



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107811** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)

C07D 213/80 (2006.01)

C07D 213/803 (2006.01)

C07C 211/00

C07C 211/64 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2012 05649	(72) Винахідник(и): Бош Бернардіні Марія Кармен (ES)
(22) Дата подання заявки: 14.10.2010	(73) Власник(и): АЛМІРАЛЛ, С.А., Ronda del General Mitre, 151, E-08022 Barcelona, Spain (ES)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2015	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09382212.0	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008077639 A1, 03.07.2008 WO 2004048314 A1, 10.06.2004
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 16.10.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.08.2012, Бюл.№ 16	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2015, Бюл.№ 4	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2010/006283, 14.10.2010	

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 2-[(3,5-ДИФТОР-3'-МЕТОКСИ-1,1'-БІФЕНІЛ-4-ІЛ)АМІНО]НІКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ

(57) Реферат:

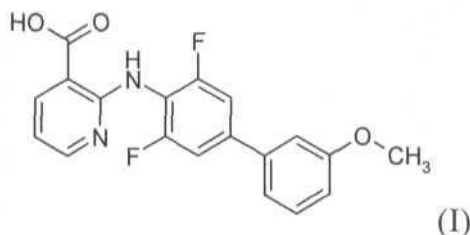
В заявці описаний спосіб одержання 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1'-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти, який включає стадії:

- а) одержання 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну,
- б) одержання і виділення амонієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну і
- с) наступну реакцію амонієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержаної на стадії б), з одержанням 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1'-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти.

UA 107811 C2

Даний винахід відноситься до способу одержання 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1'-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти.

Це сполука, яка має структуру, представлену формулою (I), а також спосіб її одержання описані в заявці на міжнародний патент WO 2008/077639 A1.



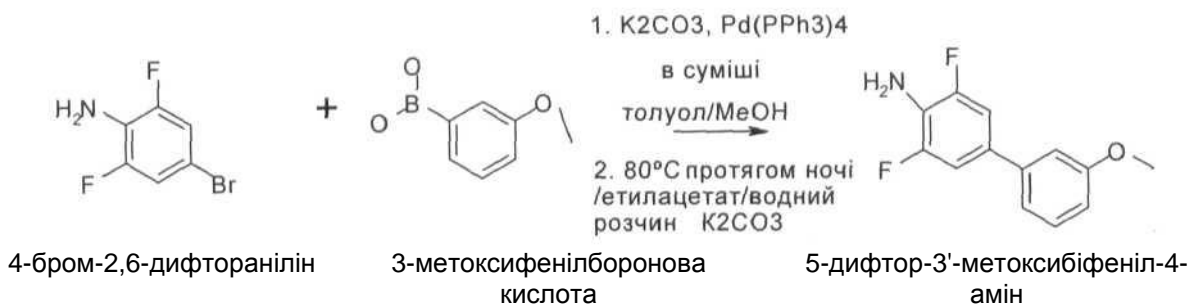
Загальновідомо, що вміст домішок, що містяться в фармацевтичних речовинах, згідно з нормативними обмеженнями, що відносяться до фармацевтичних речовин, повинен бути зменшений або, якщо це можливо, вони повинні бути видалені.

Зокрема, в Керівництві про припустимі межі вмісту залишків, що включають метали каталізаторів або що включають метали реагентів Європейського медичного агентства (ЕМЕА) встановлені гранично припустимі концентрації залишків металів, що містяться у фармацевтичних речовинах внаслідок використання конкретних каталізаторів, що включають метали, або реагентів, що включають метали, в методиках синтезу, що використовуються для одержання вказаних фармацевтичних речовин.

Крім того, в Керівництві о допустимих межах вмісту генотоксичних домішків Комітету по медичним продуктам, що призначені для використання людьми, встановлені гранично допустимі концентрації генотоксичних лікарських домішок у лікарських речовинах. Деякі з цих домішок, які часто знаходяться у фармацевтичних речовинах, потенційно являються генотоксичними (реагенти, проміжні продукти або побічні продукти), або оскільки відомо, що вони являються генотоксичними або канцерогенними (наприклад, алкілувальні засоби) або оскільки вони являються речовинами, що мають "небезпечну структуру" з точки зору генотоксичності (Judson P, J Toxicol Sci, 2002, 27(4), 278).

У WO 2008/077639 A1 описаний двостадійний спосіб одержання 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1'-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти:

Стадія а)



Стадія б)



Згідно винаходу, несподівано було встановлено, що при належному підборі умов проведення реакції, зокрема, при утворенні та виділенні амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну спосіб, описаний в WO 2008/077639 A1, можна оптимізувати для

зменшення вмісту домішок, якими можуть бути залишки металів, що містяться в каталізаторах на основі металів, побічних продуктах реакції або проміжних продуктах, які не прореагували, що імовірно являються генотоксичними, при зберіганні або підвищенні виходу реакції.

Згідно винаходу також несподівано було встановлено, що при використанні каталізатора Pd/C для реакції поєднання між 4-бром-2,6-дифтораніліном і 3-метоксифенілбороною кислотою, вихід сумарної реакції можна значно підвищити у порівнянні з виходом для способу, в WO 2008/077639.

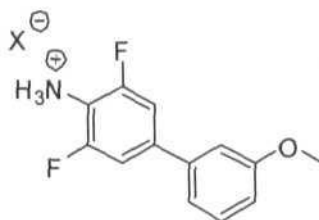
Тому першим об'єктом даного винаходу являється спосіб одержання 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти, який включає стадії:

а) використання 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну,
 б) одержання і виділення амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну і
 с) додаткову реакцію амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержаної на стадії б), з одержанням 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти.

Іншим об'єктом даного винаходу являється спосіб одержання 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти, який включає стадії:

і) реакцію 4-бром-2,6-дифтораніліну з 3-метоксифенілбороною кислотою в присутності каталізатора Pd/C з одержанням 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну і
 ii) додаткову реакцію 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержаного на стадії і), з одержанням 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти.

Іншим об'єктом даного винаходу являється сполука формули (I):



(I)

в якій X⁻ означає аніон неорганічної кислоти або органічної кислоти.

Зазвичай на стадії а) 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-амін одержують по реакції 4-бром-2,6-дифтораніліну з 3-метоксифенілбороною кислотою. Стадія а) способу зазвичай представляє собою реакції поєднання галогенарену з арилбороною кислотою її можна провести при умовах реакції Судзукі (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2475) або як це описано в WO 2008/077639 A1. Зазвичай вказану реакцію каталізують паладієвими каталізаторами, такими як комплекс [1,1-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1), тетракіс(трифенілфосфін)-паладій(0), біс(трифенілфосфін)паладій(II) хлорид або трис(добензіліденацетон)-дипаладій(0) в апротонному органічному розчиннику, такому як діоксан, толуол, диметилформамід (ДМФ) або диметоксіетан (ДМЕ) і в присутності основи, такої як карбонат цезію, карбонат натрію, карбонат калію або фосфат калію при температурі від 70 до 140 °C.

В переважному варіанті здійснення стадію а), тобто реакцію 4-бром-2,6-дифтораніліну з 3-метоксифенілбороною кислотою з одержанням 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну каталізують гетерогенним паладієвим каталізатором, нанесеним на вугілля (каталізатор Pd/C). Зазвичай у вказаному каталізаторі Pd/C молярне відношення кількості паладію до кількості вуглецю складає від 0,5 до 20%, переважно від 1 до 15%. Зазвичай Pd/C каталізатор використовують суспендованим у водному розчині карбонату натрію або карбонату калію. Каталізатор Pd/C зазвичай завантажують в кількості, що складає від 1 до 20 мас.% в перерахунку на субстрат, переважно від 2 до 15 мас.%.

Якщо стадію а) каталізують каталізатором Pd/C, то в реакційному середовищі може міститися полярний розчинник, такий як вода, метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол, ізобутанол, втор-бутанол, трет-бутанол, н-пентанол, трет-пентилловий спирт (трет-аміловий спирт), етиленгліколь, пропіленгліколь, дипропіленгліколь або гліцерин. Особливо кращим розчинником являється етанол.

Зазвичай 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-амін, одержаний на стадії а), виділяють і очищують по стандартним методикам очистки до проведення стадії б), тобто утворення амінієвої солі (тобто нечетвертинний амінієвої солі). Стандартні методики очистки описані в публікації Purification of Laboratory Chemicals, third edition, 1988, Ed. Pergamon Press і включають кислотну-основну екстракцію в розчиннику і наступну відгонку вказаного розчинника.

Амінієву сіль на стадії b) зазвичай одержують змішуванням неорганічної кислоти або органічної кислоти з 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміном, переважно змішуванням вказаної кислоти з розчином або суспензією 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну в розчиннику або суміші розчинників, вибраних з групи, що включає C₅-C₈-алкани, C₁-C₈-галогеналкани, спирти, складні ефіри, прості ефіри, воду та їхні суміші.

В контексті даного винаходу термін "неорганічна кислота" означає кислоту, одержану з допомогою хімічної реакції з неорганічних мінералів. Неорганічні кислоти, яким надають перевагу, вибрані з групи, що включає бромистоводневу кислоту, хлористоводневу кислоту, фтористоводневу кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту, сірчану кислоту та їхні суміші.

В контексті даного винаходу термін "органічна кислота" означає органічну сполуку, що має властивості кислоти. Крайні органічні кислоти вибрані з групи, що включає цикламінову кислоту, етан-1,2-дисульфонову кислоту, метансульфонову кислоту, нафталін-1,5-дисульфонову кислоту, нафталін-2-сульфонову кислоту, тіоціанову кислоту, мурашину кислоту, оцтову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, 4-хлорбензолсульфонову кислоту, 4-бромбензолсульфонову кислоту та їхні суміші.

Краще, якщо кислота вибрана з групи, що включає хлористоводневу кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту, сірчану кислоту, п-толуолсульфонову кислоту та їхні суміші. Особливо кращими кислотами являються хлористоводнева кислота, п-толуолсульфонова кислота та їхні суміші.

В переважному варіанті здійснення кислота (неорганічна або органічна) знаходиться у вигляді водного розчину. Зазвичай концентрація вказаного водного розчину дорівнює від 5 до 50 мас.%, переважно від 10 до 40 мас.%.

Крайні розчинники вибрані з групи, що включає пентан, н-гексан, н-гептан, н-октан, хлорметан, дихлорметан, тетрахлорметан, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол, ізобутанол, втор-бутанол, трет-бутанол, н-пентанол, трет-пентилловий спирт (трет-аміловий спирт), етиленгліколь, пропіленгліколь, дипропіленгліколь, гліцерин, моноетиловий ефір діетиленгліколю, н-пропілацетат, ізопропілацетат, ацетат бутилгліколю, воду та їхні суміші. Краще, якщо розчинник вибраний з групи, що включає н-гексан, дихлорметан, етиленгліколь, пропіленгліколь, н-пропілацетат, ізопропілацетат, воду та їхні суміші. Особливо кращим розчинником являється ізопропілацетат.

В одному варіанті здійснення амінієву сіль на стадії b) одержують змішуванням кислоти, вибраної з групи, що включає хлористоводневу кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту, сірчану кислоту, п-толуолсульфонову кислоту та їхні суміші у вигляді від 5 до 50 мас.%, переважно від 10 до 40 мас.% водного розчину з 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміном.

В іншому варіанті здійснення амінієву сіль на стадії b) одержують змішуванням кислоти, вибраної з групи, що включає хлористоводневу кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту, сірчану кислоту, п-толуолсульфонову кислоту та їхні суміші у вигляді від 5 до 50 мас.%, переважно від 10 до 40 мас.% водного розчину з розчином або суспензією 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну в розчиннику, вибраного з групи, що включає н-гексан, дихлорметан, етиленгліколь, пропіленгліколь, н-пропілацетат, ізопропілацетат та їхні суміші.

В переважному варіанті здійснення відношення об'єму розчинника, що використовується на стадії b) (в л), до маси 4-бром-2,6-дифтораніліну, що використовується на стадії а) (в кг), складає від 2:1 до 50:1, переважно від 4:1 до 25:1, більш краще від 5:1 до 18:1, ще більш краще від 6:1 до 9:1. Це відношення забезпечує оптимум між виходом і вмістом домішків. Більш високий вміст розчинника зменшить вихід кристалізації, а менший вміст розчинника збільшить кількість домішків, зокрема, вміст паладію.

Зазвичай амінієву сіль 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержану на стадії b), виділяють фільтруванням і промивають підходящим розчинником до проведення стадії c). Краще, якщо вказаний розчинник являється таким самим, як розчинник, що використовується на стадії b).

Зазвичай стадія c) включає або c1) реакцію амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержаної на стадії b), з 2-хлорнікотиною кислотою, або з 2) гідроліз амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержаної на стадії b), з одержанням 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну і реакцію одержаного таким чином 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну з 2-хлорнікотиною кислотою.

В одному варіанті здійснення (стадія c1) амінієву соль 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержану на стадії b), сушать або наполовину сушать для видалення або часткового видалення розчинника і потім вводять в реакцію з 2-хлорнікотиною кислотою з одержанням 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти.

В іншому варіанті здійснення (стадія с2), амінієву сіль 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержану на стадії b), необов'язково сушать або наполовину сушать для видалення або часткового видалення розчинника. Після цього, вказану амінієву сіль гідролізують в присутності води при добре відомих умовах проведення реакції і одержують 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-амін і, у висновку, 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-амін у формі аміну вводять в реакцію з 2-хлорнікотиною кислотою з одержанням 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти.

В контексті даного винаходу краще, якщо стадія с1) або с2) протікає в розчиннику або суміші розчинників. Зазвичай розчинники вибрані з групи, що включає етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол, ізобутанол, втор-бутанол, трет-бутанол, н-пентанол, трет-пентилловий спирт (трет-аміловий спирт), етиленгліколь, пропіленгліколь, дипропіленгліколь, гліцерин, моноетиловий ефір діетиленгліколю, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-діоксан, 1,3-діоксан та їхні суміші. Краще, якщо розчинники вибрані з групи, що включає етанол, етиленгліколь, пропіленгліколь, дипропіленгліколь та їхні суміші. Особливо кращий розчинником являється етанол.

В одному варіанті здійснення стадію с2) можна проводити у воді, переважно без виділення 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну у формі аміну, одержаного шляхом гідролізу реакції амінієвої солі.

В контексті даного винаходу краще, якщо на стадії с1) або с2) до реакційної суміші додають неорганічну кислоту або органічну кислоту.

Проте, якщо стадія с2) протікає у воді, то до реакційної суміші необов'язково можна додати неорганічну кислоту або органічну кислоту.

Кращі неорганічні кислоти, що використовуються на стадіях с1) або с2), вибрані з групи, що включає бромистоводневу кислоту, хлористоводневу кислоту, фтористоводневу кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту, сірчану кислоту та їхні суміші.

Кращі органічні кислоти вибрані з групи, що включає цикламінову кислоту, етан-1,2-дисульфонову кислоту, метансульфонову кислоту, нафталін-1,5-дисульфонову кислоту, нафталін-2-сульфонову кислоту, тіоціанову кислоту, мурашину кислоту, оцтову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, 4-хлорбензолсульфонову кислоту, 4-бромбензолсульфонову кислоту та їхні суміші.

Краще, якщо кислота вибрана з групи, що включає хлористоводневу кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту, сірчану кислоту, п-толуолсульфонову кислоту та їхні суміші. Особливо кращими кислотами являються хлористоводнева кислота, п-толуолсульфонова кислота та їхні суміші.

В переважному варіанті здійснення кислота (неорганічна або органічна) знаходиться у вигляді водного розчину. Зазвичай концентрація вказаного водного розчину дорівнює від 5 до 50 мас.%, переважно від 7 до 40 мас.%, більш краще від 8 до 20 мас.%.

В переважному варіанті здійснення об'ємне відношення кількості розчинника до кількості кислоти складає від 1:5 до 1:15, переважно від 1:2 до 1:10, більш краще від 1:1 до 1:5.

Зазвичай 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинову кислоту, одержану на стадії с1) або с2), додатково очищують по стандартним методикам очистки, таким як відгонка розчинника, фільтрування, екстракція і/або вилуговування.

В одному варіанті здійснення спосіб, запропонований в даному винаході, включає стадії

а) реакцію 4-бром-2,6-дифтораніліну з 3-метоксифенілбороною кислотою з одержанням 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну,

б) утворення і виділення амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержаного на стадії а), і

с1) реакцію амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержаної на стадії б), з 2-хлорнікотиною кислотою, або

с2) гідроліз амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержаної на стадії б) з одержанням 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну і реакцію одержаного таким чином 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну з 2-хлорнікотиною кислотою.

В переважному варіанті здійснення спосіб одержання 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти включає стадії:

а) реакцію 4-бром-2,6-дифтораніліну з 3-метоксифенілбороною кислотою з одержанням 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну,

б) одержання і виділення амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержаного на стадії а), шляхом змішування кислоти, вибраної з групи, що включає хлористоводневу кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту, сірчану кислоту, п-толуолсульфонову кислоту та їхні суміші, з розчином або суспензією 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну в розчиннику,

вибраному з групи, що включає н-гексан, дихлорметан, етиленгліколь, пропіленгліколь, н-пропілацетат, ізопропілацетат та їхні суміші,

c1) реакцію амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержаної на стадії b), з 2-хлорнікотиновою кислотою.

5 В контексті даного винаходу краще, якщо на стадії c1) до реакційної суміші додають неорганічну кислоту або органічну кислоту.

Неорганічні кислоти, яким надають перевагу, вибрані з групи, що включає бромистоводневу кислоту, хлористоводневу кислоту, фтористоводневу кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту, сірчану кислоту та їхні суміші.

10 Органічні кислоти, яким надають перевагу, вибрані з групи, що включає цикламінову кислоту, етан-1,2-дисульфонову кислоту, метансульфонову кислоту, нафталін-1,5-дисульфонову кислоту, нафталін-2-сульфонову кислоту, тіоціанову кислоту, мурашину кислоту, оцтову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, 4-хлорбензолсульфонову кислоту, 4-бромбензолсульфонову кислоту та їхні суміші.

15 Краще, якщо кислота вибрана з групи, що включає хлористоводневу кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту, сірчану кислоту, п-толуолсульфонову кислоту та їхні суміші. Кращими кислотами являються хлористоводнева кислота, п-толуолсульфонова кислота та їхні суміші.

20 В переважному варіанті здійснення кислота (неорганічна або органічна) знаходиться у вигляді водного розчину. Зазвичай концентрація вказаного водного розчину дорівнює від 5 до 50 мас.%, переважно від 7 до 40 мас.%, більш краще від 8 до 20 мас.%.

В контексті даного винаходу краще, якщо стадія c1) протікає в розчиннику або суміші розчинників.

25 Кращі розчинники вибрані з групи, що включає пентан, н-гексан, н-гептан, н-октан, хлорметан, дихлорметан, тетрахлорметан, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол, ізобутанол, втор-бутанол, трет-бутанол, н-пентанол, трет-пентилловий спирт (трет-аміловий спирт), етиленгліколь, пропіленгліколь, дипропіленгліколь, гліцерин, моноетиловий ефір діетиленгліколю, н-пропілацетат, ізопропілацетат, ацетат бутилгліколю та їхні суміші. Краще, якщо розчинник вибраний з групи, що включає н-гексан, дихлорметан, етиленгліколь, пропіленгліколь, н-пропілацетат, ізопропілацетат, воду та їхні суміші. Особливо кращим розчинником являється ізопропілацетат.

30 В іншому переважному варіанті здійснення спосіб одержання 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти включає стадії: a1) реакцію 4-бром-2,6-дифтораніліну з 3-метоксифенілбороновою кислотою з одержанням 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, a2) очистку 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну,

35 b) утворення і виділення амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержаного на стадії a2), шляхом змішування кислоти, вибраної з групи, що включає хлористоводневу кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту, сірчану кислоту, п-толуолсульфонову кислоту та їхні суміші, з розчином або суспензією 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну в розчиннику, вибраному з групи, що включає н-гексан, дихлорметан, етиленгліколь, пропіленгліколь, н-пропілацетат, ізопропілацетат та їхні суміші,

40 c1) реакцію амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержаної на стадії b), з 2-хлорнікотиновою кислотою з одержанням 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти в розчиннику або суміші розчинників і додавання до реакційної суміші неорганічної кислоти або органічної кислоти,

45 d) очистку 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти.

Зазвичай 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-амін (стадія a2) і 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинову кислоту (стадія d) очищують по стандартним методикам очистки, таким як кислотно-основна екстракція в підходящому розчиннику. Крім того, при необхідності можна провести наступну відгонку вказаного розчинника.

50 Термін "відгонка" означає методику розділення сумішей, основу на відмінності їхніх летючостей в киплячій рідкій суміші. Зазвичай відгонку використовують для видалення розчинника.

55 Термін "кислотно-основна екстракція" означає методику, в якій використовуються послідовні процедури рідинно-рідинної екстракції для виділення кислот і основ із сумішей на основі їхніх хімічних властивостей. Зазвичай суміш розчиняють в підходящому розчиннику і виливають в ділильну воронку. Додають водний розчин кислоти або основи, і значення рН водної фази встановлюють таким, щоб перевести цільову сполуку в необхідну форму. Після встряхування і надання фазам можливості розділитися збирають фазу, що містить цільову сполуку. Потім з

цією фазою повторюють процедуру в протилежному діапазоні рН. Порядок стадій не являється істотним і для покращення виділення процедуру можна повторювати.

Зазвичай для встановлення лужного середовища використовують карбонат натрію, карбонат калію, гідроксид натрію, гідроксид калію, аміак, бікарбонат натрію, бікарбонат калію або їхні суміші. В контексті даного винаходу кращими основами являються карбонат натрію, гідроксид натрію, аміак або їхні суміші. Краще використовувати основи (або суміші основ) у вигляді водних розчинів. Зазвичай концентрація вказаного водного розчину складає від 2 до 50 мас.%, переважно від 3 до 40 мас.%, більш краще від 3 до 30 мас.%.

Зазвичай для встановлення кислого середовища використовують лимонну кислоту, фосфорну кислоту, хлористоводневу кислоту, азотну кислоту, сірчану кислоту або їхні суміші. В контексті даного винаходу кращими кислотами являються хлористоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота або їхні суміші. Краще використовувати кислоту (або суміші кислот) у вигляді водних розчинів. Зазвичай концентрація вказаного водного розчину дорівнює від 5 до 50 мас.%, переважно від 10 до 40 мас.%.

Зазвичай підходящими розчинниками, що використовуються для кислотно-основної екстракції, являються розчинники, що не змішуються з водою, такі як пентан, н-гексан, циклогексан, н-гептан, н-октан, хлорметан, дихлорметан, тетрахлорметан, етилацетат, н-пропілацетат, ізопропілацетат, ацетат бутилгліколю і ароматичні розчинники, такі як бензол, толуол, етилбензол, хлорбензол, п-ксилол, м-ксилол, о-ксилол, стирол, ізопропілбензол, н-пропілбензол, 2-хлортолуол, 3-хлортолуол, 4-хлортолуол, трет-бутилбензол, сим-бутилбензол, ізобутилбензол, 1,3-дихлорбензол, 1,4-дихлорбензол, н-бутилбензол, 1,2-дихлорбензол, 1,3-діізопропілбензол, 1,4-діізопропілбензол, 2-нітротолуол, 3-нітротолуол, 4-нітротолуол та їхні суміші. Кращі розчинники вибрані з групи, що включає н-гексан, циклогексан, дихлорметан, етилацетат, н-пропілацетат, ізопропілацетат, толуол, 2-нітротолуол, 3-нітротолуол, 4-нітротолуол та їхні суміші.

В переважному варіанті здійснення 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-амін (стадія a2) очищають з допомогою кислотно-основної екстракції з використанням від 2 до 50 мас.%, переважно від 3 до 40 мас.%, більш краще від 3 до 30 мас.% водних розчинів основ, вибраних з групи, що включає карбонат натрію, гідроксид натрію, аміак та їхні суміші, в розчиннику, вибраному з групи, що включає н-гексан, циклогексан, дихлорметан, етилацетат, н-пропілацетат, ізопропілацетат та їхні суміші, з наступною відгонкою розчинника.

В переважному варіанті здійснення 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинову кислоту (стадія d) очищають з допомогою кислотно-основної екстракції з використанням від 2 до 50 мас.%, переважно від 3 до 40 мас.%, більш краще від 3 до 30 мас.% водних розчинів основ, вибраних з групи, що включає карбонат натрію, гідроксид натрію, аміак та їхні суміші, в розчиннику, вибраному з групи, що включає н-гексан, циклогексан, п-ксилол, м-ксилол, о-ксилол, толуол, 2-нітротолуол, 3-нітротолуол, 4-нітротолуол та їхні суміші; з наступним осадженням з використанням від 5 до 50 мас.%, переважно від 10 до 40 мас.% водних розчинів кислот, вибраних з групи, що включає хлористоводневу кислоту, фосфорну кислоту, сірчану кислоту та їхні суміші.

В іншому переважному варіанті здійснення 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинову кислоту додатково очищають з допомогою наступного вилуговування (стадія e) в розчиннику або суміші розчинників, що має температуру кипіння, що дорівнює від 30 до 210 °C.

Термін "вилуговування" означає методику відділення розчинних речовин від нерозчинних шляхом розчинення перших в воді або якомусь іншому розчиннику.

В переважному варіанті здійснення на стадії вилуговування (e) розчинник або суміш розчинників, що має температуру кипіння, що дорівнює від 30 до 210 °C, вибрані з групи, що включає кетони, прості ефіри, включаючи циклічні прості ефіри, C₅-C₈-алкани, включаючи C₅-C₈-циклоалкани і спирти.

Нижче наведені деякі приклади розчинників, які можна використовувати для проведення вилуговування: ацетон, метилетилкетон (МЕК), метілізобутилкетон (МІК), фенілетилкетон, циклопентанон, діоксан, тетрагідрофуран, етилтетрагідрофуран, етилтетрагідрофуран, н-пентан, н-гексан, н-гептан, н-октан, циклопентан, циклогексан, метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол, втор-бутанол, трет-бутанол і трет-пентильовий спирт (трет-аміловий спирт). Кращі розчинники вибрані з групи, що включає ацетон, н-гексан або етанол. Особливо кращим розчинником являється ацетон.

Стадію (i) способу, що пропонується в даному винаході, каталізують гетерогенним паладієвим каталізатором, нанесеним на вугілля (каталізатор Pd/C). Зазвичай у вказаному каталізаторі Pd/C молярне відношення кількості паладію до кількості вуглецю складає від 0,5 до

20%, переважно від 1 до 15%. Каталізатор Pd/C використовують суспендованим у водному розчині карбонату натрію або карбонату калію. Каталізатор Pd/C зазвичай завантажують в кількості, що складає від 1 до 20 мас.% в перерахунку на субстрат, переважно від 2 до 15 мас.%. В реакційному середовищі зазвичай міститься полярний розчинник, такий як вода,

метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол, ізобутанол, втор-бутанол, трет-бутанол, н-пентанол, трет-пентильовий спирт (трет-аміловий спирт), етиленгліколь, пропіленгліколь, дипропіленгліколь або гліцерин. Особливо кращим розчинником являється етанол.

Стадія (ii) способу, що пропонується в даному винаході, зазвичай включає стадії b) і c), визначені вище. Таким чином, стадія (ii) способу, що пропонується в даному винаході, зазвичай

включає стадії:

b) утворення і виділення амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержаного на стадії a), і

c) додаткову реакцію амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержаної на стадії b), з одержанням 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти.

Кращі варіанти здійснення стадій b) і c) визначені вище.

В сполучі, що пропонується в даному винаході, X зазвичай означає аніон неорганічної кислоти або органічної кислоти, описаної вище. X переважно означає Cl⁻.

В наведених нижче прикладах представлені ілюстративні способи одержання сполук, що пропонуються в даному винаході, і вони не обмежують об'єм даного винаходу.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1

1) Одержання 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну (стадія a)

10 кг 4-Бром-2,6-дифтораніліну (48,08 моль) і 67 л толуолу завантажували в реактор в атмосфері азоту і перемішували при 20 °C до повного розчинення. Завантажували 1,67 кг Pd(PPh₃)₄ (1,44 моль) і перемішували протягом 10 хв. Потім завантажували 48 л 20 мас.% водного розчину Na₂CO₃, потім протягом 20 хв. додавали розчин 3-метоксиборонової кислоти (8,77 кг, 57,7 моль) в метанолі (32 л). Суміш нагрівали при 72 °C протягом 4 г і потім охолоджували до 20 °C.

2) Очистка 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну

2.1. Розчин 123 л 10% водного розчину Na₂CO₃, 1,5 л 25 мас.% водного розчину аміаку і 2,0 кг фільтрувальної смоли (Dicalite) завантажували в реактор і суміш перемішували протягом 5 хв. Суміш рециркулювали через фільтр до утворення прозорих рідин (35 хв.) і завантажували в реактор. Додавали 60 л ізопропілацетату і суміш перемішували протягом 10 хв. і фазам (A1+O1) давали розділитися. Водну фазу (A1) переносили в інший реактор і завантажували 60 л ізопропілацетату. Суміш перемішували і фазам (A2+O2) давали розділитися. Обидві органічні фази (O1+O2) завантажували в реактор і додавали 108 л 10 мас.% водного розчину Na₂CO₃. Суміш перемішували і фазам (A3+O3) давали розділитися. Органічну фазу (O3) перемішували з 108 л 10 мас.% водного розчину Na₂CO₃ і фазам (A4+O4) давали розділитися. Органічну фазу (O4) перемішували з 100 л демінералізованої води і фазам (A5+O5) давали розділитися. Органічну фазу (O5) фільтрували через фільтрувальну смолу (Dicalite), що міститься у фільтрі, і завантажували в реактор.

2.2. Перегонка: Органічну фазу (O5) переганяли протягом 2 г при пониженому тиску (приблизно 750 мм рт. ст.), підтримуючи температуру суміші, що переганяється, нижче 65 °C.

3) Одержання амінієвої солі (стадія b)

Залишок після перегонки розчиняли в 100 л ізопропілацетату, суміш охолоджували до 0-5 °C і по краплям додавали 4,2 л 35 мас.% водного розчину HCl, поки значення pH не ставало менше 2. Амінієва сіль осаджувалася у вигляді білої твердої речовини з темно-коричневого розчину. Суспензію перемішували протягом 2 г при 0-5 °C, фільтрували у осад на фільтрі двічі промивали з допомогою 50 л попередньо охолодженого ізопропілацетату. Осад на фільтрі сушили при пониженому тиску. 3,5-Дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-амонійхлорид виділяли у вигляді бежевої твердої речовини. Маса вологого осаду на фільтрі складала 13,83 кг, що еквівалентно 10,25 кг сухого продукту (37,73 моль), що відповідає виходу, рівному 78,5%.

4) Одержання 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти (стадія c1)

3,5-Дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-амонійхлорид у вигляді вологого осаду на фільтрі (що еквівалентно 10,25 кг сухого продукту, 37,73 моль) і 30 л етанолу 96% завантажували в реактор та енергійно перемішували (150 об/хв.) при 20 °C. Потім завантажували наступні речовини: 100 л 10 мас.% водного розчину HCl, 3,5 кг п-толуолсульфонової кислоти (18,4 моль) і 11,6 кг 2-хлорнікотинової кислоти (73,6 моль). Суспензію кип'ятили із зворотнім холодильником (90-95 °C) при енергійному перемішуванні. Після проведення реакції протягом 8 г завантажували 2,9 кг 2-

хлорнікотинової кислоти (18,4 моль) і суміш перемішували протягом ще 8 г. Реакційну суміш переганяли, поки температура перегонки не досягала 100 °С, що забезпечувало видалення всього етанолу. Після повної відгонки етанолу додавали 150 л демінералізованої води, суміш нагрівали до 95 °С і гарячу суспензію фільтрували при 95 °С через закритий фільтр. Осад на

5 фільтрі двічі промивали гарячою водою (2×100 л).

5) Очистка 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти

5.1. Суміш 80 л 4 мас.% водного розчину NaOH і 50 л толуолу, попередньо охолоджену до 15 °С рециркулювали через фільтр до повного розчинення осаду на фільтрі і завантажували в реактор. Шарам (A1+O1) давали розділитися. Водну фазу (A1) перемішували з 50 л толуолу і шарам (A2+O2) давали розділитися і водну фазу (A2) фільтрували через фільтрувальну смолу (Dicalite) і завантажували в реактор. Фільтр промивали з допомогою 10 л 4 мас.% водного розчину NaOH і 15 л демінералізованої води і обидва фільтрати завантажували в реактор, який містив водну фазу A2. Водну фазу A2 охолоджували до 0-5 °С і додавали HCl у вигляді 35 мас.% водного розчину, підтримуючи температуру реакційної суміші нижче 15 °С, поки значення рН суміші не ставало рівним 1. Суспензію перемішували протягом 1 г, фільтрували і осад на

15 фільтрі тричі промивали попередньо охолодженою демінералізованою водою (3×100 л).

5.2. Тверду речовину суспендували в 80 л ацетону, кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 30 хв. і суміші давали охолотитися до 0-5 °С. Через 1 г суспензію фільтрували і осад на фільтрі двічі промивали попередньо охолодженим ацетоном (2×10 л). Осад на фільтрі сушили при 60 °С при пониженому тиску до постійної маси і розмелювали при 1600 об/хв. з використанням сита з отворами розміром 0,8 мм. 2-[(3,5-Дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинову кислоту виділяли у вигляді білої твердої речовини і одержували 8,9 кг (24,98 моль), що відповідає виходу, рівному 66,2%.

Приклад 2

25 1) Одержання 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну (стадія а) з використанням каталізатора Pd/C

100 г 4-Бром-2,6-дифтораніліну (0,481 моль) розчиняли в 750 мл 96% етанолу в атмосферу азоту і перемішували при 20 °С протягом 15 хв. Потім додавали 38,85 г (18 ммоль, 3,75 мол.%) Pd/C вологістю 50 мас.%, потім додавали 1,25 л 20 мас.% водного розчину Na₂CO₃, підтримуючи температуру реакційної суміші нижче 30 °С. На закінчення додавали 87,67 г (0,577 ммоль, 1,2 екв.) 3-метоксиборонової кислоти і реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 8 г і потім охолоджували до 20 °С.

2) Очистка 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну

35 2.1. Додавали 600 мл ізопропілацетату і суміш перемішували протягом 10 хв. і фазам (A1+O1) давали розділитися. Водну фазу (A1) перемішували з 600 мл ізопропілацетату протягом 10 хв і фазам (A2+O2) давали розділитися. Обидві органічні фази (O1+O2) перемішували з 600 мл демінералізованої води і фазам (A3+O3) давали розділитися. Органічну фазу (O3) фільтрували через фільтрувальну смолу (Dicalite), що міститься у фільтрі.

40 2.2. Перегонка: Органічну фазу (O3) переганяли при пониженому тиску (приблизно 750 мм рт. ст.), підтримуючи температуру суміші, що переганяють, нижче 65 °С, і одержували темний маслоподібний залишок.

3) Одержання амінієвої солі (стадія b)

45 Залишок після перегонки розчиняли в 800 л ізопропілацетату (8 об./мас), суміш охолоджували до 0-5 °С і по краплям додавали 50 мл 35 мас.% водного розчину HCl, поки значення рН не ставало менше 2. Амінієва соль осаджувалася у вигляді білої твердої речовини з темно-коричневого розчину. Суспензію перемішували протягом 2 г при 0-5 °С, фільтрували і осад на фільтрі двічі промивали з допомогою 50 мл попередньо охолодженого ізопропілацетату. Осад на фільтрі сушили при пониженому тиску і сушили при 60 °С при пониженому тиску (приблизно 750 мм рт. ст.) до постійної маси. Всього 117 г (0,431 ммоль, вихід 89%) 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-амонійхлориду виділяли у вигляді бежевої твердої речовини.

4) Одержання 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти (стадія c1)

Використали експериментальну методику, описану в прикладі 1.

55 5) Очистка 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти

Осад на фільтрі суспендували в ацетоні. Тверду речовину суспендували в 650 мл ацетону, кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 30 хв. і суміші давали охолотитися до 0-5 °С. Через 1 г суспензію фільтрували і осад на фільтрі двічі промивали попередньо охолодженим ацетоном (2×65 мл). 2-[(3,5-Дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинову кислоту

виділяли у вигляді білої твердої речовини і одержували 129 г (0,362 моль, вихід 84%), що відповідає сумарному виходу, рівному 75%.

Порівняльний приклад 1

33,44 г 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти, що відповідає виходу, рівному 53,4%, одержували і очищали способом, описаним в WO 2008/077639 A1.

Повний вміст домішків і вміст паладію в 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоті, одержаній в прикладах 1 і 2 (наведених в даному винаході) і порівняльному прикладі 1 (C1), наведені в таблиці 1. Вміст вказаних домішків визначали з допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) і/або капілярного електрофорезу (КЕ). Крім того, також наведені виходи реакцій.

Таблиця 1

Вміст домішків і виходи реакцій для різних прикладів

Приклад	Вміст Pd (част./млн)	Повний вміст домішків (включаючи Pd) ¹ (%)	Сумарний вихід реакції (%)
1	<2	0,10	66,2
2	<10	0,20	75,0
C1	100	0,46	53,4

¹ мас. % в перерахунку на повну масу 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти.

З експериментальних даних можна заключити, що спосіб, що пропонується в даному винаході, дозволяє зменшити вміст домішків в 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоті при підвищенні виходу реакції. Це зменшення вмісту домішків особливо добре видно у випадку вмісту Pd.

Крім того, коли стадію поєднання між 4-бром-2,6-дифтораніліном і 3-метоксифенілбороною кислотою з одержанням 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну каталізують каталізатором Pd/C, вихід реакції додатково підвищується.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1'-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти, в якому здійснюють стадії:

а) одержання 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну,
 б) одержання і виділення амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну і
 с) наступну реакцію амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержаної на стадії б), з одержанням 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1'-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти.

2. Спосіб за п. 1, в якому на стадії а) 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-амін одержують по реакції 4-бром-2,6-дифторанілому з 3-метоксифенілбороною кислотою.

3. Спосіб за п. 1 або 2, в якому на стадії с) здійснюють стадію с1) реакцію амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержаної на стадії б), з 2-хлорнікотиновою кислотою, або с2) гідроліз амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержаної на стадії б), з одержанням 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну і реакцію одержаного таким чином 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну з 2-хлорнікотиновою кислотою.

4. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому амінієву сіль на стадії б) одержують змішуванням неорганічної кислоти або органічної кислоти з розчином або суспензією 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну в розчиннику, вибраному з групи, що включає C₅-C₈-алкани, C₁-C₈-галогеналкани, спирти, складні ефіри і прості ефіри, воду та їхні суміші.

5. Спосіб за п. 4, в якому:

- неорганічну кислоту вибирають з групи, що включає бромистоводневу кислоту, хлористоводневу кислоту, фтористоводневу кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту, сірчану кислоту та їхні суміші; і/або

- органічну кислоту вибирають з групи, що включає цикламінову кислоту, етан-1,2-дисульфонову кислоту, метансульфонову кислоту, нафталін-1,5-дисульфонову кислоту, нафталін-2-сульфонову кислоту, тіоціанову кислоту, мурашину кислоту, оцтову кислоту, п-

толуолсульфонову кислоту, 4-хлорбензолсульфонову кислоту, 4-бромбензолсульфонову кислоту та їхні суміші; і/або

- розчинник вибраний з групи, що включає пентан, н-гексан, н-гептан, н-октан, хлорметан, дихлорметан, тетрахлорметан, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол, ізобутанол, втор-бутанол, трет-бутанол, н-пентанол, трет-пентилловий спирт (трет-аміловий спирт), етиленгліколь, пропіленгліколь, дипропіленгліколь, гліцерин, моноетиловий ефір діетиленгліколю, н-пропілацетат, ізопропілацетат, ацетат бутилгліколю, воду та їхні суміші, переважно н-гексан, дихлорметан, етиленгліколь, пропіленгліколь, н-пропілацетат, ізопропілацетат, воду та їхні суміші.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 2-5, в якому відношення об'єму розчинника, що використовують на стадії b), до маси 4-бром-2,6-дифтораніліну, що використовується на стадії a), складає від 2:1 до 50:1, переважно від 5:1 до 25:1.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 3-6, в якому стадії c1) або c2) здійснюють в розчиннику або суміші розчинників.

8. Спосіб за п. 7, в якому розчинник вибирають з групи, що включає етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол, ізобутанол, втор-бутанол, трет-бутанол, н-пентанол, трет-пентилловий спирт (трет-аміловий спирт), етиленгліколь, пропіленгліколь, дипропіленгліколь, гліцерин, моноетиловий ефір діетиленгліколю, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-діоксан, 1,3-діоксан та їхні суміші.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 3-8, в якому на стадії c1) або c2) до реакційної суміші додають неорганічну кислоту, визначену в п. 4 або 5, або органічну кислоту, визначену в п. 4 або 5.

10. Спосіб за п. 9, в якому кислоту додають у вигляді водного розчину; і/або в якому об'ємне відношення кількості розчинника до кількості кислоти підтримують від 1:5 до 1:15, переважно від 1:2 до 1:10.

11. Спосіб за п. 1, в якому здійснюють стадії:

a) реакцію 4-бром-2,6-дифтораніліну з 3-метоксифенілбороновою кислотою з одержанням 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну,

b) одержання і виділення амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержаного на стадії a), шляхом змішування кислоти, вибраної з групи, що включає хлористоводневу кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту, сірчану кислоту, п-толуолсульфонову кислоту та їхні суміші, з розчином або суспензією 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну в розчиннику, вибраному з групи, що включає н-гексан, дихлорметан, етиленгліколь, пропіленгліколь, н-пропілацетат, ізопропілацетат та їхні суміші, і

c1) реакцію амінієвої солі 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну, одержаної на стадії b), з 2-хлорнікотиновою кислотою.

12. Спосіб за будь-яким з пп. 2-11, в якому стадію a) каталізують каталізатором Pd/C.

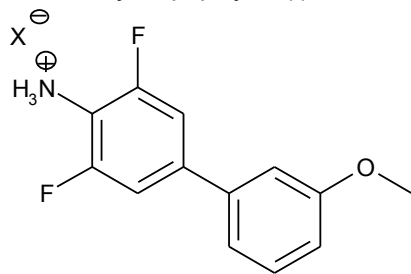
13. Спосіб одержання 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1'-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти, в якому здійснюють стадії:

i) реакцію 4-бром-2,6-дифтораніліну з 3-метоксифенілбороновою кислотою в присутності каталізатора Pd/C з одержанням 3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-аміну і

ii) одержання 2-[(3,5-дифтор-3'-метокси-1,1'-біфеніл-4-іл)аміно]нікотинової кислоти.

14. Спосіб за п. 13, в якому стадія ii) включає стадії b) і c), визначені в будь-якому з пп. 1 і 3-12.

15. Сполука формули (I):



, (I)

в якій X⁻ означає аніон неорганічної кислоти або органічної кислоти.