

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036086**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.09.24

(21) Номер заявки
201892076

(22) Дата подачи заявки
2017.03.15

(51) Int. Cl. *A01N 33/06* (2006.01)
C07C 209/84 (2006.01)
C07C 211/60 (2006.01)
C07C 213/00 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ПРЕВРАЩЕНИЯ S-ЭНАНТИОМЕРА В ЕГО РАЦЕМИЧЕСКУЮ ФОРМУ**

(31) **62/309,573**

(32) **2016.03.17**

(33) **US**

(43) **2019.03.29**

(86) **PCT/US2017/022441**

(87) **WO 2017/160933 2017.09.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФМК КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
**Свами Нараяна, Девараджан
Чокалингам, Датар Равиндра Виттхал
(IN)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-20140011852
US-A-5476964
DAHL et al. "Route Scouting and Process
Development of Lu AA26778", Organic Process
Research & Development, 2008, Vol. 12, pp. 429-441,
pg 433, Scheme 4
US-A-3681464
US-A-5093347
US-A-4742074

(57) Изобретение относится к новому способу превращения нежелательной S-энантиомерной формы в полезный рацемат производного 4-аминоиндана.

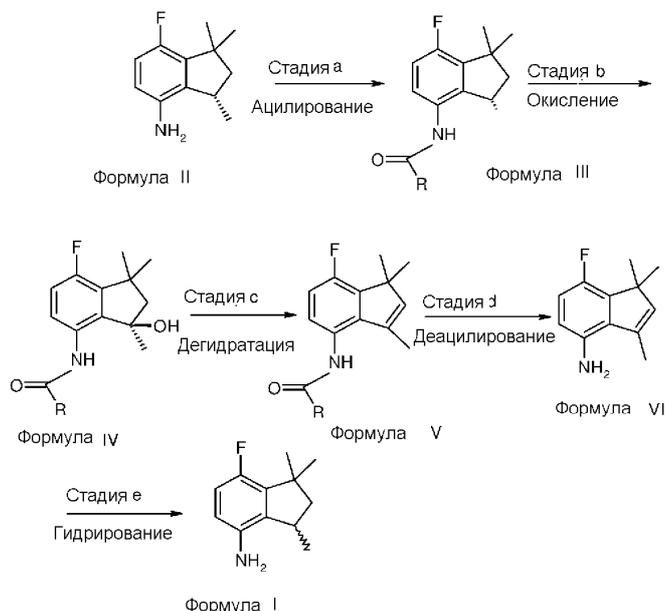
B1

036086

036086

B1

инден-4-амина ("формула I") с использованием в качестве исходного вещества (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина ("формула II"). Формулы I и II, а также весь путь синтеза приведены ниже

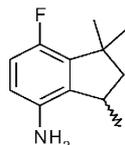


в которой R определен ниже.

Таким образом, одним объектом настоящего изобретения является способ получения (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина, включающий следующие стадии:

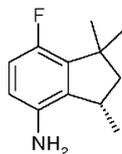
- ацилирование (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина с получением производного инданамида;
- окисление указанного производного инданамида с получением гидроксипроизводного инданамида;
- дегидратация указанного гидроксипроизводного инданамида с получением производного инденамида;
- деацилирование указанного производного инденамида с получением производного инденамина; и
- гидрирование указанного производного инденамина с получением искомого (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина.

Другим объектом изобретения является способ получения (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина, описывающегося формулой I, включающий следующие стадии:



Формула I

- ацилирование (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина, описывающегося формулой (II), ацилирующим реагентом формулы $RC(O)X$ с получением соответствующего производного инданамида формулы (III)

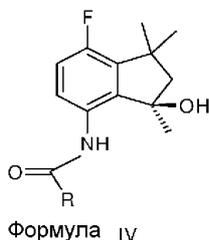


Формула II

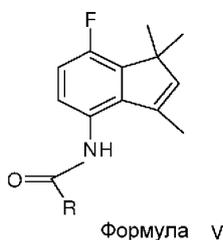
- окисление указанного производного инданамида с получением соответствующего гидроксипроизводного инданамида формулы (IV)



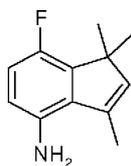
(с) дегидратация указанного гидроксипроизводного инданамида с получением соответствующего производного инденамида формулы (V)



(d) деацилирование указанного производного инденамида с получением соответствующего производного инденамина формулы (VI); и



(e) гидрирование указанного производного инденамина с получением искомого (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина



в которой R выбран из C₁-C₆ алкильной группы или C₆-C₁₀ арильной группы, эти группы необязательно замещены одной или несколькими C₁-C₆ алкильными группами и/или атомами галогена;

X обозначает уходящую группу, выбранную из: (i) гидроксигруппы; (ii) атома галогена; (iii) C₁-C₆ алкилсульфонилоксигруппы; (iv) C₆-C₁₀ арилсульфонилоксигруппы, (v) группы R_aCOO, в которой R_a означает C₁-C₆ алкильную группу, группы (iii)-(v) необязательно замещены одним или большим количеством атомов галогенов.

Примерами C₁-C₆ алкильной группы являются метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил.

Примерами C₆-C₁₀ арильной группы являются фенил, нафтил.

Примерами атомов галогенов являются фтор, хлор, бром, йод.

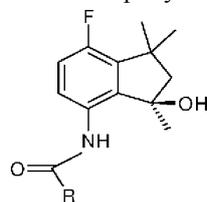
Способ, предлагаемый в настоящем изобретении, проводят в указанном выше порядке.

В одном варианте осуществления способов, предлагаемых в настоящем изобретении, порядок реакций между стадией дегидратации (с) и стадией деацилирования (d) можно изменить. В другом варианте осуществления стадию (с) проводят до или после стадии (d). В другом варианте осуществления стадию (с) и стадию (d) проводят одновременно.

В одном варианте осуществления на стадии (а) настоящего изобретения ацилирующий реагент RC(O)X для иллюстрации выбран из ацилгалогенида и ангидрида, предпочтительно ацилгалогенида и ангидрида низшей алкановой кислоты, более предпочтительно выбран из ацетилхлорида, уксусного ангидрида или их смеси. Однако специалист в данной области техники должен понимать, что на стадии (а) взаимозаменяемым образом можно использовать многочисленные альтернативные ацилирующие реагенты. В другом варианте осуществления стадию (а) проводят при повышенной температуре, предпочтительно в диапазоне от примерно 80°C до примерно 120°C, более предпочтительно в диапазоне от примерно 80°C до примерно 100°C. В другом варианте осуществления стадия (а) включает добавление соединения формулы (II) к свежеперегнанному уксусному ангидриду.

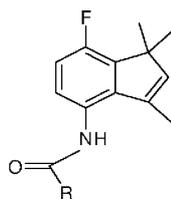
В одном варианте осуществления на стадии (b) настоящего изобретения окисление включает реакцию производного инданамида формулы (III) в присутствии окислительного реагента с получением со-

ответствующего гидроксипроизводного инданамида формулы (IV). В другом варианте осуществления окислительный реагент для иллюстрации выбран из KMnO_4 , MnO_2 , SeO_2 , CrO_3 или их смеси, предпочтительно KMnO_4 . Специалист в данной области техники должен понимать, что на стадии (b) настоящего изобретения взаимозаменяемым образом можно использовать многочисленные альтернативные окислительные реагенты. В другом варианте осуществления реакцию на стадии (b) проводят при комнатной температуре при перемешивании, предпочтительно в присутствии MgSO_4



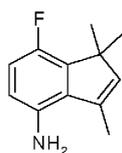
Формула IV

В одном варианте осуществления на стадии (c) настоящего изобретения дегидратация включает реакцию указанного гидроксипроизводного инданамида формулы (IV) в присутствии сильной кислоты с получением производного инденамида формулы (V). В другом варианте осуществления реакцию проводят в органическом растворителе, предпочтительно выбранном из гексана, гептанов, метилхлорида, дихлорэтана, метанола, этанола, изопропанола, толуола, этилацетата и их смеси. В другом варианте осуществления стадии (c) сильная кислота выбрана из HCl , HBr , H_2SO_4 или их смеси, и концентрированная HCl и H_2SO_4 более предпочтительны. В другом варианте осуществления реакцию проводят при комнатной температуре, предпочтительно в диапазоне от примерно 20°C до примерно 40°C , более предпочтительно примерно 25°C . В другом варианте осуществления реакцию проводят при повышенной температуре при перемешивании. В другом варианте осуществления реакцию на стадии (c) проводят без растворителя



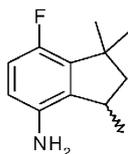
Формула V

В одном варианте осуществления на стадии (d) способов, предлагаемых в настоящем изобретении, деацилирование включает взаимодействие указанного производного инденамида с сильной кислотой при повышенной температуре с получением соли присоединения производного инденамида; и затем указанный инденамин обрабатывают раствором основания с получением инденамина формулы (VI). В другом варианте осуществления для иллюстративного примера сильная кислота выбрана из HCl , HBr , H_2SO_4 или их смеси, и концентрированная HCl и H_2SO_4 более предпочтительны. В другом варианте осуществления реакцию проводят при повышенной температуре в диапазоне от примерно 90°C до примерно 120°C , предпочтительно в диапазоне от примерно 100°C до примерно 120°C . В другом варианте осуществления основание выбрано из NaOH , NaHCO_3 , KOH и их смеси



Формула VI

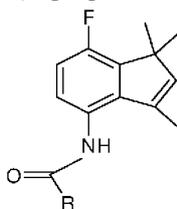
В одном варианте осуществления на стадии (e) настоящего изобретения гидрирование включает реакцию указанного производного инденамина с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрирования с получением искомого (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина. В другом варианте осуществления реакцию проводят в органическом растворителе, предпочтительно полярном растворителе, более предпочтительно выбранном из гексана, гептанов, метилхлорида, дихлорэтана, метанола, этанола, изопропанола, толуола, этилацетата и их смеси. Иллюстративные примеры катализатора гидрирования включают катализаторы на основе металлов группы (X), таких как никель, палладий и платина, предпочтительно катализатор Pd-C . В другом варианте осуществления реакцию на стадии (e) проводят без растворителя



Формула I

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к рацемату (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амину, который получен в соответствии с заявленным способом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы V, в которой группа R определена выше в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению N-(7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-ил)ацетамиду



Формула V

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы V для получения (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин. В одном варианте осуществления оно относится к применению N-(7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-ил)ацетамида для получения (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IV, в которой группа R определена выше в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления соединением формулы IV является (S)-N-(7-фтор-1,1,3-триметил-3-гидрокси-1H-индан-4-ил)ацетамид.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VI, 7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-амину.

Преимущества заявленного изобретения, описанного выше, очевидны для специалистов в данной области техники. С помощью способов, предлагаемых в настоящем изобретении, нежелательный (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин можно превратить обратно в его рацемическую форму и затем рециркулировать с получением желательной активной формы, R-энантиомера. Поэтому способ, предлагаемый в настоящем изобретении, экологически более благоприятен и экономически более эффективен, и ранее он никогда не был описан или предсказан.

Приведенные ниже примеры представлены для иллюстрации, и их никоим образом не следует рассматривать в качестве каким-либо образом ограничивающих объем заявленного изобретения.

Примеры

Пример 1.

Стадия (а) - ацилирование. Получение (S)-N-(7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)ацетамида формулы (III).

(S)-7-Фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин (6 г, 31 ммоль) добавляли к свежеперегнанному уксусному ангидриду (4 мл) и перемешивали при 90°C в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и реакцию останавливали водой (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и получали неочищенное твердое вещество, (S)-N-(7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)ацетамид (7,1 г), который анализировали с помощью ГХ (газовая хроматография): 97,5%.

Стадия (b) - окисление. Получение (S)-N-(7-фтор-1,1,3-триметил-3-гидрокси-1H-индан-4-ил)ацетамида формулы (IV).

Готовили 15%-ный раствор MgSO₄ (4,6 г, 38 ммоль). К этому раствору при комнатной температуре добавляли (S)-N-(7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)ацетамид (6 г, 25,5 ммоль), полученный на стадии (а), растворенный в ацетоне (90 мл). К этому раствору порциями добавляли твердый KMnO₄ (9,26 г, 58,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции реакционную смесь подщелачивали 1н. раствором NaOH. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и получали неочищенное твердое вещество, (S)-N-(7-фтор-1,1,3-триметил-3-гидрокси-1H-индан-4-ил)ацетамид (5,1 г), который анализировали с помощью ГХ: 83,5%А.

Стадия (c) - дегидратация. Получение N-(7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-ил)ацетамида формулы (V).

К (S)-N-(7-фтор-1,1,3-триметил-3-гидрокси-1H-индан-4-ил)ацетамиду, полученному на стадии (b) (5 г, 19,8 ммоль), добавляли метанол (30 мл). К этому раствору при комнатной температуре добавляли кон-

центрированную HCl (10 мл) и перемешивали в течение 90 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и получали неочищенное твердое вещество, N-(7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-ил)ацетамид (4 г), который анализировали с помощью ГХ: 90,8%А.

Стадия d - деацетилирование. Получение 7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-амина формулы (VI).

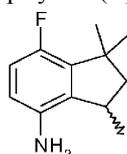
25 г 50% H₂SO₄ при комнатной температуре добавляли к N-(7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-ил)ацетамиду, полученному на стадии (с) (4 г, 17,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 115°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь разбавляли до 25% путем добавления воды. Полученные твердые вещества отфильтровывали, промывали водой и затем гексаном. Полученные твердые вещества добавляли к воде (20 мл), подщелачивали 10%-ным раствором NaOH (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и получали неочищенное твердое вещество, 7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-амин (2,2 г), который анализировали с помощью ГХ: 95,5%А.

Стадия e - гидрирование. Получение (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина формулы (I).

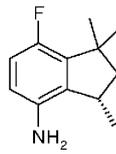
К 7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-амину, полученному на стадии (d) (1 г, 7,6 ммоль), добавляли метанол (20 мл). К этому раствору при комнатной температуре добавляли 10% Pd-C (50 мг, 0,05 ммоль). Через устройство для пропускания газа при комнатной температуре при перемешивании в течение 2 ч пропускали сухой водород. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали неочищенное твердое вещество (0,9 г), которое анализировали с помощью ГХ: 83%А. Его дополнительно очищали с помощью кристаллизации путем растворения в гексане (7 мл) при 50°C и выдерживали при комнатной температуре в течение 5 ч. Полученные твердые вещества отфильтровывали и сушили в вакууме и полученное твердое вещество, (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин (225 мг), анализировали с помощью ГХ: 95%А. Рацемическую смесь исследовали с помощью хиральной ВЭЖХ: 47:53 (R:S) и удельного вращения $[\alpha]_{D25} -1,45$, C=0,15% в метаноле.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина, описываемого формулой (I), с использованием в качестве исходного вещества (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина, описываемого формулой (II)



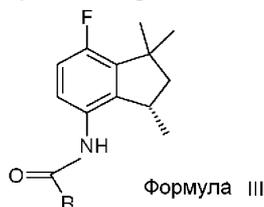
Формула I



Формула II

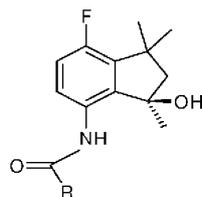
включающий стадии:

(a) ацилирование (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина формулы (II) ацилирующим реагентом формулы RC(O)X с получением производного инданамида формулы (III)



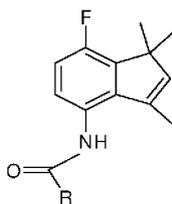
Формула III

(b) окисление указанного производного инданамида в присутствии окислительного реагента, выбранного из KMnO₄, MnO₂, SeO₂, CrO₃ или их смеси, с получением 3-гидроксипроизводного инданамида формулы (IV)



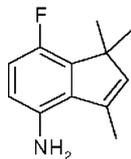
Формула IV

(c) дегидратация указанного 3-гидроксипроизводного инданамида с получением производного инданамида формулы (V)



Формула V

(d) деацилирование указанного производного инденамида формулы (V) с получением производного инденамина формулы (VI)



Формула VI ; и

(e) гидрирование указанного производного инденамина формулы (VI) с получением искомого (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина,

где R выбран из C₁-C₆ алкильной группы или C₆-C₁₀ арильной группы, эти группы необязательно замещены одной или несколькими C₁-C₆ алкильными группами и/или атомами галогена;

X обозначает уходящую группу, выбранную из: (i) гидроксигруппы; (ii) атома галогена; (iii) C₁-C₆ алкилсульфонилоксигруппы; (iv) C₆-C₁₀ арилсульфонилоксигруппы, (v) группы R_aCOO, в которой R_a означает C₁-C₆ алкильную группу, группы (iii)-(v) необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена.

2. Способ по п.1, в котором стадию (c) проводят до или после стадии (d) или эти две стадии проводят одновременно.

3. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором указанный ацилирующий реагент RC(O)X выбран из ацилгалогенида и ангидрида, предпочтительно из ацетилхлорида, уксусного ангидрида или их смеси.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором указанную стадию (a) проводят при повышенной температуре, предпочтительно в диапазоне от 80 до 120°C, более предпочтительно от 80 до 100°C.

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором стадия дегидратации (c) включает реакцию указанного 3-гидроксипроизводного инданамида, растворенного в органическом растворителе, предпочтительно полярном растворителе, и более предпочтительно выбранном из гексана, гептанов, метиленхлорида, дихлорэтана, метанола, этанола, изопропанола, толуола, этилацетата и их смеси, в присутствии сильной кислоты, предпочтительно выбранной из HCl, HBr, H₂SO₄ или их смеси, с получением инденамида.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором стадию дегидратации (c) проводят при комнатной температуре, предпочтительно в диапазоне от 25 до 40°C.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором стадия деацилирования (d) включает взаимодействие указанного инденамида с сильной кислотой при повышенной температуре с получением соли присоединения инденамина; и затем указанную соль присоединения обрабатывают раствором основания с получением искомого (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором повышенная температура на стадии (d) находится в диапазоне от 90 до 120°C, более предпочтительно от 100 до 120°C.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором сильная кислота на стадии (d) выбрана из HCl, HBr, H₂SO₄ и их смеси.

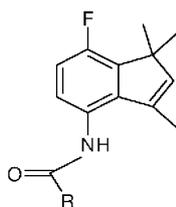
10. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором основание на стадии (d) выбрано из NaOH, NaHCO₃, KOH и их смеси.

11. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором указанная стадия гидрирования (e) включает взаимодействие указанного инденамина, растворенного в органическом растворителе, с газообразным водородом в присутствии катализатора гидрирования с получением искомого (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина.

12. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором указанный органический растворитель на стадии (e) представляет собой полярный растворитель и предпочтительно выбран из гексана, гептанов, метиленхлорида, дихлорэтана, метанола, этанола, изопропанола, толуола, этилацетата и их смеси.

13. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором указанный катализатор гидрирования на стадии (e) представляет собой катализатор на основе металла группы (X), предпочтительно выбранного из никеля, палладия и платины и их смеси, более предпочтительно катализатор Pd-C.

14. Соединение формулы V



Формула V

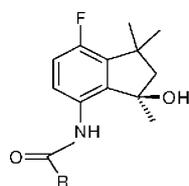
в которой R выбран из C_1 - C_6 алкильной группы или C_6 - C_{10} арильной группы, эти группы обязательно замещены одной или несколькими C_1 - C_6 алкильными группами и/или атомами галогена.

15. Соединение по п.14, которое представляет собой N-(7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-ил)ацетамид.

16. Применение соединения формулы V для получения (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина.

17. Применение по п.16, где соединение формулы (V) представляет собой N-(7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-ил)ацетамид.

18. Соединение формулы IV

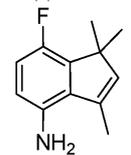


Формула IV

в которой R выбран из C_1 - C_6 алкильной группы или C_6 - C_{10} арильной группы, эти группы обязательно замещены одной или несколькими C_1 - C_6 алкильными группами и/или атомами галогена.

19. Соединение по п.18, которое представляет собой (S)-N-(7-фтор-1,1,3-триметил-3-гидрокси-1H-инден-4-ил)ацетамид.

20. Соединение 7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-амин



Формула VI

