществления агент сочетания, используемый для реакции, представляет собой ТВТУ или НАТУ. Сочетание соединения формулы (II) с соединением формулы (III) можно проводить в присутствии подходящего основания. Подходящее основание, используемое в реакции, включает, но не ограничивается ими, N,N-диизопропилэтиламин (ДИПЭА), 4-диметиламинопиридин (ДМАП), пиридин и т.п. В предпочтительном варианте осуществления основание, используемое для реакции, представляет собой ДИПЭА. Реакцию соединения формулы (II) с соединением формулы (III) можно проводить в любом полярном растворителе. Полярный растворитель, используемый в реакции, включает, но не ограничивается ими, тетрагидрофуран, этилацетат, ацетон, диметилформамид, ацетонитрил, диметилсульфоксид, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, воду и т.п. или их смесь. Предпочтительно используемый растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

Соединение формулы (II) добавляют к соединению формулы (III) при пониженной температуре. Подходящая температура для такого добавления может составлять 0-5°C. Реакционную массу перемешивают при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Подходящая температура может составлять около 20-30°C. Подходящим периодом может быть от 1 до 2 часов. После завершения реакцию можно погасить подходящим растворителем, таким как вода, этилацетат или их смесь. Реакционную смесь

можно экстрагировать подходящим растворителем. Подходящий растворитель может представлять собой этилацетат. Органический слой можно высушить и выпарить досуха с получением продукта. Полученный продукт можно поместить в другой растворитель и перемешивать в течение подходящего периода времени. Используемый растворитель представляет собой отдельный растворитель или смесь растворителей, при этом растворитель выбран из группы, состоящей из гексана, толуола, ацетона, метилэтилкетона, тетрагидрофурана, диизопропилового эфира, метил- *трет*-бутилового эфира, ацетонитрила, метанола, этанола, изопропилового спирта, метилацетата, этилацетата и уксусной кислоты. Предпочтительно растворитель представляет собой ацетонитрил.

5

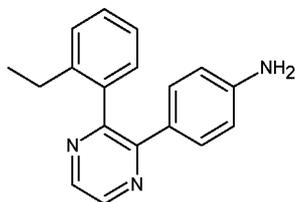
10

Подходящий период может составлять от 2 до 5 часов. Продукт может быть отфильтрован и высушен с использованием известных методик для получения соединения формулы (I). Стадию очистки можно дополнительно повторить для получения желаемой чистоты.

В одном варианте осуществления предложен способ получения кристаллической формы (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида, имеющей характеристическую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики, выраженные в диапазоне углов  $2\theta \pm 0,2$ : 11,22, 12,01, 15,88, 18,06, 19,28 и 19,97, включающий,

15

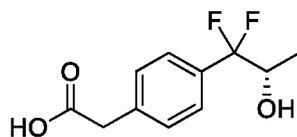
(а) приведение в контакт соединения формулы (II),



20

Формула (II)

с соединением формулы (III),



Формула (III)

(b) обработку полученного на стадии (а) (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида растворителем;

25

(c) нагревание реакционной массы с получением прозрачного раствора и постепенное охлаждение и

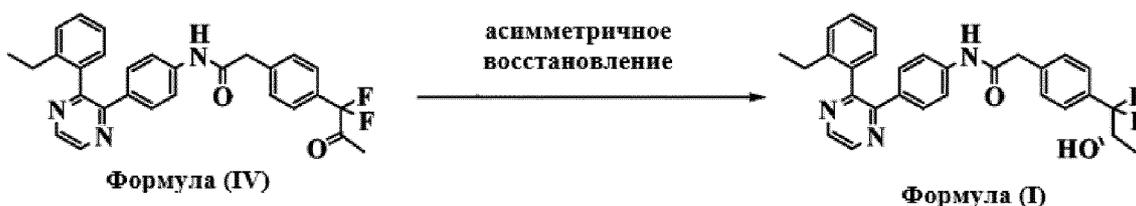
(d) выделение твердого вещества.

30

В дополнительном варианте осуществления растворитель выбран из ацетонитрила, этилацетата, метанола, этанола, изопропанола, ацетонитрила, ацетона, метилацетата, уксусной кислоты, этиленгликоля и 1,4-диоксана.

5 В другом варианте осуществления способ получения соединения формулы (I) включает асимметричное восстановление соединения формулы (IV) с использованием хирального комплекса рутения (II) в присутствии источника донора водорода, как показано на схеме 2.

Схема 2:



10 В другом варианте способ включает асимметрическое трансферное гидрирование соединения формулы (IV) с использованием подходящих хиральных комплексов рутения, которые можно получить *in situ* или использовать как таковые. Хиральные комплексы рутения, используемые в реакции, представлены формулой:  $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-арен})(\text{N-арилсульфонил-DPEN})]$ , где в комплексе ареновый фрагмент может быть выбран из мезителена, п-цимена, бензола и т.п.; арил может быть выбран из п-толила, 1-нафтила, 2,4,6-триметилбензола и т.п.; и DPEN представляет собой 1,2-дифенилэтилендиамин.

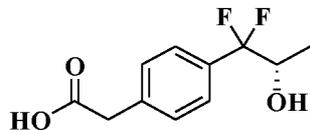
15 В предпочтительном варианте осуществления хиральные комплексы рутения могут быть получены *in situ* с использованием димера дихлор(п-цимен)рутения(II) и (1*S*,2*S*)-(+)-*N*-(4-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтилендиамина. Подходящий источник донора водорода для реакции представляет собой изопропанол или муравьиную кислоту-триэтиламин. В предпочтительном варианте осуществления подходящий источник донора водорода для реакции представляет собой изопропанол. Реакцию восстановления соединения формулы (IV) можно проводить в любом полярном растворителе, таком как тетрагидрофуран, этилацетат, ацетон, диметилформамид, ацетонитрил, диметилсульфоксид, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, вода и т.п., или их смеси.

25 Предпочтительный растворитель представляет собой тетрагидрофуран. Реакцию восстановления соединения формулы (IV) можно проводить в присутствии подходящего основания, такого как *трет*-бутоксид натрия или *трет*-бутоксид калия. В предпочтительном варианте осуществления подходящим основанием может быть *трет*-бутоксид калия. Асимметрическое восстановление соединения формулы (IV) можно

30

проводить при различных подходящих температурах и в течение подходящего периода времени.

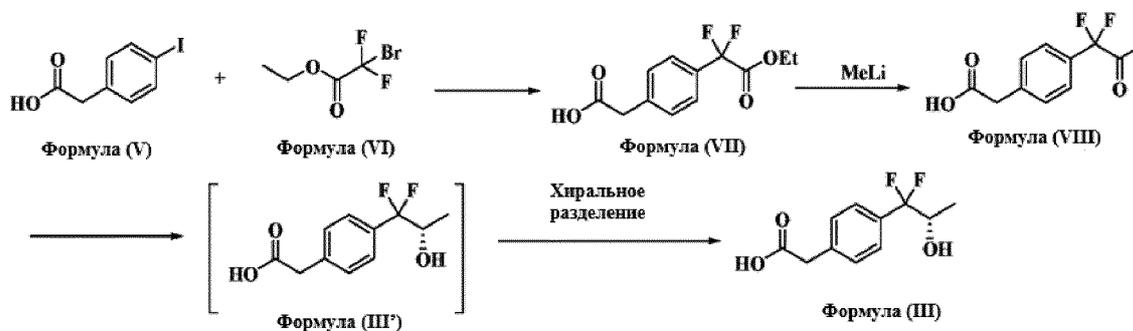
В еще одном аспекте заявки предложено соединение формулы (III)



5 Формула (III)

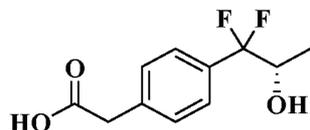
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (III). Соединение формулы (III) можно получить, следуя способу, представленному на схеме 3.

Схема 3:



10

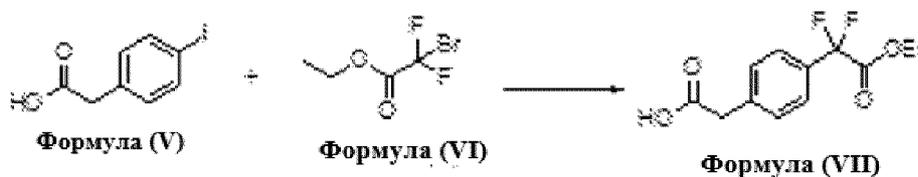
Согласно одному из вариантов осуществления способ получения соединения формулы (III)



Формула (III)

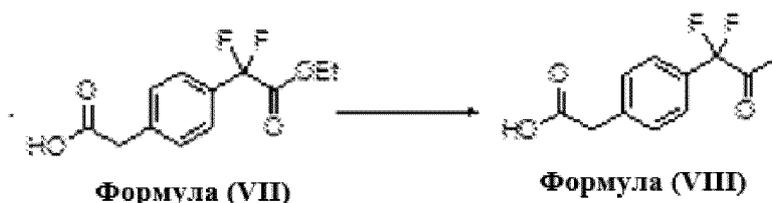
15 включает

(а) приведение в контакт соединения формулы (V) с соединением формулы (VI) с получением соединения формулы (VII);



(b) приведение в контакт соединения формулы (VII) с подходящим метилирующим агентом с получением соединения формулы (VIII);

20



(с) восстановление соединения формулы (VIII) с использованием подходящего хирального восстановителя с получением соединения формулы (III'); и



5 (d) необязательно проведение хирального разделения соединения формулы (III') с использованием подходящего вспомогательного амина с получением соединения формулы (III) с желаемой чистотой.

Стадия (а) включает приведение в контакт соединения формулы (V) с соединением формулы (VI) с получением соединения формулы (VII). Реакцию можно проводить в присутствии медного порошка. Реакцию можно проводить в подходящем растворителе или смеси растворителей. Подходящим растворителем может быть любой полярный апротонный растворитель, такой как этилацетат, ацетон, ацетонитрил, тетрагидрофуран (ТГФ), диметилсульфоксид (ДМСО) и диметилформамид (ДМФ) и т.п. или их смесь. В предпочтительном варианте осуществления растворителем может быть диметилсульфоксид. Реакцию можно проводить при подходящей температуре (температурах) и реакционную массу перемешивать в течение подходящего периода времени. После завершения реакцию можно погасить подходящим растворителем, таким как вода, этилацетат или их смесь. Реакционную смесь можно экстрагировать подходящим растворителем. Подходящий растворитель может представлять собой этилацетат. Органический слой можно высушить и выпарить досуха с получением продукта. Полученный продукт можно обработать другим растворителем в подходящих условиях. Предпочтительно растворитель представляет собой метил *трет*-бутиловый эфир. Полученный продукт можно дополнительно обработать вспомогательным амином в подходящем растворителе для повышения чистоты. Подходящий вспомогательный амин может представлять собой *R*-фенилэтиламин, метиламин, этиламин, *n*-пропиламин, бензиламин, трет-бутиламин, циклопропиламин и т.п. В предпочтительном варианте осуществления вспомогательным амином может быть *R*-(+)-фенилэтиламин. Подходящий растворитель выбран из биполярного апротонного органического растворителя, такого как

простой эфир, например, диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран или 1,4-диоксан; нитрила, например, ацетонитрил; амида, например, N,N-диметилацетамид или N,N-диметилформаид. Предпочтительно реакцию проводят в эфире, таком как метил-трет-бутиловый эфир. Реакционную смесь можно перемешивать в течение подходящего периода времени и добавлять к реакционной смеси разбавленную HCl для доведения pH до 2-3. Продукт можно отфильтровать и высушить с использованием известных способов с получением соединения формулы (VII).

Стадия (b) включает приведение в контакт соединения формулы (VII) с подходящим метилирующим агентом с получением соединения формулы (VIII). Подходящий метилирующий агент включает, но не ограничивается ими, метилгалогениды, такие как метилиодид, метилбромид и т.п.; диметилсульфат, метил-п-толуолсульфонат, метилметансульфонат, метилмагнийхлорид, метиллитий и т.п. В предпочтительном варианте осуществления подходящий метилирующий агент представляет собой метиллитий. Реакцию можно проводить в подходящем растворителе или смеси растворителей. Подходящие растворители представляют собой алифатические углеводороды, такие как пентан, гексан, циклогексан и петролейный эфир, ароматические углеводороды, такие как толуол, о-, м- и п-ксилол, галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид, хлороформ и хлорбензол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет-бутилметиловый эфир, диоксан, анизол и тетрагидрофуран и N-метилпирролидон, N-октилпирролидон, циклические производные мочевины, такие как диметилпропилен мочевина, диметилсульфоксид, диметилформаид и диметилацетамид или их смеси. В предпочтительном варианте осуществления подходящий растворитель представляет собой трет-бутилметиловый эфир, тетрагидрофуран или их смесь. После завершения реакцию можно погасить раствором кислоты и реакционную смесь экстрагировать органическим растворителем, не смешивающимся с водой. В соответствии с вариантом осуществления растворитель, используемый для экстракции, представляет собой этилацетат. Органический слой можно высушить и выпарить досуха с получением продукта. Продукт можно очистить с использованием известных способов с получением соединения формулы (VIII).

Стадия (c) включает восстановление соединения формулы (VIII) с использованием подходящего хирального восстановителя с получением соединения формулы (III'). Подходящие хиральные восстановители для реакции могут представлять собой хиральные оксаборолидиновые реагенты, выбранные из, но не ограничивающиеся ими, (1R,2S)-цис-1-амино-2-инданола, (1S,2R)-цис-1-амино-2-инданола, (S)-пролинола, (R)-пролинола, В-(3-пинанил)-9-борабицикло[3.3.2]нонана (альпин-боран), 5,5-дифенил-2-метил-3,4-пропано-

1,3,2-оксазаборолидина, (S)-2-метил-CBS-оксазаборолидина, (R)-2-метил-CBS-оксазаборолидина. В предпочтительном варианте осуществления хиральный восстановитель представляет собой (R)-2-метил-CBS-оксазаборолидин. Хиральный восстановитель можно использовать вместе с источником борана, таким как боран-тетрагидрофуран (ТГФ), боран-диметилсульфид, боран-*N,N*-диэтиланилин, 9-борабициклононан (9-BBN) или диборан. В предпочтительном варианте осуществления источник борана представляет собой боран-диметилсульфид. Реакцию можно проводить в подходящем растворителе или смеси растворителей. Подходящий растворитель представляет собой инертный растворитель, выбранный из, но не ограничивающийся ими, толуола, тетрагидрофурана, трет-бутилметилового эфира или их смесей. В предпочтительном варианте осуществления подходящий используемый растворитель представляет собой тетрагидрофуран. После завершения реакцию можно погасить раствором кислоты и экстрагировать реакцию смесь несмешивающимся с водой органическим растворителем. В соответствии с вариантом осуществления растворитель, используемый для экстракции, представляет собой этилацетат. Органический слой можно высушить и выпарить досуха с получением продукта. Продукт можно очищать с использованием известных способов для получения соединения формулы (III').

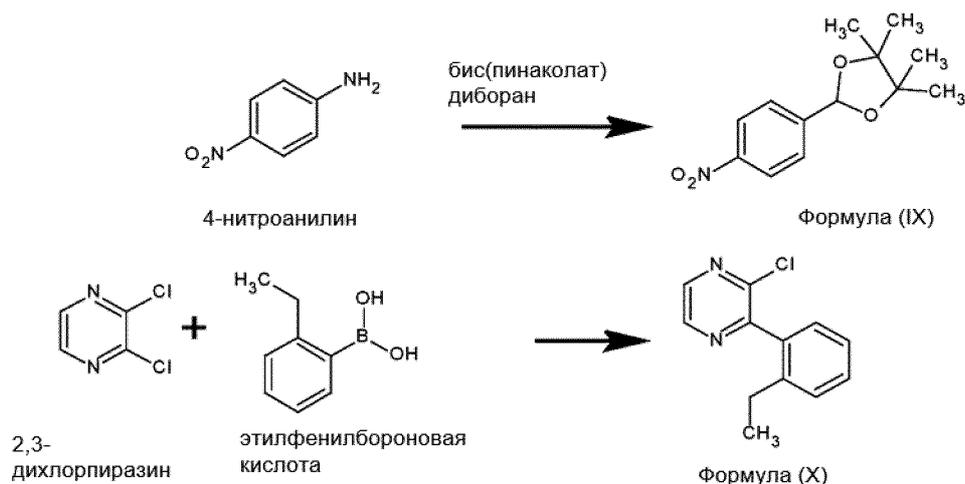
Стадия (d) включает проведение хирального разделения соединения формулы (III') с использованием подходящего вспомогательного амина в подходящем растворителе. Подходящий вспомогательный амин может быть выбран из *R*-3-метил-2-бутиламина, *R*-фенилэтиламина, (R)-1-(1-нафтил)этиламина, (R)-1-(2-нафтил)этиламина, (R)-1-(4-бромфенил)этиламина, (R)- $\alpha$ -метил-4-нитробензиламина, (R)-1-фенилпропиламина, (R)-1-(*p*-толил)этиламина, (R)-1-аминоиндана, (R)-1-фенил-2-(*p*-толил)этиламина, (R)-1-аминотетралина, (R)-3-бром- $\alpha$ -метилбензиламина, (R)-4-хлор- $\alpha$ -метилбензиламина, (R)-3-метил- $\alpha$ -метилбензиламин, (R)-2-метокси- $\alpha$ -метилбензиламин, (R)-4-метокси-метилбензил- $\alpha$ -амин, (R)-3-амино-3-фенилпропан-1-ол и (R)-1-амино-1-фенил-2-метоксиэтан, *R*-метоксифенилэтиламин, *R*-хлорфенилэтиламин, *R*-фенилглицинол и т.п. В предпочтительном варианте вспомогательный амин представляет собой *R*-фенилглицинол. Подходящий растворитель для реакции выбран из, но не ограничивается ими, полярных апротонных растворителей, таких как дихлорметан, ацетонитрил, диметилформамид (ДМФ) и т.п., или их смеси. В предпочтительном варианте осуществления использован ацетонитрил. Полученную соль амина можно проверить на чистоту и, необязательно, соль можно очистить, поместив ее в подходящий растворитель и нагревая смесь до получения прозрачного раствора. Температура, до которой нагревают смесь, может составлять 70-95 °С. Прозрачный раствор можно перемешивать в течение подходящего периода времени и

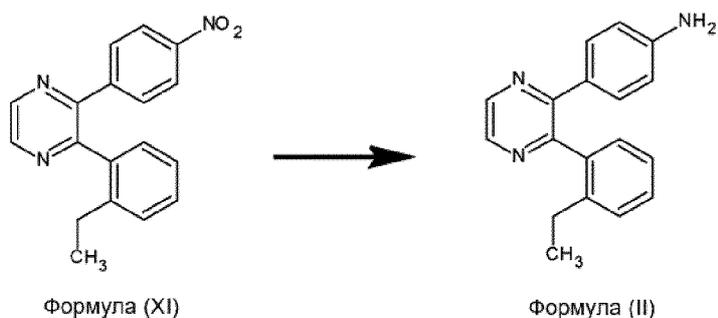
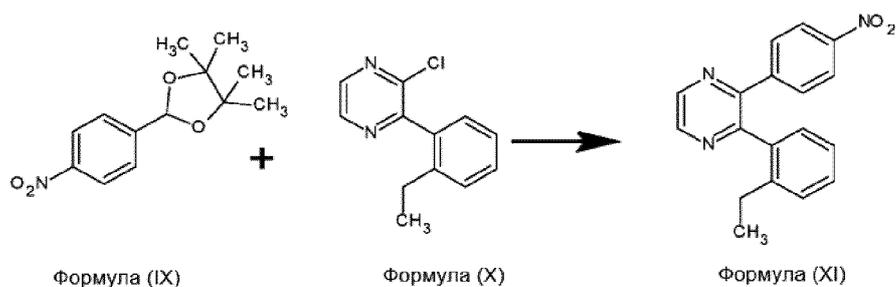
затем охладить до комнатной температуры. Смесь можно оставить перемешиваться при комнатной температуре в течение подходящего периода времени. Полученное твердое вещество фильтруют с получением чистой соли амина, соединения формулы (IV). Соль амина можно растворить в воде, и перемешивать смесь в течение подходящего периода времени и добавлять к реакционной смеси разбавленную кислоту для доведения pH до 2-3. Полученный продукт можно отфильтровать и высушить с использованием известных способов с получением соединения формулы (III). Стадию очистки можно дополнительно повторить для получения соединения с желаемой чистоты.

Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения соединение формулы (III) используют для получения соединения формулы (I).

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (II). Соединение формулы (II) можно получить, следуя способу, представленному на схеме 4.

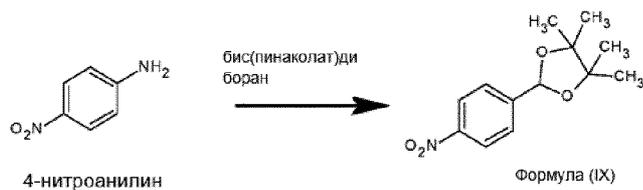
Схема 4:





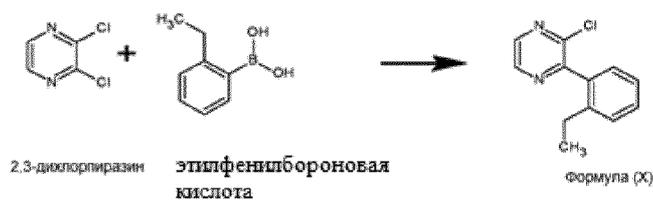
Способ получения соединения формулы (II) включает стадии

а) приведения в контакт 4-нитроанилина с бис(пинаколат)дибораном с получением соединения формулы (IX)



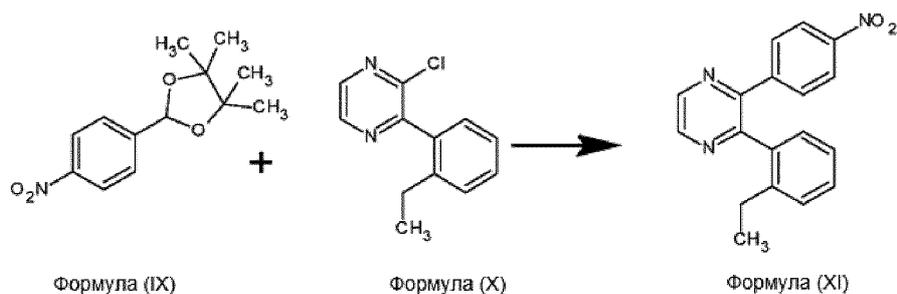
5

б) приведения в контакт 2,3-дихлорпиразина с этилфенилбороновой кислотой с получением соединения формулы (X)

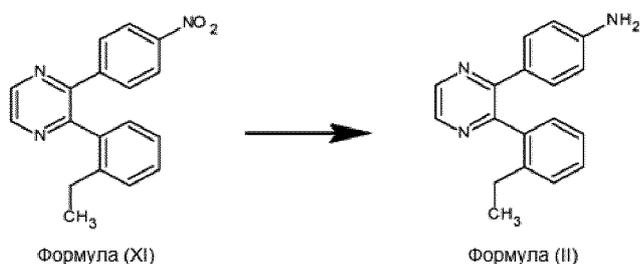


с) приведения в контакт соединения формулы (IX) с соединением формулы (X) с получением соединения формулы (XI)

10



d) восстановления соединения формулы (XI) с получением соединения формулы (II) желаемой чистоты.



5 Стадия а) включает приведение в контакт 4-нитроанилина с бис(пинаколат)дибораном с получением соединения формулы (IX). Указанную реакцию проводят в присутствии кислоты, нитрита и подходящего растворителя. Кислота, используемая в реакции, может представлять собой любую минеральную кислоту, в предпочтительном варианте осуществления используют HCl. Используемый нитрит

10 выбран из нитрита щелочного металла, такого как нитрит натрия или нитрит калия, или алкилнитрита, такого как н-бутилнитрит. Подходящий растворитель, используемый для указанной реакции, выбран из спиртового растворителя, такого как метанол, этанол, пропанол, изопропанол, н-бутанол, трет-бутанол или их смесь. Реакцию можно проводить при подходящей температуре (температурах) и реакционную массу перемешивать в течение подходящего периода времени. После завершения реакцию можно погасить

15 подходящим растворителем, таким как вода, этилацетат или их смесь. Реакционную смесь можно экстрагировать подходящим растворителем. Подходящий растворитель может представлять собой этилацетат. Органический слой можно высушить и выпарить досуха с получением продукта. Полученный продукт можно обработать другим растворителем в

20 подходящих условиях. Предпочтительно растворитель представляет собой метанол.

В другом варианте стадия а) включает приведение в контакт 4-нитроанилина с бис(пинаколат)дибораном в присутствии пероксида, нитрита и подходящего растворителя.

Стадия б) включает приведение в контакт 2,3-дихлорпиразина с этилфенилбороновой кислотой с получением соединения формулы (X). Реакцию проводят

в присутствии основания, катализатора и подходящего растворителя. Основание, используемое в реакции, может быть выбрано из карбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната натрия, бикарбоната калия и т.п. В предпочтительном варианте осуществления использован карбонат натрия. Катализатор, используемый для указанной реакции, предпочтительно представляет собой катализатор на основе палладия, выбранный из ацетата палладия, тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0), дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II), или дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) и т.п. Растворитель, используемый в реакции, выбран из тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, метанола, этанола, изопропанола, н-бутилового спирта, воды или их смеси. Растворитель предпочтительно представляет собой 1,4-диоксан или воду. Реакцию можно проводить при подходящей температуре (температурах) и реакционную массу перемешивать в течение подходящего периода времени. После завершения реакцию смесь экстрагируют подходящим органическим растворителем. Для экстракции реакционной смеси используют такой растворитель, как этилацетат. Органический слой можно высушить и выпарить досуха с получением маслянистого остатка, который очищают высоковакуумной перегонкой.

Стадия с) включает сочетание соединения формулы (IX) с соединением формулы (X) с получением соединения формулы (XI). Указанную реакцию проводят в присутствии катализатора сочетания, основания и подходящего растворителя. Основание, используемое в реакции, может быть выбрано из карбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната натрия, бикарбоната калия и т.п. В предпочтительном варианте осуществления использован карбонат натрия. Катализатор, используемый для указанной реакции, предпочтительно представляет собой катализатор на основе палладия, выбранный из ацетата палладия, тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0), дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II), или дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) и т.п. Растворитель, используемый в реакции, выбран из тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, метанола, этанола, изопропанола, н-бутилового спирта, воды или их смеси. Растворитель предпочтительно представляет собой 1,4-диоксан или воду. После завершения реакцию можно погасить подходящим растворителем, таким как вода, этилацетат или их смесь. Реакционную смесь можно экстрагировать подходящим растворителем. Подходящий растворитель может представлять собой этилацетат. Органический слой можно высушить и выпарить досуха с получением маслянистого продукта. Полученный маслянистый продукт можно обработать другим растворителем в подходящих условиях. Предпочтительно растворитель представляет собой ацетонитрил. Полученный таким образом раствор фильтровали и к фильтрату добавляли этилацетат и кислоту, такую как HCl, для осаждения продукта,

который фильтровали и сушили с получением желаемого продукта.

Стадия d) включает восстановление соединения формулы (XI) с получением соединения формулы (II) желаемой чистоты. Предпочтительно восстановление соединения формулы (XI) проводят каталитическим гидрированием. Предпочтительные катализаторы представляют собой палладий на угле, платина на угле, никель Ренея или кобальт Ренея и т.п. Предпочтительные источники водорода представляют собой газообразный водород, муравьиную кислоту, формиат аммония, формиатную соль щелочного металла, такого как литий, натрий или калий; гидразин или циклогексен и т.п. Реакцию предпочтительно проводят в спиртовом растворителе, таком как метанол, этанол, пропанол или изопропанол. Реакцию можно проводить при подходящей температуре (температурах) и реакционную массу перемешивать в течение подходящего периода времени. После завершения реакцию можно погасить подходящим растворителем, таким как вода, этилацетат или их смесь. Реакционную смесь можно экстрагировать подходящим растворителем. Подходящий растворитель может представлять собой этилацетат. Органический слой можно высушить и выпарить досуха с получением остатка. Полученный остаток можно обработать другим растворителем в подходящих условиях и подвергнуть обычной обработке с получением желаемого продукта.

Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения соединение формулы (II) используют для получения соединения формулы (I).

20

## **ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

В контексте данного документа термин «кристаллический» означает наличие регулярно повторяющегося расположения молекул или плоскостей внешних поверхностей.

В контексте данного документа термин «аморфный» означает, по существу, отсутствие регулярно повторяющегося расположения молекул или плоскостей внешних поверхностей.

Если не указано иное, проценты, указанные в данном описании, представляют собой проценты масса/масса (вес/вес). Если не указано иное, процентные соотношения, указанные в данном описании, представляют собой соотношение масса/масса (мас/мас).

В контексте данного документа термин «смесь» означает комбинацию по меньшей мере двух веществ, в которой одно вещество может быть полностью совместимым, частично совместимым или практически несовместимым с другим веществом.

Термин «лечение» или «терапия» состояния, расстройства или нарушения включает; (а) предотвращение или отсрочка появления клинических симптомов состояния, расстройства или нарушения, развивающегося у субъекта, который может быть поражен

35

или предрасположен к состоянию, расстройству или нарушению, но еще не испытывает или не проявляет клинических или субклинических симптомов состояния, расстройства или нарушения; (b) подавление состояния, расстройства или нарушения, т.е. купирование или уменьшение развития заболевания или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома; или (c) облегчение заболевания, т.е. вызывание регрессии состояния, расстройства или нарушения или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов.

5 Термин «субъект» включает млекопитающих (особенно людей) и других животных, таких как домашние животные (например, домашние животные, включая кошек и собак) и не домашних животных (например, диких животных).

10 Все порошковые рентгеновские дифрактограммы получали с использованием дифрактометра модели Panalytical X'PERT-PRO и снимали при излучении Cu-K $\alpha$ 1 при длине волны 1,54060 Å. Полученные профили порошковой рентгеновской дифракции интегрировали с помощью программного обеспечения X'Pert High Score Plus.

15 Следует понимать, что высота пиков на порошковой рентгеновской дифрактограмме может варьироваться и будет зависеть от таких переменных, как температура, размер кристалла, габитус кристалла, подготовка образца или высота образца в аналитической ячейке системы Scintag $\times$ 2 Diffraction Pattern System.

20 Все спектры FTIR были записаны с использованием KBr на приборе Perkin-Elmer (модель: Spectrum One). Данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Spectrum One.

25 В контексте данного документа термин «средний размер частиц» (или, как синоним, «средний размер частиц») относится к распределению частиц, при котором примерно 50 объемных процентов всех измеренных частиц имеют размер меньше, чем определенное значение среднего размера частиц, и около 50 объемных процентов всех измеренных измеряемых частиц имеют размер частиц, превышающий определенное значение среднего размера частиц. Это можно определить по термину «D<sub>50</sub>» или «d (0,5)».

30 Термин «D<sub>10</sub>» относится к распределению частиц, при котором примерно 10 объемных процентов всех измеренных частиц имеют размер меньше определенного значения размера частиц. Это также можно обозначить термином «d(0,1)». Аналогичным образом, в контексте данного документа термин «D<sub>90</sub>» относится к распределению частиц, при котором около 90 объемных процентов всех измеренных частиц имеют размер меньше определенного значения размера частиц. Это также можно обозначить термином или «d (0,9)».

35 Средний размер частиц можно измерить с помощью различных способов, таких как

лазерная дифракция, фотонная корреляционная спектроскопия и принцип Коултера. Как правило, такие приборы, как ZETASIZER<sup>®</sup> 3000 HS (Malvern<sup>®</sup> Instruments Ltd., Malvern, Великобритания), NICOMP 388<sup>™</sup> ZLS system (PSS-Nicom<sup>®</sup> Particle Sizing Systems, Santa Barbara, CA, США), или Coulter Counter, обычно используют для определения среднего размера частиц. Предпочтительно для определения размера частиц используют Mastersizer 2000 (Malvern<sup>®</sup> Instruments Ltd., Malvern, Великобритания).

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

Если не указано иное, выделение продукта включает распределение реакционной смеси между органической и водной фазами, указанными в скобках, разделение слоев и сушку органического слоя над сульфатом натрия, фильтрацию и выпаривание растворителя. Очистка, если не указано иное, включает очистку хроматографическими способами на силикагеле, обычно с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир подходящей полярности в качестве подвижной фазы. Использование другой системы элюента указано в скобках. В тексте используются следующие сокращения: ДМСО-*d*<sub>6</sub>: гексадейтеродиметилсульфоксид; АсОEt: этилацетат; эквив. или экв.: эквиваленты; ч : час(ы); л: литры; CDCl<sub>3</sub>: дейтерированный хлороформ; CHCl<sub>3</sub>: хлороформ; EtOAc или ЭА: этилацетат; ДХМ или МДХ: дихлорметан или метилендихлорид; ДМСО: диметилсульфоксид; ДМФ: *N,N*-диметилформамид; МТБЭ: метил *трет*-бутиловый эфир; ДСК: дифференциальная сканирующая калориметрия; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: карбонат калия; MeOH: метанол; EtOH: этанол; NaHCO<sub>3</sub>: бикарбонат натрия; Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: карбонат натрия; ТГФ: тетрагидрофуран; *J*: постоянная спин-спинового взаимодействия в Гц; КТ или кт: комнатная температура (22-30°C); дк: достаточное количество; водн.: водный; эквив. или экв.: эквиваленты; конц.: концентрированный; мин: минуты; т.е.: то есть; ч или час : часы.

Параметры, упомянутые в описании, которые характеризуют полиморфную природу, размер частиц по методикам измерения и способам, описаны ниже:

### **Исследования распределения частиц по размерам:**

Распределение частиц по размерам измеряли с помощью Mastersizer 2000 (Malvern<sup>®</sup> tools Ltd., Малверн, Великобритания) со следующим измерительным оборудованием и настройками:

Прибор : Malvern Mastersizer 2000

Блок обработки образцов : Hydro 2000S (A)

К.О. материала : 1,59

Поглощение материала : 1

(Те же параметры для синего света)

- 5
  - Название диспергатора : Вода
  - КО диспергатора : 1,33
  - Модель : Общего назначения
  - Чувствительность : Нормальная
  - Форма частиц : Неправильная
  - Время измерения : 5,0 секунд
  - Временной фон : 5,0 секунд
  - Диапазон затемнения : 5-15 %
  - Скорость мешалки : 1500 об/мин

10 Повтор измерения : 3 раза с интервалом ноль секунд; сообщать средние (инструментально усредненные) результаты.

**Проведение испытания:**

15 25-50 мг хорошо перемешанного образца переносили в химический стакан. Добавляли 2-3 капли Nonidet P-40 и 4-5 капель воды и перемешивали. Добавляли 25-30 мл воды. Смесь обрабатывали ультразвуком в течение 180 секунд при непрерывном перемешивании. Добавляли раствор образца в блок Hydro 2000S (A). Образец циркулировали при скорости 1500 об/мин в течение 60 секунд и проводили измерения. Получены значения D90 и D50.

**Рентгеновская порошковая дифракция:**

20 Название прибора: - Рентгеновский дифрактометр (PanAnalytical)

Инструментальные настройки:

Система коллимации падающего пучка:

Модуль PreFIX : программируемая щель расходимости и антирассеивающая щель  
(Смещение 0,00°)

25 Фильтр : Никель

Щель Соллера : 0,02 рад

Маска : 10 мм

Щель расходимости : PDS

Автоматическая, Длина облучения 10 мм, Смещение 0,00 мм

30 Антирассеивающая щель : Щель фиксирована 1/2°

Ножевой луч : Ножевой луч для системы MPD

Система коллимации дифрагированного пучка:

Модуль PreFIX : X'Celegator (Смещение 0,00°)

Щель Соллера : 0,02 рад

35 Антирассеивающая щель : Программируемая антирассеивающая щель

Автоматическая, Наблюдаемая длина 10 мм, смещение 0,00 мм

Детектор : X'Celetor[1]

Режим сканирования, Активная длина (2Тета) = 2,122°

Параметры измерения:

- 5 Ось сканирования : Гонио  
Режим сканирования : Непрерывный  
Начальный угол (°) : 2,00  
Конечный угол (°) : 50,0  
Размер шага (°) : 0,0167  
10 Время шага (с) : 50,0

#### **Проведение испытания:**

- Было взято достаточное количество образца и помещено в держатель образца с использованием техники обратной загрузки. Держатель образца загружали между траекторией рентгеновской оптики и сканировали с использованием вышеупомянутых  
15 инструментальных параметров с использованием программного обеспечения для сбора данных X'pert. Полученные профили порошковой рентгеновской дифракции интегрировали с помощью программного обеспечения X'Pert High Score Plus.

#### **Исследования с помощью инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (FT-IR)**

- 20 Около 300 мг КВг, предварительно высушенного при 200 °С и охлажденного, помещали в ступку и растирали в мелкий порошок. К нему добавляли 2-3 мг образца, хорошо перемешивали и растирали до получения однородного образца. Брали небольшое количество образца порошка, помещали его между матрицами и прессовали, применяя давление 10-15 фунтов с получением полупрозрачной таблетки. ИК-спектр таблетки  
25 регистрировали в диапазоне от 4000 см<sup>-1</sup> до 450 см<sup>-1</sup>, взяв за эталон воздух.

#### **ВЭЖХ (родственные вещества):**

Название прибора: Высокоэффективная жидкостная хроматография от Agilent, Shimadzu, Waters

Реагенты и растворители:

- 30 Вода (Milli Q или эквивалент)  
Ацетонитрил (градиентная чистота)  
Ледяная уксусная кислота (ЧДА)  
Ацетат аммония (ЧДА)

#### **Условия хроматографирования:**

- 35 Устройство: Высокоэффективный жидкостный хроматограф, оснащенный насосами с

четверным градиентом, УФ-детектором с переменной длиной волны, присоединенным к регистратору данных и интегратору программного обеспечения или аналогичному.

Колонка: Inertsil ODS 3V, 250 мм × 4,6 мм, 5 μ

Подвижная фаза: А=буфер, В=ацетонитрил (программа градиента)

- 5 Буфер: 0,01 М ацетат аммония рН 4,0 с ледяной уксусной кислотой. Фильтрация через фильтровальную бумагу 0,45 мкм и дегазация.

Разбавитель: вода: ацетонитрил (20:80 об/об)

Длина волны детектирования: УФ 280 нм

Скорость потока: 1,0 мл/мин

- 10 Объем впрыскивания: 20 мкл

Температура колонки: 25 °С

Время записи: 55 минут

Градиентная программа:

Таблица 3:

<b>Время (минуты)</b>	<b>А (%)</b>	<b>В (%)</b>
35	0,01	65
90	40	10
35	45	65
35	55	65

15

Было отмечено, что в этих условиях образец элюировался при времени удерживания около 21,0 минуты.

Приготовление исследуемого раствора:

- 10 мг исследуемого образца точно взвешивали и переносили в мерную колбу вместимостью 20 10 мл. Добавляли 10 мл разбавителя и обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут для растворения. Доводили до метки разбавителем и перемешивали.

Аналогичным образом готовили раствор сравнения без образца.

**Проведение испытания:**

- 25 Впрыскивали раствор сравнения, а затем каждый из испытуемых растворов. Отклики записывали, исключая пики раствора сравнения, и рассчитывали хроматографическую чистоту способом нормализации площади.

Общий % примесей = сумме всех отдельных примесей.

**Примечание:** Самый высокий % отдельной примеси следует указывать как единичную максимальную неизвестную примесь.

## **ВЭЖХ (энантиомерная чистота)**

Название прибора: Высокоэффективная жидкостная хроматография от Shimadzu

Реагенты и растворители:

Диэтиламин (ЧДА)

5 Метанол (градиентная чистота)

н-Гексан (степень чистоты для ВЭЖХ)

Изопропиловый спирт (степень чистоты для ВЭЖХ)

### **Условия хроматографирования:**

10 Устройство: Высокоэффективный жидкостный хроматограф, оснащенный насосами с четверным градиентом, УФ-детектором с переменной длиной волны, присоединенным к регистратору данных и интегратору программного обеспечения или аналогичному.

Колонка: Колонка: Chiral cel OJH 250 мм×4,6 мм, 5μ

Подвижная фаза А: 0,1 % диэтиламина в [н-гексан: изопропиловый спирт: метанол (60:36:4) об/об]

15 Разбавитель: изопропиловый спирт: метанол (90:10 об/об)

Длина волны детектирования: УФ 280 нм

Скорость потока: 0,7 мл/мин

Объем впрыскивания: 20 μл

Температура колонки: 40 °С

20 Время записи: 25 минут

Отмечено, что образец элюировался при времени удерживания около 14,5 минут.

Приготовление раствора сравнения:

Раствор сравнения готовится без образца.

Приготовление раствора стандартного образца:

25 2,5 мг стандартного образца точно взвешивали и переносили в мерную колбу вместимостью 10 мл. Добавляли 5 мл разбавителя и обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут для растворения. Доводили до метки разбавителем и перемешивали.

Приготовление исследуемого раствора:

30 2,5 мг образца точно взвешивали и переносили в мерную колбу на 10 мл. Добавляли 5 мл разбавителя и обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут для растворения. Доводили до метки разбавителем и перемешивали.

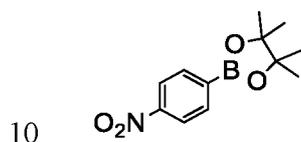
Проведение испытания:

35 Впрыскивали раствор сравнения и раствор стандартного образца, а затем впрыскивали раствор образца. Отклики записывали, исключая все пики, кроме пиков образца.

Следующие примеры представлены для обеспечения наиболее полезного и понятного описания способов получения и концептуальных аспектов настоящего изобретения. Приведенные ниже примеры являются лишь иллюстрацией изобретения и не подразумевают его ограничения раскрытыми вариантами осуществления. Вариации и изменения, очевидные для специалиста в данной области, не выходят за рамки объема и сущности изобретения.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### **Пример 1: Получение пинаколатового эфира 4-нитрофенилбороновой кислоты**



#### **Способ- 1:**

4-Нитроанилин (800 г, 5,79 моль) растворяли в ацетонитриле (4,8 л) в 10-литровой четырехгорлой колбе с азотной подушкой. Реакционную смесь охлаждали до 20 °С. К реакционной смеси добавляли бис(пинаколато)дибор (1,616 кг, 6,36 моль) и пероксид бензоила (37,5 г, 0,1158 моль) и промывали ацетонитрилом (850 мл). К реакционной смеси медленно добавляли раствор *трет*-бутилнитрита (716,38 г, 6,948 моль) в ацетонитриле (750 мл), поддерживая температуру в пределах 20-35 °С. Реакционную массу перемешивали при 20-30 °С в течение 3 часов. После завершения реакции смесь адсорбировали на силикагеле 100-200 меш. Кремнезем сушили в вакууме при 30-35 °С в течение 2-3 часов. Продукт выделяли колоночной хроматографией в смеси гексан-этилацетат. Выход: 1,08 кг.

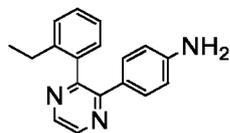
#### **Способ- 2:**

4-нитроанилин (1,0 кг, 7,24 моль) в разб. растворе HCl (2,5 л конц. HCl в 2,0 л воды) и метанол (5,0 л) помещали в четырехгорлую 20 л колбу с азотной подушкой. Реакционную смесь охлаждали до температуры от -5 до 0°С. К реакционной массе медленно добавляли раствор нитрита натрия (748 г нитрита натрия в 2,0 л воды) при температуре от 5 до 0 °С с последующим добавлением бис(пинаколато)дибора (2,206 кг, 6,36 моль). Затем температуру реакционной массы медленно повышали до 20-30°С и выдерживали при указанной температуре в течение 2-3 часов. После завершения реакцию гасили водой (8,0 л) и при перемешивании добавляли этилацетат (10,0 л). Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, а затем насыщенным раствором бикарбоната натрия (4,0 л). Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель отгоняли в вакууме и упаривали метанолом (2,0 л). Остаток сушили в вакууме в течение 2-3 ч при 35-40°С с

получением целевого продукта. Выход: 1,3 кг

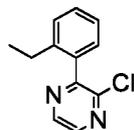
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,166-1,321 (m, 12H), 7,902-7,924 (d,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 8,197-8,218 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H); АРСІ-МС ( $m/z$ ) 249,07 (M-H) $^-$

## 5 Пример 2: Получение 4-[3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил]анилина



### Способ 1:

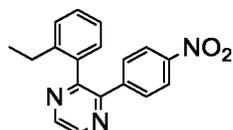
#### Стадия (а): Получение 2-хлор-3-(2-этилфенил)пиразина



- 10 В чистую и сухую четырехгорлую колбу объемом 3,0 л при перемешивании загружали 250 г (1,678 моль) 2,3-дихлорпиразина и 1,25 л 1,4-диоксана. Добавляли 264,26 г (1,762 моль) 2-этилфенилбороновой кислоты с последующим добавлением 694,63 г (5,0335 моль) порошкообразного карбоната калия. К реакционной массе добавляли воду (500 мл) и реакционную массу перемешивали в течение 10-15 минут при 25-30°C. Медленно
- 15 загружали бис(трифенилфосфин)Pd(II)хлорид (12,5 г, 0,0178 моль). Реакционную массу перемешивали 10-15 мин, затем повышали температуру до 75°C. Реакционную массу перемешивали и выдерживали в течение 2-3 часов. Реакционную массу охлаждали до 35-40°C и при перемешивании загружали 2,0 л этилацетата. Реакционную массу фильтровали через хифло фильтр. Фильтрат гасили добавлением 4,0 л воды при перемешивании.
- 20 Этилацетатный слой отделяли от водного слоя и дважды экстрагировали продукт из водного слоя этилацетатом. Объединенный этилацетатный слой промывали водой, а затем рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Этилацетатный слой полностью отгоняли в вакууме. Остаток дегазировали при 40-45°C в течение 1-2 часов под вакуумом с получением маслянистого остатка. Материал очищали колоночной
- 25 хроматографией на силикагеле в смеси гексан-этилацетат. Выход: (300,0 г, 1,373 моль).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,963-1,00(m, 3H), 2,371-2,408 (m, 2H), 7,271-7,342 (m, 2H), 7,381-7,455 (m, 2H), 8,575-8,582(d, 2H), 8,767-8,774(d, 1H),  $\delta$  АРСІ-МС ( $m/z$ ) 219,23(M-H) +.

#### Стадия (b): Получение 2-(2-этилфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразина



- 30 2-хлор-3-(2-этилфенил)пиразин (280 г, 1,281 моль) и 1,4-диоксан (1,12 л) помещали

в четырехгорлую колбу на 3,0 л при перемешивании. К этому раствору добавляли пинаколовый эфир 4-нитрофенилборной кислоты (336,0 г, 0,1,345 моль), порошкообразный карбонат натрия (273 г, 2,56 моль) и воду (560 мл). Реакционную массу перемешивали 10-15 мин при 25-30 °С. К смеси медленно добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (45,0 г, 0,0384 моль) и перемешивали в течение 10-15 мин. Температуру повышали до 90-100 °С и смесь перемешивали в течение 2-3 часов. Реакционную массу охлаждали до 35-40 °С и при перемешивании добавляли этилацетат (3,0 л). Смесь фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли добавлением воды (4,5 л). Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, а затем рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель отгоняли в вакууме и упаривали изопропиловым спиртом (280 мл). Остаток сушили в вакууме в течение 2-3 ч при 40-45 °С с получением маслянистого остатка. Неочищенный материал помещали в изопропиловый спирт (280 мл) и перемешивали в течение 2-3 часов. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали изопропиловым спиртом (84 мл). Материал сушили под вакуумом в течение 6-8 ч при 45°С. Выход: (260,0 г, 0,85245 моль)

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) □ 0,898-0,935 (m, 3H), 2,308-2,364 (m, 2H), 7,169-7,232 (m, 2H), 7,293-7,311 (m, 2H), 7,354-7,371 (m, 2H), 7,589-7,611 (m, 2H), 8,127-8,149 (m, 2H), 8,824-8,848 (m, 2H); АРСІ-МС (*m/z*) 306,28 (M-H)<sup>+</sup>.

#### 20 Стадия (с): Получение 4-[3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил]анилина.

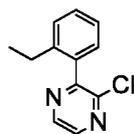
2-(2-Этилфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин (250 г, 0,820 моль) и метанол (2,5 мл) помещали в четырехгорлую колбу на 5,0 л при перемешивании. К смеси добавляли 10% (мас/мас) палладия на угле (50% влажн., 25,0 г) с последующим добавлением порциями формиата аммония (258 г, 4,098 моль). Смесь перемешивали в течение 10-15 мин. Смесь нагревали до 65 °С и перемешивали в течение 2-3 часов. Реакционную массу охлаждали до 30-35 °С и разбавляли ледяной водой (5,0 л) и этилацетатом (2,0 л) при перемешивании. Смесь фильтровали через целит. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои промывали водой, а затем рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Его обрабатывали древесным углем и нейтральным оксидом алюминия при перемешивании. Раствор фильтровали через целит. Этилацетат полностью отгоняли в вакууме, а затем упаривали изопропиловым спиртом (250 мл) при 45°С. Остаток сушили в вакууме при 45 °С в течение 1-2 ч с получением маслянистого остатка. К неочищенному материалу добавляли изопропиловый спирт (1,0 л), затем соляную кислоту в изопропанол (25%, 375 мл) и смесь перемешивали в течение 2-3 часов. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали изопропиловым

спиртом (125 мл). Полученную соль сушили под вакуумом в течение 2-3 ч при 45°C. Свободный амин выделяли подщелачиванием соли в воде с помощью бикарбоната натрия, и продукт экстрагировали этилацетатом в соответствии с обычной процедурой, упомянутой выше. Выход: 155,0 г.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\square$  0,829-0,867 (m, 3H), 2,244-2,499 (m, 2H), 5,373 (s, 2H), 6,364-6,386 (m 2H), 7,052-7,064 (d,  $J = 4,8$  Гц, 2H), 7,069-7,271 (m, 3H), 7,323-7,344 (m, 1H), 8,522-8,528 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8,626-8,632 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H); АРСІ-МС ( $m/z$ ) 276,31 (M-H) $^+$ .

### Способ 2:

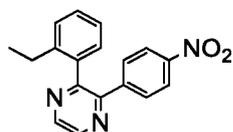
#### Стадия (а): Получение 2-хлор-3-(2-этилфенил)пиразина



- 10 В чистую и сухую четырехгорлую колбу объемом 3,0 л при перемешивании загружали 250 г (1,678 моль) 2,3-дихлорпиразина и 1,25 л 1,4-диоксана. Загружали 264,26 г (1,762 моль) 2-этилфенилбороновой кислоты с последующим добавлением 694,63 г (5,0335 моль) порошкообразного карбоната калия. К реакционной массе добавляли воду
- 15 (500 мл) и реакционную массу перемешивали в течение 10-15 минут при 25-30°C. Загружали 12,5 г (0,0178 моль) бис(трифенилфосфин)Pd(II)хлорид и реакционную массу перемешивали в течение 10-15 мин, затем температуру повышали до 75°C. Реакционную массу перемешивали и выдерживали в течение 2-3 часов. Реакционную массу охлаждали до 35-40°C и при перемешивании загружали этилацетат (2,0 л). Реакционную массу
- 20 фильтровали через хифло фильтр. Фильтрат гасили добавлением 4,0 л воды при перемешивании. Этилацетатный слой отделяли от водного слоя и дважды экстрагировали продукт этилацетатом. Объединенный этилацетатный слой промывали водой, а затем рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Этилацетатный слой полностью отгоняли в вакууме. Остаток дегазировали при 40-45°C в течение 1-2 часов под
- 25 вакуумом с получением маслянистого остатка. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле в смеси гексан-этилацетат. Выход: (300,0 г, 1,373 моль).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) d 0,963-1,00(m, 3H), 2,371-2,408 (m, 2H), 7,271-7,342 (m, 2H), 7,381-7,455 (m, 2H), 8,575-8,582(d, 2H), 8,767-8,774(d, 1H), d АРСІ-МС ( $m/z$ ) 219,23(M-H)  $^+$ .

- 30 Стадия (b): Получение 2-(2-этилфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразина



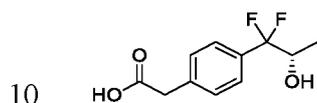
В чистую и сухую четырехгорлую колбу объемом 3,0 л при перемешивании загружали 280 г (1,281 моль) 2-хлор-3-(2-этилфенил)пиразина и 1,12 л 1,4-диоксана. Загружали 336,0 г (0,1,345 моль) пинаколового эфира 4-нитрофенилбороновой кислоты с последующим добавлением 530,53 г (3,844 моль) порошкообразного карбоната натрия. К реакционной массе добавляли воду (560 мл) и реакцию перемешивали в течение 10-15 минут при 25-30°C. Медленно загружали бис(трифенилфосфин)Pd(II)хлорид (14 г, 0,0199 моль). Реакционную массу перемешивали 10-15 мин, затем повышали температуру до ~90-100°C. Реакционную массу перемешивали и выдерживали в течение 2-3 часов. Реакционную массу охлаждали до 35-40°C и при перемешивании загружали 3,0 л этилацетата. Реакционную массу фильтровали через хифло фильтр. Фильтрат гасили добавлением 4,5 л воды при перемешивании. Этилацетатный слой отделяли от водного слоя и дважды экстрагировали продукт этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои промывали водой, а затем рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Этилацетатный слой полностью отгоняли в вакууме, а затем упаривали 280 мл ацетонитрила. Остаток дегазировали при 40-45 °С в течение 30 минут под вакуумом с получением маслянистого остатка. К неочищенному материалу добавляли 560 мл ацетонитрила, а затем 1,12 л 10-12% этилацетата. HCl. Раствор перемешивали в течение 2-3 часов. Твердое вещество отфильтровывали с последующим добавлением ~140 мл ацетонитрила и сушили отсасыванием в течение 30 минут. К этой соли при перемешивании добавляли 2,8 л воды и медленно добавляли бикарбонат натрия до достижения pH 8-9. Реакционную массу перемешивали в течение 1,0 часа, твердое вещество отфильтровывали и сушили в воздушной печи в течение 6-8 часов при 50-55°C. Выход: (292,0 г, 0,9573 моль). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,917 (m, 3H), 2,308-2,364 (m, 2H), 7,169-7,232 (m, 2H), 7,293-7,311 (m, 2H), 7,354-7,371 (m, 2H), 7,589-7,611 (m, 2H), 8,127-8,149 (m, 2H), 8,824-8,848 (m, 2H), APСI-МС (m/z) 306,28 (M-H)<sup>+</sup>.

Стадия (с): Получение 4-[3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил]анилина.

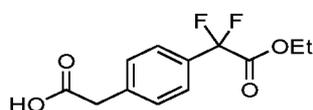
2-(2-Этилфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин (1 кг, 3,278 моль) и метанол (5,0 мл) помещали в четырехгорлую колбу вместимостью 20,0 л при перемешивании. К смеси добавляли 10% (мас/мас) палладия на угле (50% влажн., 100 мг) с последующим добавлением порциями формиата аммония (1,033 г, 16,39 моль). Смесь перемешивали в течение 10-15 мин. Смесь нагревали до 65 °С и перемешивали в течение 2-3 часов. Реакционную массу охлаждали до 30-35 °С и разбавляли водой (10,0 л) и этилацетатом (8,0 л) при перемешивании. Смесь фильтровали через целит. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои промывали водой, а затем рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Его

обрабатывали древесным углем при перемешивании. Раствор фильтровали через целит. Этилацетат полностью отгоняли в вакууме с последующим добавлением изопропилового спирта (3 л) и соляной кислоты в изопропанол (25%, 2,0 л). Затем к смеси добавляли диизопропиловый эфир (5,0 л) при перемешивании и выдерживали при 20-30°C в течение 5 1-3 часов. Твердое вещество отфильтровывали и добавляли к воде (10 л). К этой смеси добавляли бикарбонат натрия для получения pH 8-9. Продукт отфильтровывали и сушили при 50-55°C с получением продукта. Выход: 0,85 кг.

### Пример 3: Получение {4-[(2*S*)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}уксусной кислоты



#### Стадия (а): Получение [4-(2-этокси-1,1-дифтор-2-оксоэтил)фенил]уксусной кислоты

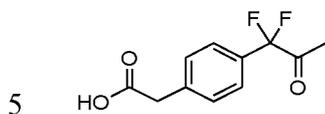


4-Йодофенилуксусную кислоту (1,0 кг, 3,8182 моль) помещали в диметилсульфоксид (6,0 л) в четырехгорлой колбе вместимостью 10 л. 15 Этилбромдифторацетат (1,55 кг, 7,6770 моль) и порошок меди (0,97 кг, 15,3637 моль) добавляли к реакционной смеси при 25-30 °C при перемешивании. Во время добавления температуру контролировали и поддерживали на уровне 45°C. Реакционную массу перемешивали при 25-30 °C в течение 10-12 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили добавлением воды и этилацетата и фильтровали через целит. К 20 фильтрату добавляли хлорид аммония (500 г) при перемешивании в течение 10-15 мин. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, а затем рассолом. К органическому слою добавляли нейтральный оксид алюминия (500 г) и перемешивали в течение 30-45 мин с последующим добавлением сульфата натрия. Суспензию фильтровали через целит и фильтрат перегоняли 25 в вакууме при 35-40 °C с последующим упариванием МТБЭ (500 мл). Остаток вакуумировали в течение 30-45 мин при 35-40 °C. К остатку добавляли МТБЭ (10 л). Раствор охлаждали до 10-15°C, после чего медленно добавляли *R*-(+)-фенилэтиламин (692,74 г) в течение 15-20 минут. Смесь перемешивали в течение 3-4 ч и полученное твердое 30 вещество отфильтровывали. Влажный осадок переносили в колбу и перемешивали в воде (6,0 л) при 15°C. pH раствора доводили до 2-3 с помощью разбавленной HCl. Водную смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, а затем рассолом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель полностью отгоняли в вакууме. Маслянистый остаток

упаривали гексаном (500 мл) и высушивали в вакууме в течение 1-2 часов. Выход: 645 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\square$  1,28-1,35 (m, 3H), 3,723 (s, 2H), 4,307-4,325 (d,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 7,393-7,413 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,596-7,617 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), АРСІ-МС ( $m/z$ ) 258,21 (M-H) $^+$

Стадия (b): Получение [4-(1,1-дифтор-2-оксопропил)фенил]уксусной кислоты



[4-(2-Этоксидифтор-2-оксоэтил)фенил]уксусную кислоту (200 г, 0,775 моль) и метил-трет-бутиловый эфир (2,0 л) помещали в четырехгорлую колбу вместимостью 10 л с азотной подушкой. Реакционную смесь охлаждали до  $-78$  °С. Медленно добавляли 1,6M

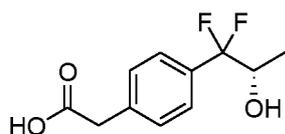
10 Раствор метиллития (970,0 мл, 1,55 моль), поддерживая температуру от  $-68$  до  $-78$ °С. Реакционную массу перемешивали при температуре от  $-70$  до  $-78$ °С в течение 30 мин. Реакцию гасили добавлением 10% раствора HCl (~3,0 л) и перемешивали еще 30-45 мин при 20-30 °С. К реакционной массе добавляли этилацетат (2,0 л) и перемешивали в течение 25-30 мин. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенный этилацетатный слой промывали водой, а затем рассолом. Органический

15 слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и полностью отгоняли растворитель в вакууме. Остаток вакуумировали при 35-40°С в течение 1-2 часов. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле в смеси гексан-этилацетат. Выход: (130,5 г, 0,57236 моль).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\square\square$  2,506 (s, 3H), 3,678 (s, 2H), 4,307-4,325 (d,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 7,458 (s, 2H), 7,520 (s, 2H), 12,472 (s, 1H); АРСІ-МС ( $m/z$ ) 228,19 (M-H) $^+$

20

Стадия (c) Получение {4-[(2S)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}уксусной кислоты



(R)-(+)-2-метил-CBS-оксазаборолидин (189,5 г, 0,684 моль) и тетрагидрофуран (1,56 л) помещали в четырехгорлую колбу вместимостью 5 л с азотной подушкой при перемешивании. Реакционную массу охлаждали до - от 5 до  $-10$  °С. К реакционной массе медленно добавляли борандиметилсульфидный комплекс (86,58 г, 1,14 моль), поддерживая температуру от  $-5$  до  $-10$ °С. Реакционную массу медленно нагревали до 20-30°С и перемешивали в течение 45-60 мин. Тем временем готовили раствор [4-(1,1-дифтор-2-оксопропил)фенил]уксусной кислоты (260 г, 1,140 моль) в тетрагидрофуране (520 мл) при

25 25-30°С. Раствор медленно добавляли к вышеуказанной реакционной массе при температуре от  $-5$  до  $-10$ °С. Смесь перемешивали в течение 25-30 мин при той же температуре. Реакцию гасили добавлением 10% раствора HCl до pH 2-3 и перемешивали

30

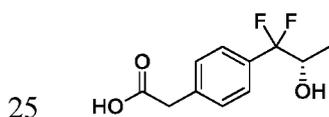
еще 20-30 мин при 20-30 °С. К реакционной массе добавляли этилацетат (1,56 л) и воду (1,56 л) и перемешивали в течение 25-30 мин. Смесь фильтровали через целит и слой промывали этилацетатом. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои промывали водой, а затем рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Этилацетатный слой полностью отгоняли в вакууме и остаток сушили в вакууме при 35-40 °С в течение 1-2 ч с получением маслянистого остатка (~300 г). К этому остатку добавляли ацетонитрил (1,56 л), а затем *R*-3-метил-2-бутиламин (109,13 г, 1,25438 моль) при 20-30 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 45-60 мин при 20-30°С и затем повышали температуру до температуры кипения с обратным холодильником 80-85°С. Наблюдали прозрачный раствор. Раствор медленно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5-6 часов. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали ацетонитрилом.

Очистка:

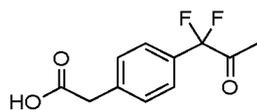
В 4-горлую круглодонную колбу добавляли указанную выше соль и ацетонитрил (8 объемов). Раствор нагревали до 80-85°С и добавляли воду (0,15 об.). Прозрачный раствор перемешивали в течение 15-20 мин и медленно охлаждали до комнатной температуры. Раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 5-6 часов, и твердое вещество отфильтровывали. Материал сушили под вакуумом в течение 5-6 ч при 45 °С. Выход: (163 г, 0,7087 моль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) □ □ 1,243-1,259 (m, 3H), 2,069 (s, 1H), 3,711 (s, 2H), 4,136-4,178 (m, 1H), 7,382-7,402 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,489-7,510 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H); АРСІ-MS (*m/z*) 229,27 (M-H) <sup>+</sup>

**Пример 4: Получение {4-[(2*S*)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}уксусной кислоты**



Стадия (а): Получение [4-(1,1-дифтор-2-оксопропил)фенил]уксусной кислоты

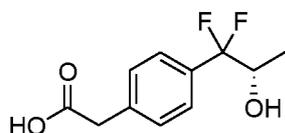


[4-(2-Этокси-1,1-дифтор-2-оксоэтил)фенил]уксусную кислоту (1 кг, 3,86 моль) и трет-бутилметиловый эфир (8,0 л) помещали в круглодонную колбу вместимостью 20 л. Реакционную смесь охлаждали до -78 °С. Медленно добавляли 1,6*M* раствор метиллития (6,0 л, 9,6 моль), поддерживая температуру от -68 до -78°С. Реакционную массу

перемешивали при температуре от -70 до -78°C в течение 60 мин. Реакцию гасили добавлением 10% раствора HCl (~15,0 л) и перемешивали при 20-30 °C. К реакционной массе добавляли этилацетат (10,0 л) и перемешивали в течение 20-30 мин. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои промывали водой, а затем рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и полностью отгоняли растворитель в вакууме. Остаток обрабатывали 2,0 л гексана, дегазировали, охлаждали и фильтровали с получением продукта. Продукт сушили при 35-40 °C в течение 1-2 часов.

Выход: 0,80 кг.

10 Стадия (b) Получение {4-[(2S)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}уксусной кислоты



В четырехгорлую колбу вместимостью 5 л с азотной подушкой загружали при перемешивании 1,56 л тетрагидрофурана и 189,5 г (0,684 моль) R-метил-CBS. Реакционную массу охлаждали до от -5 до -10°C. К реакционной массе медленно добавляли 86,58 г (1,14 моль) боран-ДМС, поддерживая температуру. Реакционную массу перемешивали при 20-30°C в течение 45-60 мин. Тем временем готовили раствор [4-(1,1-дифтор-2-оксопропил)фенил]уксусной кислоты в тетрагидрофуране путем растворения 260 г (1,140 моль) в 520 мл тетрагидрофурана при 25-30°C. Реакционную массу охлаждали до температуры от -5 до -10°C. Вышеприготовленный раствор [4-(1,1-дифтор-2-оксопропил)фенил]уксусной кислоты медленно добавляли к реакционной массе, поддерживая температуру. Реакционную массу перемешивали и выдерживали в течение 25-30 минут. Тем временем готовили водн. раствор серной кислоты и перекиси водорода (26,0 мл серной кислоты и 65 мл 50% водн. перекиси водорода) в 2,6 л воды. Реакционную массу гасили добавлением этого раствора и перемешивали в течение 20-30 мин при 20-30°C. К реакционной массе добавляли 1,56 л этилацетата и воды и перемешивали в течение 25-30 минут. Реакционную массу фильтровали через хифло фильтр с последующей промывкой этилацетатом. Этилацетатный слой отделяли от водного слоя и дважды экстрагировали продукт этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои промывали водой, а затем рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Этилацетатный слой полностью отгоняли в вакууме. Остаток дегазировали при 35-40°C в течение 1-2 часов в вакууме с получением маслянистого остатка (~300 г). К этому маслу добавляли 1,56 л ацетонитрила с последующим добавлением 171,85 г R-(-)-2-фенилглицинола (1,254 моль) при 20-30°C. Реакционную массу перемешивали в течение 45-60 мин и доводили до

температуры кипения с обратным холодильником 80-85°C. К реакционной массе добавляли воду (~ от 1,2 до 1,4 об/мас от загрузки) до получения прозрачного раствора. Реакционную массу медленно охлаждали до КТ и перемешивали в течение 5-6 часов. Твердое вещество отфильтровывали с последующей промывкой ацетонитрилом.

5 Полученное твердое вещество помещали в воду (10 л) и перемешивали при 20-30°C в течение около 30 минут. рН смеси доводили до 3-4 добавлением конц. HCl. К реакционной смеси добавляли этилацетат (10 л). Этилацетатный слой отделяли от водного слоя и дважды экстрагировали продукт этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои промывали водой, а затем рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Этилацетатный  
10 слой полностью отгоняли в вакууме. Остаток дегазировали при 35-40°C в течение 1-2 часов в вакууме с получением требуемого продукта в виде твердого вещества. Полученное твердое вещество необязательно очищали с использованием ацетонитрила. В круглодонную 4-горлую колбу загружали вышеупомянутую соль и 8 объемов ацетонитрила. Температуру повышали до 80-85°C и добавляли от 1,8 до 2,1 объема воды.  
15 Раствор перемешивали в течение 15-20 минут и медленно охлаждали до комнатной температуры. Перемешивание продолжали в течение 5-6 часов. Твердое вещество отфильтровывали. Влажный осадок сушили в вакууме при 45°C в течение 5-6 часов. Выход: (163 г, 0,7087 моль); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,263 (m, 3H), 2,069 (s, 1H), 3,711 (s, 2H), 4,154 (m, 1H), 7,284-7,373 (d, 2H), 7,482-7,503 (d, 2H), АРСІ-МС (m/z) 229,27 (M-H)<sup>-</sup>

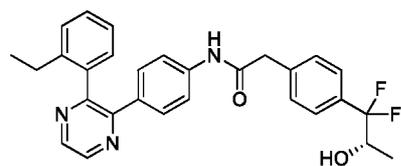
20 {4-[(2S)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}уксусная кислота. Соль R-3-метил-2-бутиламина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) □ 0,831-0,848 (m, 6H), 1,010-1,075 (m, 6H), 1,658-1,707 (m, 1H), 2,804-2,831 (m, 1H), 4,005-4,076 (m, 1H), 7,292-7,360 (m, 4H).

25 {4-[(2S)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}уксусная кислота. Соль R-(-)-фенил-2-глицинола

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 1,067-1,083 (m, 3H), 3,414-3,558 (m, 4H), 4,019-4,030 (d, 2H), 5,810-5,825 (bs, 4H), 7,269-7,404 (m, 9H).

30 **Пример 5: Получение (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида (Способ 1)**



{4-[(2S)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}уксусную кислоту (130 г, 0,56522 моль) и тетрагидрофуран (1,04 л) помещали в четырехгорлую колбу вместимостью 2,0 л

при перемешивании. Смесь охлаждали до 0-5 °С. К реакционной смеси добавляли НАТУ (3221,17 г, 0,84782 моль) и перемешивали в течение 10-15 мин, после чего добавляли 4-[3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил]анилин (155,4 г, 0,56522 моль). Медленно добавляли диизопропилэтиламин (145,82 г, 1,1303 моль) и смесь перемешивали в течение 10-15 мин при 0-5 °С. Реакционную смесь нагревали до 20-30 °С и перемешивали еще 2-3 часа. Реакционную смесь гасили водой (3,0 л) и к реакционной смеси при перемешивании добавляли этилацетат (1,3 л). Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенный этилацетатный слой промывали водой и рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Органический слой обрабатывали древесным углем (5% мас/мас) при перемешивании в течение 20-30 мин. Суспензию фильтровали через целит. Этилацетат полностью отгоняли в вакууме и упаривали ацетонитрилом (260 мл) при 45 °С. Полученный остаток сушили в вакууме при 45 °С в течение 1 часа. К неочищенному материалу добавляли ацетонитрил (260 мл) и раствор перемешивали в течение 2-3 часов. Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме при 45 °С в течение 2-3 часов. Выход: 192 г.

#### Очистка:

Вышеполученный материал и ацетонитрил (4,6 об.) отбирали в чистую 4-горлую колбу при 25-30 °С. Температуру повышали до 85 °С и реакционную массу перемешивали до появления прозрачного раствора. Реакционную массу перемешивали в течение 15-20 минут при той же температуре и затем охлаждали до 20-30 °С. Перемешивание продолжали в течение 2-3 ч при 25-30 °С. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали ацетонитрилом (0,25 об.). Влажный осадок сушили в вакууме при 45-50 °С в течение 5-6 часов с получением требуемого твердого вещества в виде кристаллической формы А. Выход: 167 г.

#### Микронизация:

Вышеупомянутый материал дважды микронизировали воздушно-струйной мельницей со следующими параметрами:

Давление при помоле: 5-6 кг

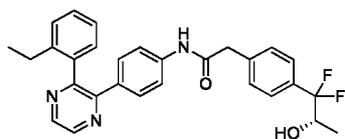
Давление Вентури: 2,5-3,0 кг

Выход: 158 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\square$  0,841-0,859 (m, 3H), 1,063-1,079 (d,  $J = 6,40$  Гц, 2H), 2,264-2,283 (m, 2H), 3,683 (s, 2H), 4,033-4,057 (m, 1H), 5,497-5,512 (d,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 7,164-7,491 (m, 8H), 8,670-8,676 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8,733-8,739 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 10,282 (s, 1H); АРС-МС ( $m/z$ ) 488 (M-H) $^+$

35

**Пример 6: Получение (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида (Способ 2)**



5 {4-[(2S)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}уксусную кислоту (130 г, 0,56522 моль) и тетрагидрофуран (1,3 л) помещали в четырехгорлую колбу вместимостью 2,0 л при перемешивании. Смесь охлаждали от -5 до 0°C. Медленно добавляли 4-[3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил]анилин (147,68 г, 0,53635 моль), затем диизопропилэтиламин (182,13 г, 1,4118 моль) и смесь перемешивали в течение 10-15 минут при температуре от -5 до 0°C. ТВТУ (271,83 г, 0,8468 моль) добавляли к реакционной массе 10 эквивалентными партиями, поддерживая температуру от -5 до 0°C. Реакционную смесь нагревали до 20-30 °C и перемешивали еще 3,0 часа. К реакционной массе добавляли метанол (0,325 л) и воду (0,325 л), затем гидроксид лития (70,98 г, 1,69 моль) и перемешивали в течение 6,0 часов. Реакционную смесь гасили водой (1,04 л) и этилацетатом (1,3 л) при перемешивании. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенный этилацетатный слой промывали водой и рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Органический слой обрабатывали древесным углем (5% мас/мас) при перемешивании в течение 20-30 мин. Суспензию фильтровали через целит. Этилацетат полностью отгоняли в вакууме и упаривали ацетонитрилом (260 мл) при 45 °C. Полученный остаток сушили в вакууме при 45 °C в течение 1 часа. К материалу добавляли ацетонитрил (260 мл) и раствор перемешивали в течение 2-3 часов. Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме при 45 °C в течение 2-3 часов. Выход: (210 г, 0,4307 моль).

**Очистка:**

25 Вышеполученный материал и ацетонитрил (~ 4,6 об.) помещали в чистую 4-горлую колбу при 25-30 °C. Температуру повышали до 85 °C и перемешивали до появления от прозрачного до мутного раствора. Реакционную массу перемешивали в течение 15-20 минут при той же температуре и затем охлаждали до 20-30 °C. Перемешивание продолжали в течение 2-3 ч при 25-30 °C. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали ацетонитрилом (0,5 об.). Влажный осадок сушили в вакууме при 45-50 °C в течение 5-6 часов с получением требуемого твердого вещества в виде кристаллической формы А. Выход: (180 г, 0,3692 моль)

**Микронизация:**

30 Вышеупомянутый материал дважды микронизировали воздушно-струйной мельницей со

следующими параметрами:

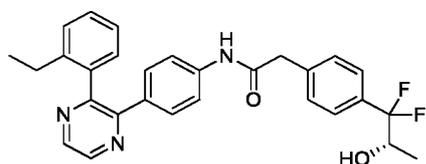
Давление при помолё: 5-6 кг

Давление Вентури: 2,5-3,0 кг

Выход: (162 г, 0,3322 моль)

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\square$  0,841-0,859 (m, 3H), 1,063-1,079 (d,  $J = 6,40$  Гц, 2H), 2,264-2,283 (m, 2H), 3,683 (s, 2H), 4,033-4,057 (m, 1H), 5,497-5,512 (d,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 7,164-7,491 (m, 8H), 8,670-8,676 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8,733-8,739 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 10,282 (s, 1H); АРСІ-МС ( $m/z$ ) 488 (M-H) $^+$ .

10 **Пример 7: Получение (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида (Способ 3)**



- В высушенную в печи колбу загружали димер дихлор(п-цимен)рутения(II) (12,6 мг, 0,021 ммоль), (1S,2S)-(+)-N-(4-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтилендиамин (15 мг, 0,041 ммоль) и порошкообразные молекулярные сита (4 Å, 50 мг) при температуре окружающей среды. К этой смеси добавляли дегазированный ИПС (10 мл) и полученную суспензию вакуумировали и продували азотом. Смесь нагревали до 90 °С в течение 30 мин, а затем 15 мин при 50 °С. Раствор (2-(4-(1,1-дифтор-2-оксопропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида (200 мг, 0,412 ммоль) в смеси ТГФ и ИПС (1:1, 4,0 мл) по каплям добавляли к реакционной смеси в течение 10 мин. Через 5 мин к смеси медленно добавляли раствор *трет*-бутоксид калия (11,5 мг, 0,103 ммоль) в ИПС (2,0 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 50 °С. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (20 мл). Суспензию фильтровали через слой силикагеля и слой тщательно промывали этилацетатом. Объединенный фильтрат и промывные воды концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 130 мг целевого продукта в виде твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  0,85 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 1,05 (d,  $J = 6,3$  Гц, 3H), 2,26 (q,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,02-4,05 (m, 1H), 5,49 (d,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 7,16-7,34 (m, 6H), 7,39-7,49 (m, 6H), 8,66 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,27 (s, 1H); АРСІ-МС ( $m/z$ ) 488 (M+H) $^+$ ; Хиральная ВЭЖХ чистота: 99,26%.
- 20  
25  
30

**Пример 8: Получение кристаллической Формы А (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида (Способ кристаллизации из одного растворителя)**

Суспензию (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида (25,7 г, 52,77 ммоль) в ацетонитриле (190 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 50 мин. Раствор охлаждали до комнатной температуры при перемешивании и продолжали перемешивание в течение 18 часов при 5 комнатной температуре. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали ацетонитрилом (10 мл) и сушили в вакууме. Твердое вещество затем сушили в воздушной печи при 50 °С в течение 1 часа с получением 23,37 г указанного в заголовке соединения в требуемой кристаллической форме. Температура плавления: 190 °С (по данным дифференциальной сканирующей калориметрии).

10 Аналогичный процесс проводили с использованием различных растворителей, как указано ниже в таблице 4.

Таблица 4:

<b>Способ кристаллизации из одного растворителя</b>		
<b>№</b>	<b>Растворитель</b>	<b>Кристаллическая форма</b>
1	Этилацетат	Форма А
2	Метанол	Форма А
3	Этанол	Форма А
4	Изопропанол	Форма А
5	Ацетон	Форма А
6	Метилацетат	Форма А
7	Уксусная кислота	Форма А
8	Этиленгликоль	Форма А
9	1,4-Диоксан	Форма А

**Пример 9: Получение кристаллической Формы А (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида (Способ кристаллизации из бинарных растворителей)**

15 (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид растворяли в метилэтилкетоне в подходящем количестве и смесь нагревали с получением прозрачного раствора. К прозрачному раствору добавляли гексан (антирастворитель) в подходящем количестве для осаждения твердого вещества.

20 Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме.

Аналогичный процесс проводили с использованием другой комбинации

растворителя/антирастворителя, как указано ниже в таблице 5.

Таблица 5:

<b>Способ кристаллизации из бинарного растворителя</b>			
<b>№</b>	<b>Растворитель</b>	<b>Антирастворитель</b>	<b>Кристаллическая форма</b>
1	Метанол	Диизопропиловый эфир	Форма А
2	Метанол	Гексан	Форма А
3	Ацетон	Метил трет-бутиловый эфир	Форма А
4	Ацетон	Гексан	Форма А
5	ТГФ	Метил трет-бутиловый эфир	Форма А
6	ТГФ	Гексан	Форма А
7	Толуол	Метанол	Форма А
8	Метилэтилкетон	Метил трет-бутиловый эфир	Форма А
9	Метилэтилкетон	Диизопропиловый эфир	Форма А
10	ТГФ	Диизопропиловый эфир	Форма А
11	Этилацетат	Метанол	Форма А
12	Ацетон	Диизопропиловый эфир	Форма А

5 **Пример 10: Получение кристаллической Формы А (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пирозин-2-ил)фенил)ацетамида (Способ осаждения в воду)**

10 (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пирозин-2-ил)фенил)ацетамид растворяли в N-метил-2-пирролидон в подходящем количестве и смесь нагревали с получением прозрачного раствора. К прозрачному раствору добавляли воду в подходящем количестве для осаждения твердого вещества. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме. Аналогичный процесс проводили с использованием другого растворителя, как указано ниже в таблице 6.

Таблица 6:

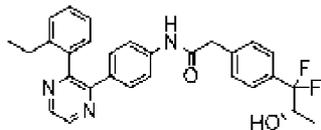
Способ осаждения в воду		
№	Растворитель	Кристаллическая форма
1	ТГФ	Форма А
2	Ацетон	Форма А
3	Метанол	Форма А
4	Диметилацетамид	Форма А
5	Диметилформамид,	Форма А
6	1-4 Диоксан	Форма А
7	Метилэтилкетон	Форма А

**Пример 11: Аморфная форма (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида**

В чистую и сухую круглодонную колбу загружали кристаллический (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид (1,0 г). Температуру повышали до ~210°C. Реакционную массу охлаждали и остаток выгружали с получением (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида в аморфной форме. Температура плавления: эндотерма при 117,1 °C и экзотерма при 191,49 °C (по данным дифференциальной сканирующей калориметрии).

## Формула изобретения

1. (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид, представленный формулой (I), в кристаллической форме



5 (I).

2. Кристаллическая форма (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида, имеющая характеристическую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики, выраженные в диапазоне углов  $2\theta \pm 0,2$ : 11,22, 12,01, 15,88, 18,06, 19,28 и 19,97.

3. Кристаллическая форма по п. 2, имеющая характеристическую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики, выраженные в диапазоне углов  $2\theta \pm 0,2$ : 11,22, 12,01, 15,88, 18,06 и 19,97.

4. Кристаллическое соединение формулы (I) по п. 2, имеющее значение среднего размера частиц ( $D_{50}$ ) в диапазоне от около 1 мкм до около 20 мкм.

5. Кристаллическое соединение формулы (I) по п. 2, имеющее значение среднего размера частиц ( $D_{50}$ ) в диапазоне от около 1 мкм до около 10 мкм.

6. Кристаллическое соединение формулы (I) по п. 2, имеющее значение  $D_{90}$  в диапазоне от около 3 мкм до около 100 мкм.

7. Кристаллическое соединение формулы (I) по п. 2, имеющее значение  $D_{90}$  в диапазоне от около 3 мкм до около 50 мкм.

8. Кристаллическое соединение формулы (I) по п. 2, имеющее чистоту выше чем около 99% по данным ВЭЖХ.

9. Кристаллическое соединение формулы (I) по п. 2 находится в практически чистой кристаллической форме.

10. (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид в аморфной форме.
11. Способ получения кристаллической формы (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида, имеющей  
5 характеристическую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики, выраженные в диапазоне углов  $2\theta \pm 0,2$ : 11,22, 12,01, 15,88, 18,06, 19,28 и 19,97, включающий
- i) обработку (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида соединения формулы (I) растворителем;
  - 10 ii) нагревание реакционной массы с получением прозрачного раствора и постепенное охлаждение и
  - iii) выделение твердого вещества.
12. Способ по п. 11, при котором растворитель выбран из группы, состоящей из  
15 ацетонитрила, этилацетата, метанола, этанола, изопропанола, ацетонитрила, ацетона, метилацетата, уксусной кислоты, этиленгликоля и 1,4-диоксана.
13. Способ получения кристаллической формы (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида, имеющей  
20 характеристическую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики, выраженные в диапазоне углов  $2\theta \pm 0,2$ : 11,22, 12,01, 15,88, 18,06, 19,28 и 19,97, включающий
- i) обработку (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида соединения формулы (I) растворителем с  
получением прозрачного раствора;
  - 25 ii) добавление антирастворителя и
  - iii) выделение твердого вещества.
14. Способ по п. 13, при котором растворитель выбран из группы, состоящей из  
30 ацетонитрила, метанола, ацетона, ТГФ, толуола, метилэтилкетона и этилацетата.
15. Способ по п. 13, при котором антирастворитель выбран из группы, состоящей из диизопропилового эфира, гексана, метил-*трет*-бутилового эфира и метанола.
16. Способ получения кристаллической формы (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида, имеющей  
35

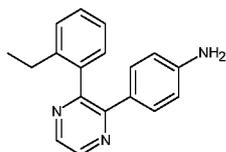
характеристическую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики, выраженные в диапазоне углов  $2\theta \pm 0,2$ : 11,22, 12,01, 15,88, 18,06, 19,28 и 19,97, включающий

- i) обработку (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида соединения формулы (I) растворителем с получением прозрачного раствора;
- ii) добавление воды и
- iii) выделение твердого вещества.

5  
10  
17. Способ по п. 16, при котором растворитель выбран из группы, состоящей из N-метил-2-пирролидона, ТГФ, ацетона, метанола, диметилацетамида, диметилформаида, 1-4-диоксана и метилэтилкетона.

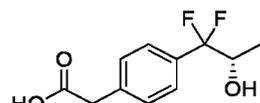
18. Способ получения соединения (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида (соединения формулы (I)) или его фармацевтически приемлемой соли, причем способ включает стадии:

- (a) приведение в контакт соединения формулы (II),



Формула (II)

с соединением формулы (III),



Формула (III)

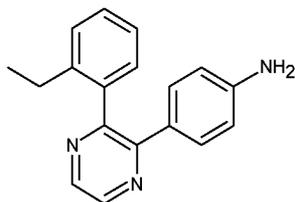
- (b) необязательного превращения соединения формулы (I) в его фармацевтически приемлемую соль.

25 19. Способ по п. 18, при котором осуществление реагирования соединения формулы (II) с соединением формулы (III) проводят в присутствии тетраметилурония тетрафторбората (ТВТУ) или 1-[бис(диметиламино)метилеи]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-Ь]пиридиний-3-оксидгексафторфосфата (НАТУ).

30 20. Способ получения кристаллической формы (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида, имеющей

характеристическую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики, выраженные в диапазоне углов  $2\theta \pm 0,2$ : 11,22, 12,01, 15,88, 18,06, 19,28 и 19,97, включающий

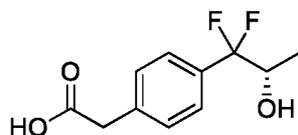
(а) приведение в контакт соединения формулы (II),



5

Формула (II)

с соединением формулы (III),



Формула (III)

10

(b) обработку полученного на стадии (а) (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида растворителем;

(с) нагревание реакционной массы с получением прозрачного раствора и постепенное охлаждение и

(d) выделение твердого вещества.

15

21. Способ по п. 20, при котором на стадии (b) растворитель выбран из ацетонитрила, этилацетата, метанола, этанола, изопропанола, ацетонитрила, ацетона, метилацетата, уксусной кислоты, этиленгликоля и 1,4-диоксана.

20

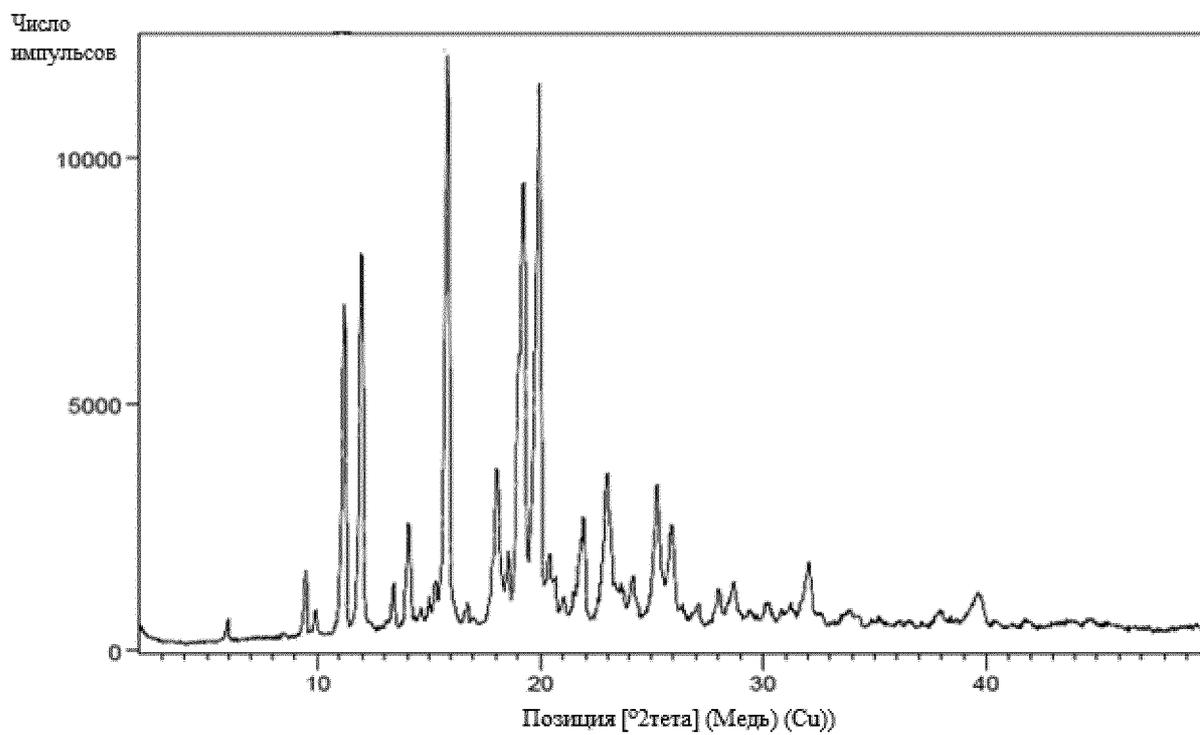
22. Способ получения аморфной формы (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида соединения формулы (I), включающий

25

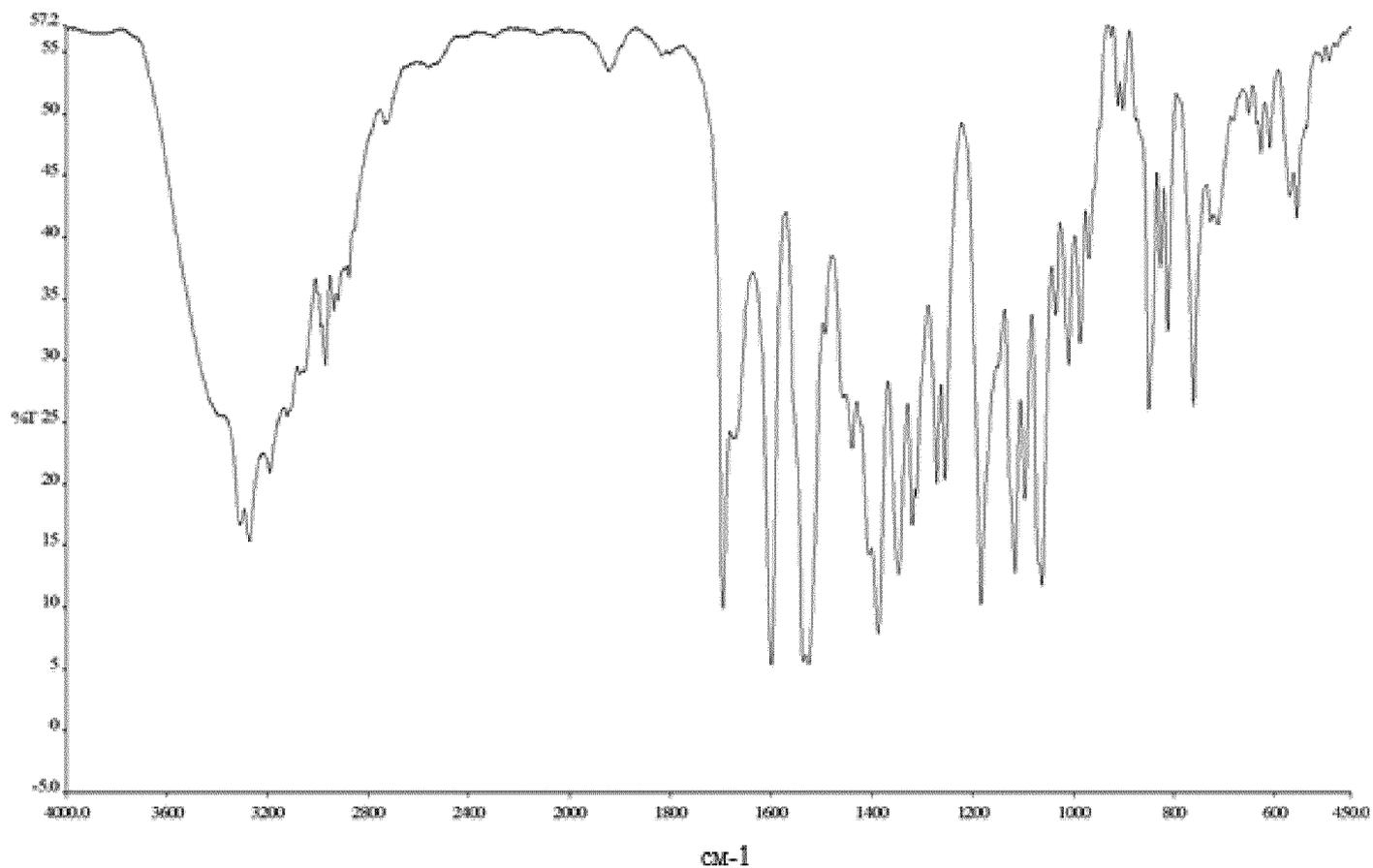
(а) нагревание (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида соединения формулы (I), до плавления в вакууме; и

(b) охлаждение продукта, полученного на стадии (а).

**Фиг 1:** РПД дифрактограмма кристаллического соединения (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид.



Фиг 2: ИК-спектры кристаллического соединения (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид.



Фиг. 3: РПД дифрактограмма аморфной формы соединения (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид

