

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036312**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.26

(51) Int. Cl. **C07D 295/06** (2006.01)
C07C 275/26 (2006.01)

(21) Номер заявки
201990097

(22) Дата подачи заявки
2017.07.07

(54) ПРОМЫШЛЕННЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КАРИПРАЗИНА

(31) **P1600420; P1700197**

(32) **2016.07.08; 2017.05.09**

(33) **HU**

(43) **2019.06.28**

(86) **PCT/IB2017/054094**

(87) **WO 2018/007986 2018.01.11**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)

(72) Изобретатель:
**Неу Йожеф, Гараднаи Шандор, Сабо
Тамаш (HU)**

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(56) **WO-A1-2005012266**

WO-A1-03029233

WO-A1-2010070368

CN-A-105330616

XIAOWEN CHEN ET AL:

"A New and Practical Synthesis of Cariprazine through the Facile Construction of 2-[trans-4-(3,3-Dimethylureido)cyclohexyl]acetic Acid", SYNTHESIS, vol. 48, no. 18, 23 June 2016 (2016-06-23), pages 3120-3126, XP055414612 STUTTGART, DE. ISSN: 0039-7881, DOI: 10.1055/s-0035-1561865, compound 6c

CN-A-105218484

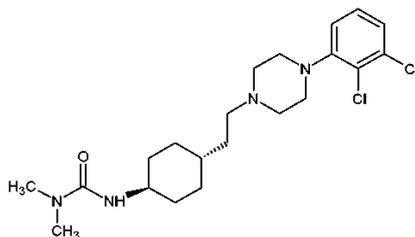
WO-A1-2014031162

(57) В способе по настоящему изобретению карипразин получают посредством преобразования гидрохлорида сложного этилового эфира транс-(4-аминоциклогексил)уксусной кислоты в транс-(4-аминоциклогексил)уксусную кислоту или ее гидрохлорид посредством гидролиза, из полученного продукта при добавлении производного диметилкарбамоила в качестве подходящего реагента образуется транс-4-{{(диметиламино)карбонил}аминоциклогексил}уксусная кислота, затем полученное соединение присоединяют к 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазину в присутствии реагента, активирующего карбоновую кислоту, и таким образом получают 1,1-диметил-3-[транс-4-(2-оксо-2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил-этил)циклогексил]мочевину, которую преобразуют в борановый аддукт карипразина формулы (2) в присутствии восстановителя, и в заключение выделяют продукт непосредственно или получают из его соли известным способом. Изобретение также относится к группе промежуточных соединений, которые образуются и/или используются в способе по настоящему изобретению.

B1**036312****036312****B1**

Область техники

Настоящее изобретение обеспечивает промышленный способ получения транс-N-{4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-N',N'-диметилмочевины, имеющей формулу (1), более известной под названием карипразин.



(1)

Предшествующий уровень техники

Действующее вещество, являющееся антагонистом дофаминовых D3/D2-рецепторов, и способ его синтеза впервые были раскрыты в международной заявке на патент WO 2005/012266A1. Согласно этому способу проводят реакцию основания, выделенного из транс-N-{4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-N',N'-диметилмочевины тригидрохлорида, с трифосгеном. Целевое соединение получают посредством кристаллизации продукта в метаноле. Среди прочего, недостатки этого способа включают использование трифосгена для образования изоцианата. Само соединение трифосген является крайне токсичным химическим соединением, и его использование в промышленных условиях требует специальных устройств.

Транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил}циклогексиламина тригидрохлорид, являющийся исходным материалом для синтеза согласно международной заявке на патент WO 2005/012266A1, получают известным способом, раскрытым в международной заявке на патент WO 2003/029233A1. Соответственно, выполняют реакцию конденсации 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазина с транс-Вос-2-(4-аминоциклогексил)ацетальдегидом на стадии восстановительного аминирования, после чего от промежуточного соединения отщепляют трет-бутилоксикарбонильную защитную группу этилацетатом в соляной кислоте. Поскольку химическую реакцию проводят в дихлорэтаноле, осуществление способа в промышленном масштабе очень затруднено.

Сложный этиловый эфир транс-Вос-2-(4-аминоциклогексил)уксусной кислоты - исходный материал для получения альдегидного реагента - получают способом, описанным в международной заявке на патент WO 2010/070368A1. Соответственно, 4-нитрофенилуксусную кислоту гидрогенизируют в присутствии палладия на угле при избыточном давлении, лежащем в диапазоне от 0,1 до 0,6 бар, и температуре, лежащей в диапазоне от 40 до 50°C, после чего следует "однореакторная" этерификация с получением сложного этилового эфира транс-Вос-2-(4-аминоциклогексил)уксусной кислоты. Затем из этой реакционной смеси получают транс-Вос-2-(4-аминоциклогексил)ацетальдегид способом частичного восстановления, описанным в публикации в *Journal Medicinal Chemistry*, 2000, vol. 43, № 9, p. 1878-1885. Основным недостатком этого восстановления является то, что вследствие угнетения избыточной гидрогенизации реагент гидрид диизобутилалюминия (DIBALH; от англ.: diisobutylaluminium hydride) необходимо добавлять в реакционную смесь при -78°C, и эта температура представляет собой проблему, которую трудно решить в большинстве промышленных установок.

Другой партнер по химической реакции, используемый в реакции конденсации, указанной выше, - 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазин - можно получить из пиперазина и 1-бром-2,3-дихлорбензола способом реакции Бухвальда согласно публикации в *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2002, vol. 10, № 12, p. 4023-4027.

1-(2,3-Дихлорфенил)пиперазин N-алкилируют 2-{транс-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этилметансульфонатом способом, раскрытым в международной заявке на патент WO 2010/070369. 2-{Транс-4-[(третбутоксикарбонил)амино]циклогексил}этилметансульфонат получают из сложного этилового эфира транс-Вос-2-(4-аминоциклогексил)уксусной кислоты посредством восстановления, за которым следует реакция с метансульфонилхлоридом. Недостатком способа является то, что в реакционной смеси остаются производные метансульфоната, которые считают потенциально генотоксичным загрязнением, их обнаружение может быть трудным, а уровень этого загрязнения следует поддерживать на уровне миллионных долей. Соответствующую информацию можно найти, например, на вебсайте публикаций Американского химического общества (ACS; от англ.: American Chemical Society) по цифровому идентификатору объекта (DOI; от англ.: Digital Object Identifier): 10.1021/cr300095f. *Chemical Reviews Gyorgy Szekely et al. Genotoxic Impurities in Pharmaceutical Manufacturing: Sources, Regulations and Mitigation.*

Согласно международной заявке на патент WO 2015/056164 защищенное производное транс-(4-аминоциклогексил)уксусной кислоты восстанавливают до спирта гидридом диизобутилалюминия в растворе тетрагидрофурана с последующей прямой конденсацией полученного спирта с 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазином. В реакции сочетания используют комплекс додекарбонила трибутилата с

ксантофосом. Недостатком способа является применение дорогих катализатора и лиганда, помимо того, что экономическая эффективность значительно снижается вследствие хроматографической очистки продукта конденсации.

В китайской заявке на патент с номером публикации CN105330616A описан способ, в котором карипразин получают в процессе, начинающемся с кетонового соединения, а именно с 4-(2-этилгидроксиэтил)циклогексанона. Первой стадией производственного процесса является реакция конденсации Мицунобу, для которой используют диэтилазодикарбоксилат. Известно, что реагент является взрывчатым, так что этот процесс нельзя масштабировать, и его можно осуществить в промышленности только с особыми предосторожностями. Затем образующееся в результате конденсации промежуточное соединение можно преобразовать в соответствующий циклогексиламин с использованием гидроксиламина гидрохлорида в присутствии восстановителя бензиламина или аммиака. В заключение получают целевое соединение посредством ацилирования диметилкарбамоилхлоридом. Используемое исходное соединение 4-(2-гидроксиэтил)циклогексанон является труднодоступным, его производство является сложным процессом. Во время его производства определенные трудности могут создать реагенты и специальные защитные группы, требующие необычных препаратов, что снижает общую эффективность производства.

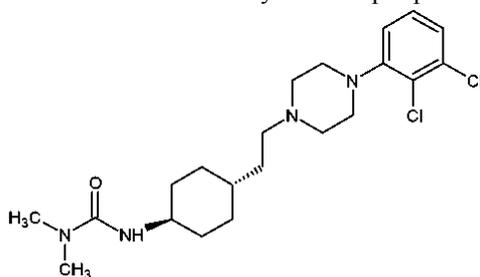
Согласно заявке на патент US 2001009912 A1 на первой стадии сложный этиловый эфир (4-гидроксифенил)уксусной кислоты гидрогенизируют при 160°C и давлении, равном 200 бар, в течение 72 ч, затем полученный таким образом сложный этиловый эфир (4-гидроксициклогексил)уксусной кислоты окисляют с использованием крайне дорогого перйодата Десса-Мартина с получением сложного этилового эфира (4-оксоциклогексил)уксусной кислоты.

Согласно международной заявке на пат-ент WO 2006/44524A1 сложный эфир (4-гидроксифенил)уксусной кислоты восстанавливают с использованием дорогого родиевого катализатора. Исходный материал для синтеза, описанного в китайской заявке на патент CN105330616A, можно получить из этил-(4-оксоциклогексил)ацетата посредством внедрения различных защитных групп.

С учетом всех указанных выше решений мы поставили целью разработку нового альтернативного способа синтеза карипразина, который был бы промышленно осуществимым. Способ можно осуществить за счет синтеза новых промежуточных соединений, которые до сих пор не были синтезированы.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения карипразина



(1)

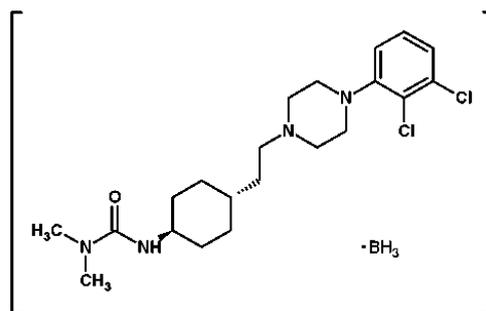
в котором

a) гидрохлорид сложного этилового эфира транс-(4-аминоциклогексил)уксусной кислоты преобразуют в транс-(4-аминоциклогексил)уксусную кислоту или ее гидрохлорид посредством гидролиза;

b) из полученного продукта при добавлении производного диметилкарбамоила в качестве подходящего реагента в присутствии щелочного реагента получают (транс-{4-[(диметиламино)карбонил]амино}циклогексил)уксусную кислоту,

c) затем полученное соединение присоединяют к 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазину в присутствии реагента, активирующего конденсацию карбоновой кислоты, и таким образом получают 1,1-диметил-3-[транс-4-(2-оксо-2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил-этил)циклогексил)]мочевину,

d) которую преобразуют в борановый аддукт карипразина формулы (2)



(2)

в присутствии восстановителя,

е) и конечный продукт извлекают непосредственно или получают из его соли известным способом.

Настоящее изобретение также относится к группе промежуточных соединений, которые образуются и/или используются в способе по настоящему изобретению. Они включают (транс-4-{{(диметиламино)карбонил}амино}циклогексил)уксусную кислоту, 1,1-диметил-3-[транс-4-(2-оксо-2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил-этил)циклогексил]мочевину и борановый аддукт карипразина.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Гидрохлорид сложного этилового эфира транс-(4-аминоциклогексил)уксусной кислоты, являющийся исходным соединением для нового способа получения карипразина по настоящему изобретению, получают способом, раскрытым в международной заявке на патент WO 2010/70368A1. Это соединение преобразуют в транс-4-(аминоциклогексил)уксусную кислоту или ее гидрохлорид посредством гидролиза, из которых при добавлении подходящего производного диметилкарбамоила в присутствии щелочного реагента образуется (транс-4-{{(диметиламино)карбонил}амино}циклогексил)уксусная кислота.

Для получения карбоновой кислоты гидрохлорид сложного этилового эфира транс-(4-аминоциклогексил)уксусной кислоты гидролизуют в кислотных или щелочных условиях с использованием реагентов, известных из литературы, например из публикации Wuts, Peter G.M.: *Greene's protective groups in organic synthesis - 4 edition*, 543-544.

Во время получения (транс-4-{{(диметиламино)карбонил}амино}циклогексил)уксусной кислоты в качестве нового химического соединения проводят реакцию аминной группы транс-(4-аминоциклогексил)уксусной кислоты с подходящим галидом, имидазолидом, ангидридом или активным сложным эфиром диметилкарбамоильной кислоты; например проводят ее реакцию с диметилкарбамоилхлоридом в присутствии щелочных реагентов, например бикарбоната натрия.

Полученное соединение присоединяют к 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазину и таким образом получают 1,1-диметил-3-[транс-4-(2-оксо-2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил-этил)циклогексил]мочевину. Для осуществления этой химической реакции пригодны только такие реагенты для реакций конденсации, которые способны активировать карбоновую кислоту и стимулировать ацилирование вторичной аминной группы 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазина (транс-4-{{(диметиламино)карбонил}амино}циклогексил)уксусной кислотой. Эти реагенты, которые также могут быть дегидратирующими агентами, являются реагентами, способными формировать хлорид кислоты из карбоновой кислоты, например тионилхлорид; агентами, способными формировать химически активные ацилимидазолильные производные, такие как карбонилдиимдазол, карбодиимид; соединениями, такими как N,N'-дициклогексилкарбодиимид и N,N'-диизопропилкарбодиимид; также можно использовать такого рода производные бензотриазола, например HATU, HBTU, HOBT, или азабензотриазолы, например PyAOP, PyBOP, HOAt, и в дополнение к ним также можно использовать борные кислоты, бороновые кислоты или реагенты, известные специалистам в данной области техники из разделов 16-72, 16-73 и 16-74 публикации Michael B. Smith and Jerry March под названием "March's Advanced Organic Chemistry", 6th edition, Wiley, 2007 (Print ISBN: 9780471720911 Online ISBN: 9780470084960 DOI: 10.1002/0470084960). 1,1-Диметил-3-[транс-4-(2-оксо-2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил-этил)циклогексил]мочевину, которая образовалась в конце реакции конденсации, необязательно можно дополнительно обработать на следующей стадии.

1,1-Диметил-3-[транс-4-(2-оксо-2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил-этил)-циклогексил]мочевину в присутствии восстановителя можно преобразовать в целевое соединение. Она реагирует с восстановителем, который способен восстановить амидную функциональную группу, присутствующую в соединении, до соответствующего амина, тогда как мочевиновая функциональная группа в структуре молекулы остается без изменений в условиях реакции, и таким образом можно получить целевое соединение. Подходящие восстановители включают бораны и их комплексы, гидрид лития-аммония, борогидрид лития, триэтилсилан и смеси соответствующих кислот Льюиса, или реагенты, которые указаны в разделах с 19 по 64 указанной выше книги (Print ISBN: 9780471720911 Online ISBN: 9780470084960 DOI: 10.1002/0470084960).

По сравнению со способами, описанными ранее, преимуществом разработанного способа является

то, что нет необходимости в использовании защитной группы во время синтеза, и поэтому технология производства продукта упрощается, а количество используемых материалов соответственно снижается, и, кроме того, ниже выбросы побочных продуктов, которые часто классифицируют как вредные вещества, в окружающую среду.

Сложный этиловый эфир Вос-транс-2-(4-аминоциклогексил)уксусной кислоты - ключевое промежуточное соединение производственных процессов, раскрытых в международных заявках на патенты WO 2003/029233, WO 2010/070369 и WO 2015/056164, содержит две защитные группы, а именно сложнотерцирную функциональную группу и трет-бутилоксикарбонильную (Вос от англ.: tert-butyloxycarbonyl) защитную группу. Для формирования или удаления этих функциональных групп необходимы отдельные химические стадии, которые не являются необходимыми для настоящего изобретения. Нет необходимости в восстановлении при низкой температуре; не используют растворители, которые запрещены при производстве в промышленном масштабе; не используют метансульфонилхлорид, который может образовывать алкилметилаты со спиртами, в частности метилметилат с метанолом, в остальной части процедуры. Кроме того, не используют катализаторы (например, катализатор $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$) и лиганды (например, ксантофос) и способ препаративной хроматографии, которые значительно увеличивают стоимость процесса.

Согласно способу по настоящему изобретению во время гидролиза гидрохлорида сложного этилового эфира транс-(4-аминоциклогексил)уксусной кислоты исходный материал можно гидролизовать как в кислой, так и в щелочной среде. В качестве основания можно использовать гидроксиды щелочных металлов, в частности гидроксид натрия. Можно использовать количество гидроксида натрия, лежащее в диапазоне от 2 до 10 эквивалентов, оптимально - 2,5 эквивалента. Если проводят кислотный гидролиз, то для реакции гидролиза используют кислоты Бренстеда, в частности соляную кислоту. Концентрация раствора соляной кислоты лежит в диапазоне от 2 до 12 моль/дм³, оптимально она равна 6 моль/дм³. Для обоих видов гидролиза в реакции используют воду, растворитель, смешивающийся с водой, или их смесь. В случае щелочной среды чаще всего это смесь метанола и воды, в случае кислотного гидролиза используют воду.

Термин "получение (транс-4-{{(диметиламино)карбонил}амино}циклогексил)уксусной кислоты" относится к реакции, в которой транс-(4-аминоциклогексил)уксусная кислота реагирует с соответствующим галидом, имидазолидом, ангидридом или активным сложным эфиром диметилкарбамоильной кислоты в присутствии оснований, в частности с диметилкарбамоилхлоридом. Количество диметилкарбамоилхлорида варьируется от 1,0 до 2,0 эквивалентов, оптимально оно равно 1,2 эквивалента. В качестве оснований пригодны основания Бренстеда, преимущественно это карбонаты щелочных металлов и карбонаты водорода, третичные амины, оптимально - бикарбонат натрия. Термин "катализатор ацилирования" относится к пиридину или диметиламинопиридину. В качестве реакционной среды преимущественно используют воду, но можно использовать и углеводороды, простые эфиры, сложные эфиры и кетоны, а также их однофазные или двухфазные смеси друг с другом или с водой.

Соединение 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазин ацилируют (транс-4-{{(диметиламино)карбонил}амино}циклогексил)уксусной кислотой. Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения во время ацилирования получают соответствующий хлорид кислоты из карбоновой кислоты с использованием тионилхлорида. Согласно другому предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения реакцию осуществляют "однореакторным способом" с производным пиперазина, необязательно в присутствии основания или катализатора ацилирования. Для образования хлорида кислоты необходимо от 1 до 5 эквивалентов тионилхлорида, оптимально - 2 эквивалента. Основания называют основаниями Бренстеда, преимущественно это карбонаты щелочных металлов и карбонаты водорода, третичные амины, предпочтительно бикарбонат натрия или триэтиламин. Термин "катализатор ацилирования" относится к пиридину или диметиламинопиридину. В качестве реакционной среды используют углеводороды, простые эфиры, сложные эфиры и кетоны, а также их однофазные или двухфазные смеси друг с другом или с водой, но преимущественно можно использовать толуол, ацетон, дихлорметан, тетрагидрофуран.

Стадию реакции ацилирования можно также осуществить через имидазолид кислоты. В этом случае (транс-4-{{(диметиламино)карбонил}амино}циклогексил)уксусную кислоту растворяют в подходящем растворителе и к раствору добавляют карбонилдиимидазол. После образования активного промежуточного соединения к реакционной смеси добавляют соединение 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазин. В заключение из реакционной смеси посредством кристаллизации выделяют желаемую 1,1-диметил-3-[транс-4-(2-оксо-2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил-этил)циклогексил)мочевину. Можно использовать от 1 до 5 эквивалентов карбонилдиимидазола, оптимально - от 1 до 1,5 эквивалентов. В качестве реакционной среды можно использовать углеводороды, простые эфиры, сложные эфиры и кетоны, а также их однофазные или двухфазные смеси, но преимущественно можно использовать толуол, ацетон, дихлорметан, тетрагидрофуран. Реакцию проводят в диапазоне температур, в котором растворитель является жидким, но оптимально - при температуре, лежащей в диапазоне от 20 до 25°C.

Полученную 1,1-диметил-3-[транс-4-(2-оксо-2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил-этил)циклогексил)мочевину восстанавливают до карипразина формулы (1). Восстановление можно осуществить с ис-

пользованием различных типов борогидридных соединений, причем обнаружено, что предпочтительным является "алюмоборогидрид", полученный *in situ* из борогидрида натрия и хлорида алюминия. Кроме того, некоторые борановые комплексные соединения избирательно восстанавливают амид кислоты до соответствующего амина. Борановые комплексные соединения включают комплексы простых борановых эфиров, в оптимальном случае их комплексные соединения образуются с растворителями типа простых эфиров. Термин "борановое комплексное соединение" относится к комплексным соединениям боранов, образующимся с основаниями Льюиса, например к комплексам, образованным с простыми эфирами, тиоэфирами, аминами, предпочтителен комплекс, образованный с тетрагидрофураном.

Из-за сложностей обращения с бораном его предпочтительно получать "in situ" с использованием борогидрида натрия или эфирата трифторида бора, йода или кислот Бренстеда, предпочтительно его получают из эфирата трифторида бора. В качестве среды для восстановления используют растворители типа простых эфиров, предпочтительным растворителем может быть тетрагидрофуран.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что после восстановления 1,1-диметил-3-[транс-4-(2-оксо-2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил-этил)циклогексил)мочевины борановыми реагентами образуется борановый аддукт карипразина. При выделении образовавшегося соединения было обнаружено, что в отличие от большинства комплексов борановых соединений с основаниями Льюиса, этот продукт нечувствителен к влаге, содержащейся в воздухе, и его можно хранить в течение нескольких лет без разложения. Его можно было отделить от исходного амида кислоты и целевого продукта карипразина посредством тонкослойной хроматографии. Промежуточное соединение можно выделить и затем преобразовать в карипразин формулы (1).

Для гидролиза промежуточного соединения можно использовать раствор подходящей кислоты Бренстеда. Кислоты Бренстеда включают органические и неорганические кислоты, преимущественно - соляную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и уксусную кислоту. Используемые растворители кислот включают однофазные и двухфазные смеси углеводородов, простых эфиров, сложных эфиров и кетонов друг с другом и/или с водой, в частности смеси ацетона, метанола, этанола, изопропанола и т-бутанола с водой. Промежуточное соединение можно термически разложить в стандартном растворителе.

Специалист в данной области техники легко может преобразовать соль карипразина, предпочтительно гидрохлоридную соль, полученную способом по настоящему изобретению, в основание карипразин простым способом, известным из предшествующего уровня техники.

Настоящее изобретение иллюстрируется приведенными ниже не ограничивающими его примерами. Структура продуктов реакции, указанных в примерах, определена с использованием ЯМР-прибора VNMRs-400 и посредством измерения порошковой дифракции рентгеновских лучей (XRPD; от англ.: X-ray powder diffraction) дифрактометром PANalytical X'Pert PRO MPD.

Описание примеров осуществления изобретения

Пример 1. Транс-(4-аминоциклогексил)уксусная кислота.

2,21 г гидрохлорида сложного этилового эфира транс-(4-аминоциклогексил)уксусной кислоты, 10 мл метанола и 5 мл 6N раствора гидроксида натрия загрузили в колбу. Через 2 ч из смеси испарили метанол под вакуумом и затем к остатку по каплям добавили 3 мл 6N раствора соляной кислоты при температуре, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C. После перемешивания суспензии в течение 30 мин продукт отфильтровали и высушили под вакуумом при температуре, равной 45°C, до постоянной массы. Получили 0,50 г продукта в форме белого порошка (выход: 32%; ДСК: 259,59-292,07 °C).

¹H ЯМР (D₂O, 800 МГц): 3,13 (tt, J=12,0, 4,0 Гц, 1H), 2,08 (d, J=7,4 Гц, 2H), 2,03 (br d, J=12,1 Гц, 2H), 1,81 (br d, J=12,9 Гц, 2H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,41 (qua d, J=12,5, 3,3 Гц, 2H), 1,09 (qua d, J=12,6, 3,0 Гц, 2H) млн⁻¹. ¹³C ЯМР (D₂O, 201 МГц): 185,5, 53,0, 47,5, 36,9, 33,1, 32,8 млн⁻¹. MS: ESI pos.: [M+H]⁺ = 158; ESI MS/MS, CID=35%, m/z(отн. инт. %): 141(100), 123(6).

Пример 2. Гидрохлорид транс-(4-аминоциклогексил)уксусной кислоты.

22,2 г гидрохлорида сложного этилового эфира транс-(4-аминоциклогексил)уксусной кислоты и 45 мл 6N раствора соляной кислоты загрузили в колбу. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч, охладили до температуры, лежавшей в диапазоне от 20 до 25°C, и после перемешивания в течение 30 мин отфильтровали продукт от полученной суспензии, который высушили под вакуумом при температуре, равной 45°C до постоянной массы. Получили 12,61 г продукта в форме белого порошка (выход: 65%; ДСК: 207,45-211,59 °C).

Пример 3. Транс-(4-[диметиламинокарбонил]аминоциклогексил)уксусная кислота.

33 мл воды и 1,90 г гидрохлорида транс-(4-аминоциклогексил)уксусной кислоты загрузили в колбу, затем к раствору добавили 3,36 г бикарбоната натрия. Полученный раствор охладили до температуры, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, и по каплям добавили к нему 1,40 мл диметилкарбамоилхлорида. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при этой температуре и затем в течение 2 ч при температуре, лежавшей в диапазоне от 20 до 25°C. Реакционную смесь снова охладили до температуры, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, и по каплям добавили 7,5 мл 6N раствора соляной кислоты. После перемешивания в течение 30 мин продукт отфильтровали от суспензии и высушили под вакуумом при температуре, равной 45°C, до постоянной массы. Получили 2,03 г продукта в форме белого порошка (выход:

89%, ДСК: 206,73-217,37 °С).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): 12,00 (br s, 1H), 5,86 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,32 (tt, J=11,7, 3,8 Гц, 1H), 2,75 (s, 6H), 2,09 (d, J=7,0 Гц, 2H), 1,65-1,78 (m, 4H), 1,50-1,61 (m, 1H), 1,20 (qua d, J=12,8, 2,6 Гц, 2H), 0,98 (qua d, J=12,6, 2,6 Гц, 2H) млн⁻¹; MS: EI pos.: M⁺ = 228; m/z (отн. инт. %): 228(27), 169(14), 156(18), 154(18), 127(28), 124(12), 96(19), 89(41), 88(26), 81(100), 80(39), 72(95), 60(53), 45(61), 44(60).

Пример 4. 1,1-Диметил-3-[транс-4-(2-оксо-2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил-этил)циклогексил]мочевина (через хлорид кислоты).

В круглодонной колбе под газообразным азотом растворили 680 мг транс-(4-[диметиламинокарбонил]аминоциклогексил)уксусной кислоты в 3 мл дихлорметана и к раствору добавили 18 мг диметиламинопиридина, а затем 0,7 мл тионилхлорида (TCL). Через 3 ч реакционную смесь испарили и остаток после испарения добавили через капельницу к суспензии 620 мг 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазина в 4 мл дихлорметана (DCM) и 650 мг бикарбоната натрия при непрерывном перемешивании. После завершения реакции (TCL : DCM/MeOH = 9:1), к реакционной смеси добавили 11,0 мл дистиллированной воды и затем испарили ее до массы, равной 10,0 г, при пониженном давлении. К остатку добавили 4,0 мл ацетона, осадок перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, отфильтровали и промыли 0,6 мл дистиллированной воды. Его высушили в вакууме до постоянной массы при температуре, равной 45 °С. Получили 0,85 г продукта в форме белого порошка (выход: 64,4%; ДСК: 190,54-195,75 °С).

Пример 5. 1,1-Диметил-3-[транс-4-(2-оксо-2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил-этил)циклогексил]мочевина (через имидазолидон кислоты).

В круглодонной колбе под газообразным азотом растворили 3,40 г транс-(4-[диметиламинокарбонил]аминоциклогексил)уксусной кислоты в 20 мл ацетона и к раствору добавили 2,90 г карбонилдиимидазола. После перемешивания в течение 4 ч добавили 2 мл изопропанола и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин, после чего добавили 2,1 мл триэтиламина и 3,45 г 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазина. После перемешивания в течение дополнительных 18 ч при комнатной температуре добавили 80 мл дистиллированной воды. После перемешивания в течение еще 1 ч осажденный материал отфильтровали и промыли 2×15 мл дистиллированной воды. Продукт высушили в вакууме при температуре, равной 45 °С, до постоянной массы. Получили 5,37 г продукта в форме белого порошка (выход: 94,4%).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): 7,30-7,34 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 5,85 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,59-3,65 (m, 4H), 3,29-3,39 (m, 1H), 2,89-2,99 (m, 4H), 2,75 (s, 6H), 2,24 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,69-1,78 (m, 4H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,16-1,6 (m, 2H), 0,95-1,05 (m, 2H) млн⁻¹. ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 126 МГц): 170,1, 157,6, 150,0, 132,7, 128,5, 126,4, 124,7, 119,9, 51,3, 51,0, 49,2, 45,4, 41,1, 39,1, 35,8, 33,9, 32,7, 31,7 млн⁻¹. MS: ESI pos.: [M+H]⁺ = 441; ESI MS/MS, CID=35%, m/z (отн. инт. %): 396(23), 353(100), 333(5), 231(3).

Пример 6. N'-[транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]этил]циклогексил}-N,N-диметилмочевины борановый аддукт.

В колбу, использованную для сульфонирования 2,64 г 1,1-диметил-3-[транс-4-(2-оксо-2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил-этил)циклогексил]мочевины, загрузили 16 мл тетрагидрофурана и 0,51 г борогидрида натрия, затем к полученной смеси добавили 1,63 мл диэтилэфирата трифторида бора при температуре, лежащей в диапазоне от 0 до 5 °С. После завершения добавления смесь перемешивали при температуре, лежащей в диапазоне от 0 до 5 °С, в течение дополнительного часа, затем реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и добавили 64 мл дистиллированной воды. Осажденные кристаллы затем перемешивали в течение 1 ч, после чего отфильтровали и промыли 2×4 мл дистиллированной воды. Их высушили в вакуумном термостате до постоянной массы при температуре, равной 50 °С. Получили 2,46 г продукта в форме белого порошка (выход: 92,8%; ДСК: 151,51-157,78 °С).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 7,36-7,30 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 1H), 6,53 (br s, 3H), 5,87 (d, J=7,9 Гц, 1H), 2,60-3,60 (br m, 11H), 2,75 (s, 6H), 1,68-1,81 (m, 4H), 1,44-1,57 (br m, 2H), 1,14-1,28 (m, 3H), 0,90-1,04 (m, 2H) млн⁻¹. MS: HRMS (ESI⁺); [M+H]⁺, расчет для C₂₁H₃₆ON₄Cl₂B: 441,23537; получено: 441,23551. Дельта = 0,31 млн⁻¹. ESI MS/MS, CID=35%, m/z (отн. инт. %): 427(28), 396(100).

Пример 7. N'-[транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]этил]циклогексил}-N,N-диметилмочевина.

В круглодонную колбу загрузили 100 мг боранового аддукта N'-[транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]этил]циклогексил}-N,N-диметилмочевины, затем добавили 2,0 мл трет-бутанола и полученную смесь нагрели до рефлюкса. После достижения температуры рефлюкса образовался раствор, и через 30 мин началась кристаллизация. Для контроля завершения реакции использовали TCL, суспензию охладили до температуры, лежащей в диапазоне от 0 до 5 °С, и перемешивали ее в течение еще 1 ч, затем отфильтровали и промыли 2×0,2 мл трет-бутанола. Продукт высушили в вакуумном термостате при температуре, равной 45 °С, до постоянной массы. Масса полученного белого кристаллического материала была равна 90 мг (выход: 93%).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 7,18-7,10 (m, 2H), 6,99-6,92 (m, 1H), 4,12 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 3,64-3,49 (m, 1H), 3,07 (br s, 4H), 2,88 (s, 6H), 2,63 (br s, 4H), 2,50-2,39 (m, 2H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,82-1,72 (m,

2H), 1,52-1,37 (m, 2H), 1,31-1,18 (m, 1H), 1,18-0,99 (m, 4H).

¹³C ЯМР δ 157,8 (C), 151,3 (C), 134,0 (C), 127,5 (C), 127,4 (CH), 124,5 (CH), 118,6 (CH), 56,7 (CH₂), 53,4 (CH₂), 51,3 (CH₂), 49,8 (CH), 36,1 (CH₃), 35,7 (CH), 34,0 (CH₂), 33,9 (CH₂), 32,1 (CH₂).

Пример 8. N'-[транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]этил]циклогексил]-N,N-диметилмочевина борановый аддукт.

В колбу, использованную для сульфонирования 1,32 г 1,1-диметил-3-[транс-4-(2-оксо-2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил-этил)циклогексил]мочевина, отмерили 8 мл тетрагидрофурана и 0,23 г борогидрида натрия, затем, поддерживая температуру в диапазоне от 0 до 5°C, к полученной смеси добавили раствор 8 г безводного хлорида алюминия в 4,5 мл тетрагидрофурана. После завершения добавления смесь перемешивали при температуре, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, в течение дополнительного часа, затем реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и после реакции в течение 4 ч использовали TCL для контроля завершения реакции. К смеси добавили 20 мл 2N раствора соляной кислоты при температуре, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C. Осажденные кристаллы затем перемешивали в течение 1 ч, после чего отфильтровали и промыли 2×2 мл дистиллированной воды. Продукт высушили в вакуумном термостате до постоянной массы при температуре, равной 50°C. Получили 1,10 г продукта в форме белого порошка (выход: 83%; ДСК: 110,73 °C, разложение).

Пример 9. N'-[транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]этил]циклогексил]-N,N-диметилмочевина.

В круглодонную колбу загрузили 100 мг боранового аддукта N'-[транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]этил]циклогексил]-N,N-диметилмочевина, затем добавили 2,0 мл ацетона и реакционную смесь нагрели до рефлюкса. После достижения температуры рефлюкса образовался раствор и через 24 ч для контроля завершения реакции выполнили анализ посредством тонкослойной хроматографии; суспензию охладил до температуры, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, затем ее перемешивали в течение еще 1 ч, отфильтровали и промыли 2×0,2 мл ацетона. Продукт высушили в вакуумном термостате при температуре, равной 45°C, до постоянной массы. Масса полученного белого кристаллического материала была равна 70 мг (выход: 72%).

ДСК: 201,78-209,41°C.

Пример 10. N'-[транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]этил]циклогексил]-N,N-диметилмочевина.

В круглодонную колбу загрузили 100 мг боранового аддукта N'-[транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]этил]циклогексил]-N,N-диметилмочевина, затем добавили 2,0 мл метилизобутилкетона и нагрели реакционную смесь до рефлюкса. После достижения температуры рефлюкса образовался раствор, и через 15 мин для контроля завершения реакции выполнили анализ посредством тонкослойной хроматографии; суспензию охладил до температуры, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, затем ее перемешивали в течение еще 1 ч, отфильтровали и промыли 2×0,2 мл метилизобутилкетона. Продукт высушили в вакуумном термостате при температуре, равной 45°C, до постоянной массы. Масса полученного белого кристаллического материала была равна 70 мг (выход: 72%).

ДСК: 200,91-208,88°C.

Пример 11. N'-[транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]этил]циклогексил]-N,N-диметилмочевина.

В круглодонную колбу загрузили 100 мг боранового аддукта N'-[транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]этил]циклогексил]-N,N-диметилмочевина, затем добавили смесь 1,9 мл диметилацетамида и 0,1 мл воды. Суспензию нагрели до температуры, равной 45°C. За 1 ч продукт осел из полученного раствора. Суспензию охладил до температуры, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, затем ее перемешивали в течение еще 1 ч, отфильтровали и промыли 2×0,2 мл воды. Продукт высушили в вакуумном термостате при температуре, равной 45°C, до постоянной массы. Масса полученного белого кристаллического материала была равна 90 мг (выход: 93%).

ДСК: 202,70-210,60°C.

Пример 12. N'-[транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]этил]циклогексил]-N,N-диметилмочевина дигидрохлорид.

В круглодонную колбу загрузили 200 мг боранового аддукта N'-[транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]этил]циклогексил]-N,N-диметилмочевина, затем добавили 1,0 мл 6N раствора гидрохлорида и реакционную смесь нагрели до рефлюкса. После достижения температуры рефлюкса добавили 2,0 мл дистиллированной воды и охладил реакционную смесь до температуры, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, затем ее перемешивали в течение еще 1 ч, отфильтровали и промыли 2×0,5 мл воды. Продукт высушили в вакуумном термостате при температуре, равной 45°C, до постоянной массы. Масса полученного белого кристаллического материала была равна 180 мг (выход: 79,4%).

Пики порошковой дифракции рентгеновских лучей (XRPD) °2θ (% отн. инт.): 7,2 (8,7); 11,1 (14,4); 13,0 (40,2); 13,8 (47,0); 14,0 (30,1); 14,4 (41,4); 15,0 (86,3); 18,4 (100,0); 22,3 (37,9); 24,6 (70,5); 25,3 (58,6).

Пример 13. N'-[транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]этил]циклогексил]-N,N-диметилмочевины гидрохлорид.

В круглодонную колбу отмерили 200 мг дигидрохлорида N'-[транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]этил]циклогексил]-N,N-диметилмочевины, 0,8 мл метанола и 0,2 мл 2N соляной кислоты. К полученному раствору по каплям в течение 20 мин добавили 3,2 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию перемешивали при температуре, лежавшей в диапазоне от 20 до 25°C, затем профильтровали и промыли 2×50 мл дистиллированной воды. Продукт высушили в вакуумном термостате при температуре, равной 45°C, до постоянной массы. Масса полученного белого кристаллического материала была равна 150 мг (выход: 81,0%).

Пики порошковой дифракции рентгеновских лучей (XRPD) $^{\circ}2\theta$ (% отн. инт.): 6,6 (4,9); 7,3 (50,0); 13,2 (53,1); 14,3 (100,0); 14,6 (56,7); 16,9 (89,4); 21,1 (72,9); 22,4 (95,6); 24,8 (51,8); 26,5 (75,6); 26,8 (19,6).

Пример 14. N'-[транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]этил]циклогексил]-N,N-диметилмочевины гидрохлорид.

В круглодонную колбу отмерили 400 мг боранового аддукта N'-[транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]этил]циклогексил]-N,N-диметилмочевины, затем добавили 0,3 мл 6N соляной кислоты, 0,1 мл воды и 1,6 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали при температуре, лежавшей в диапазоне от 60 до 65°C, в течение 3 ч. Проверили завершение химической реакции, реакционную смесь охладили и метанол испарили в вакууме. Остаток перенесли в 1,6 мл дистиллированной воды, затем его перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и в течение дополнительного часа при температуре, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, отфильтровали и промыли 2×50 мл дистиллированной воды. Продукт высушили в вакуумном термостате при температуре, равной 45°C, до постоянной массы. Масса полученного белого кристаллического материала была равна 397 мг (выход: 94,4%).

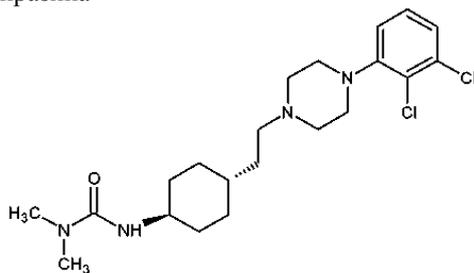
Пики порошковой дифракции рентгеновских лучей (XRPD) $^{\circ}2\theta$ (% отн. инт.): 6,6 (5,3); 7,3 (44,0); 13,1 (50,3); 14,2 (84,6); 14,6 (50,4); 16,9 (88,9); 21,1 (71,5); 22,4 (100,0); 24,8 (53,1); 26,5 (62,5); 26,8 (14,3).

Пример 15. N'-[транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]этил]циклогексил]-N,N-диметилмочевина.

В круглодонную колбу отмерили 1,00 г гидрохлорида N'-[транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]этил]циклогексил]-N,N-диметилмочевины, затем добавили 10 мл дихлорметана и 5 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. После перемешивания реакционной смеси в течение 15 мин фазы разделили и водную фазу промыли 5 мл дихлорметана. Объединенную органическую фазу высушили и сконцентрировали в вакууме. 0,89 г остатка после испарения перемешивали в 6 мл изопропилового спирта в течение 15 мин, профильтровали и промыли 2×1 мл изопропилового спирта. Продукт высушили в вакуумном термостате при температуре, равной 45°C, до постоянной массы. Масса полученного белого кристаллического материала была равна 0,83 г (выход: 90,0%). ДСК: 209,58-213,72°C.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения карипразина



(1)

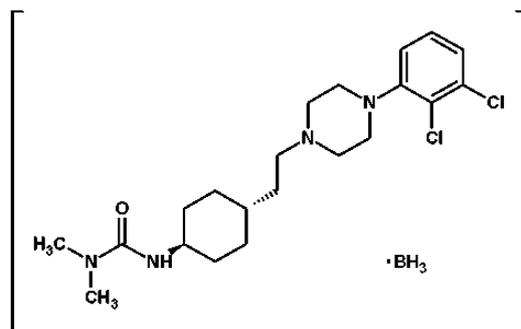
в котором

а) гидрохлорид сложного этилового эфира транс-(4-аминоциклогексил)уксусной кислоты преобразуют в транс-(4-аминоциклогексил)уксусную кислоту или ее гидрохлорид посредством гидролиза;

б) из полученного продукта с добавлением производного диметилкарбамоила в качестве подходящего реагента в присутствии щелочного реагента получают транс-(4-{{(диметиламино)карбонил}амино}циклогексил)уксусную кислоту,

с) затем полученное соединение присоединяют к 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазину в присутствии реагента, активирующего конденсацию карбоновой кислоты, и таким образом получают 1,1-диметил-3-[транс-4-(2-оксо-2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил-этил)циклогексил)мочевину,

д) которую преобразуют в борановый аддукт карипразина формулы (2)



(2)

в присутствии восстановителя борогидридного или боранового типа,

е) и конечный продукт извлекают непосредственно или получают из его соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что гидролиз гидрохлорида сложного этилового эфира транс-(4-аминоциклогексил)уксусной кислоты осуществляют посредством щелочного или кислотного гидролиза.

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что транс-(4-[[диметиламино]карбонил]амино}циклогексил)уксусную кислоту получают с использованием диметилкарбамоилхлорида в качестве производного диметилкарбамоила.

4. Способ по любому из пунктов с 1 по 3, отличающийся тем, что реагент, активирующий конденсацию карбоновой кислоты, для конденсации с 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазином является дегидратирующим агентом.

5. Способ по любому из пунктов с 1 по 3, отличающийся тем, что для реакции конденсации с 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазином используют карбонилдиимидазол или тионилхлорид.

6. Способ по любому из пунктов с 1 по 5, отличающийся тем, что восстановитель образуется "in situ".

7. Способ по любому из пунктов с 1 по 6, отличающийся тем, что в качестве восстановителя используют борогидриды или бораны или их комплексы, содержащие соответствующий противоион.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что борановые комплексы представляют собой комплексные соединения боранов, образованные с основаниями Льюиса, такие как комплексные соединения, образованные с простыми эфирами, тиоэфирами, аминами, предпочтительно комплексное соединение, образованное с тетрагидрофураном.

9. Способ по п.7, отличающийся тем, что подходящим противоионом для борогидридов являются положительные ионы металлических элементов, таких как щелочные металлы, щелочноземельные металлы, редкоземельные металлы, предпочтительно ионы алюминия.

10. Способ по любому из пунктов с 1 по 9, отличающийся тем, что после выделения боранового аддукта карипразина получают соли карипразина посредством разложения кислотами Бренстеда в стандартных растворителях.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что кислотой Бренстеда, используемой для разложения в стандартных растворителях, является хлористый водород.

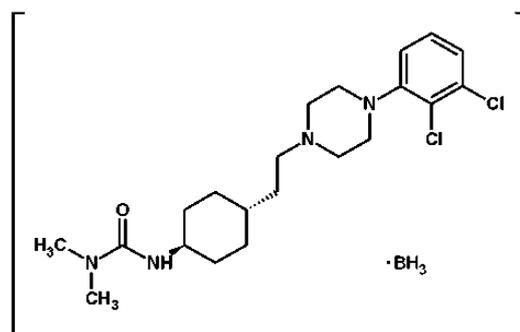
12. Способ по любому из пунктов с 1 по 11, отличающийся тем, что полученные гидрохлоридные соли карипразина преобразуют в основной конечный продукт.

13. Способ по любому из пунктов с 1 по 9, отличающийся тем, что из выделенного боранового аддукта карипразина в стандартных растворителях посредством термического разложения получают основной конечный продукт карипразин.

14. 1,1-Диметил-3-[транс-4-(2-оксо-2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил-этил)циклогексил]мочевина.

15. Борановый аддукт карипразина формулы (2)

036312



(2)



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2