

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091259 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.22

(51) Int. Cl. C07D 413/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.12.04

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОПИКАПОНА И ЕГО ИНТЕРМЕДИАТОВ

(31) 201721045330

(32) 2017.12.18

(33) IN

(86) PCT/IB2018/059598

(87) WO 2019/123066 2019.06.27

(71) Заявитель:
ЮНИКЕМ ЛАБОРАТОРИЗ ЛТД (IN)

(72) Изобретатель:

Сатхе Дхананджай Г., Дас Ариджит,

Гавас Днянешвар В., Човкекар

Санджай Бхаскар, Джагтап Равиндра

Субхаш (IN)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение касается способа получения опикапона и способа получения применяющихся в нём интермедиатов.

202091259

A1

A1

202091259

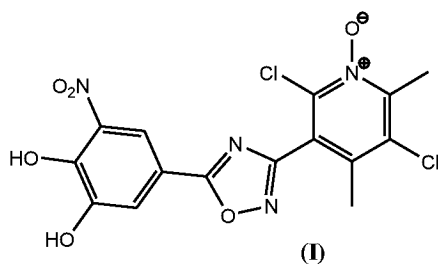
СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОПИКАПОНА И ЕГО ИНТЕРМЕДИАТОВ

Область техники, к которой относится изобретение

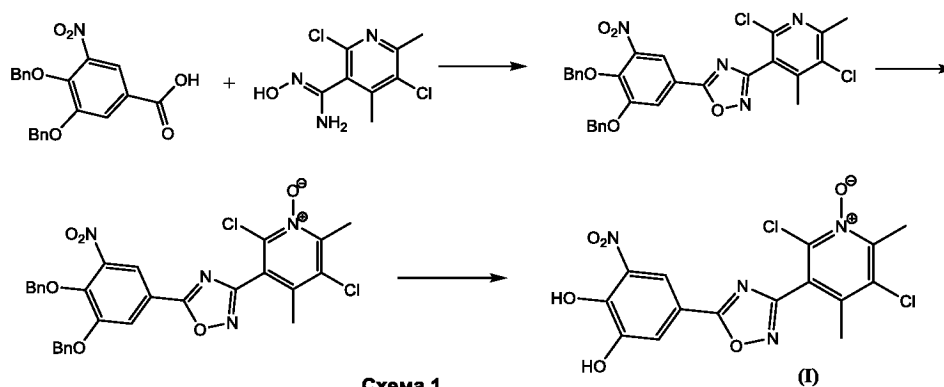
Настоящее изобретение касается способа получения опикапона и способа получения применяющихся в нём интермедиатов.

Предшествующий уровень техники

Опикапон представляет собой селективный и обратимый ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (COMT), применяющийся как вспомогательная терапия при болезни Паркинсона. Опикапон был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) 24 июня 2016 года, он был разработан и продается под торговым названием ONGENTYS[®] компанией Bial-Portela в Европе. Опикапон с химической точки зрения представляет собой 2,5-дихлор-3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4,6-диметилпиридин-1-оксид и изображён ниже как соединение, имеющее формулу (I).



Опикапон и способ его получения описаны в US 8,168,793. В этом способе раскрыта конденсация 3,4-дигидрокси-5-нитробензойной кислоты с (Z)-2, 5-дихлор-N'-гидрокси-4, 6-диметилникотинамидом в присутствии N,N'-карбонилдиимидазола в N,N'-диметилформамиде. Сырой промежуточный продукт конденсации подвергали циклизации под действием тетрабутиламмония фторида (TBAF) в тетрагидрофуране, получая 1,2,4-оксадиазольное производное, очищали его осаждением в смеси 1:1 дихлорметана и диэтилового эфира, и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Окисление 1,2,3-оксадиазольного соединения проводили с применением 10-кратного избытка комплекса мочевины с пероксидом водорода и трифторуксусного ангидрида в дихлорметане, после чего очищали методом колоночной хроматографии. Полученное N-оксидное соединение превращали в опикапон, имеющий формулу (I), путем удаления O-бензоильных защитных групп при взаимодействии с трибромидом бора (BBr₃) в дихлорметане при температуре от -78°C до комнатной. Конечный продукт очищали в смеси толуола и этанола. Перечисленные выше стадии синтеза представлены на Схеме 1.

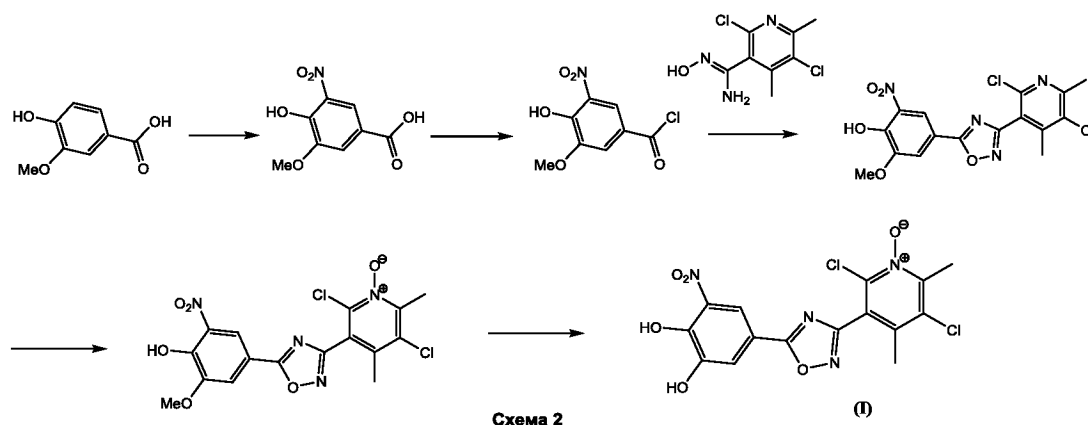


Данный способ имеет несколько недостатков, таких как реакция циклизации с использованием ТВАФ и ТГФ. Применение дорогого реагента ТВАФ приводит к высокой стоимости производства и поэтому экономически невыгодно для промышленного производства, а использование ТГФ в этой реакции имеет ограничения из-за присутствия пероксидов. Диэтиловый эфир также потенциально огнеопасен и может быстро образовывать пероксиды, поэтому его следует избегать в промышленном производстве. Кроме того, описанная выше циклизация проводится в присутствии ДМФА и CDI при 120°C.

Аналогичный подход был описан в WO2008094053, где описано получение опикапона в одном реакционном сосуде циклизацией 3,4-дибензилокси-5-нитробензойной кислоты с (Z)-2,5-дихлор-N'-гидрокси-4,6-диметилникотинамидом с использованием N,N'-карбонилдиимидазола в N,N'-диметилформамиде, с последующим нагреванием реакционной смеси при 135°C в течение 5 часов, с получением 1,2,4-оксадиазольного производного. Это оксадиазольное производное очищали перекристаллизацией из изопропилового спирта. Далее проводили окисление с применением комплекса мочевины с пероксидом водорода, за которым следовало О-дебензилирование с использованием триборида бора (BBr₃), с получением опикапона. Этот способ также имеет недостатки, такие как использование повышенной температуры (135°C) и применение дорогого реагента BBr₃.

В US 9,126,988 также описан способ получения опикапона, включающий несколько химических стадий: 1) нитрование ванилиновой кислоты в присутствии азотной кислоты в уксусной кислоте, с последующей перекристаллизацией из уксусной кислоты и получением нитро-соединения с выходом 40-46%; 2) превращение в хлорангидрид посредством взаимодействия с тионилхлоридом в присутствии каталитического количества N,N-диметилформамида в дихлорметане или 1,4-диоксане; 3) конденсация хлорангидрида кислоты с (Z)-2,5-дихлор-N'-гидрокси-4,6-диметилникотинамидом в присутствии избытка пиридина в смеси N,N-

диметилацетамид/тетрагидрофуран/ дихлорметан или в 1,4-диоксане при температуре 5-10°C, и последующее нагревание реакционной смеси при 110-115°C в течение 5-6 часов с получением 1,2,4-оксадиазольного соединения; 4) которое окисляли с применением комплекса мочевины с пероксидом водорода и трифторуксусного ангидрида в дихлорметане, получая N-оксидный продукт, который затем очищали серией перекристаллизаций (2 или больше раз) из смеси муравьиной кислоты и толуола, получая чистый продукт с выходом 59%; 5) снимали защитную O-метильную группу с помощью хлорида алюминия и пиридина в N-метилпирролидоне при 60°C, получая опикапон. После окончания реакции полученный сырой продукт выделяли, выливая реакционную смесь в смесь конц. HCl:вода, затем фильтровали, промывали смесью воды с изопропиловым спиртом и перекристаллизовывали из этанола. Финальную очистку проводили в смеси муравьиной кислоты и изопропилового спирта. Перечисленные выше стадии синтеза представлены на Схеме 2.



Описанные выше способы из предшествующего уровня техники имеют некоторые недостатки, такие как использование повышенной температуры и длительность, применение избыточных количеств пиридина для реакции циклизации, что затрудняет их применение в промышленном масштабе. Другим недостатком известных методик являются небезопасные методики очистки при выделении N-оксида, поскольку остаточные пероксиды не гасятся каким-либо реагентом, разрушающим пероксиды. Кроме того, необходимы неоднократные (более двух) перекристаллизации при очистке N-оксидного производного для удаления непрореагировавшего исходного вещества, что трудоемко и затратно по времени. Кроме того, для очистки применяется смесь растворителей, а именно муравьиной кислоты и толуола, что затрудняет их повторное использование, вследствие чего процесс неэффективен с экономической точки зрения.

В US 9,126,988 также описан способ получения 2,5-дихлор-N'-гидрокси-4,6-диметилникотинамида, имеющего формулу (IV), в котором 2,5-дихлор-4,6-диметилникотинитрил, имеющий формулу (VIII), реагирует с раствором

гидроксиламина в присутствии каталитического количества 1,10-фенантролина в смеси метанол:вода при 70-80°C в течение 6 часов. После окончания реакции реакцию смесь охлаждают, фильтруют и сушат, получая 2,5-дихлор-N'-гидрокси-4,6-диметилникотинамид, имеющий формулу (IV) (88%).

В работе *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13 (2005) 5740–5749, Karl Bailey et.al. раскрыт способ получения 3,4-диметокси-5-нитробензойной кислоты, имеющей формулу (IIIa). В этом способе раствор CrO_3 , концентрированную H_2SO_4 и воду добавляют в раствор 3,4-диметокси-5-нитробензальдегида в ацетоне и воде. Полученный раствор перемешивают 24 часа и затем добавляют изопропанол для устранения всех непрореагировавших соединений Cr(VI) , получая зеленую суспензию, которую экстрагируют этилацетатом и промывают 1М раствором HCl для удаления остаточных соединений Cr(III) . Полученный продукт затем перекристаллизовывают из воды и этанола, получая с выходом 69% 3,4-диметокси-5-нитробензойную кислоту, имеющую формулу (IIIa).

В US 5,358, 948 также раскрыт способ получения 3,4-диметокси-5-нитробензойной кислоты, имеющей формулу (IIIa). В этом способе раствор перманганата калия добавляют в раствор 3,4-диметокси-5-нитробензальдегида в ацетоне. Затем полученную смесь перемешивают при 20°C в течение 18 часов, получая 3,4-диметокси-5-нитробензойную кислоту, имеющую формулу (IIIa), с выходом 72%.

Недостатком описанных выше известных из литературы способов (Karl Bailey et.al и US'948) являются жесткие кислотные условия и использование дорогих реагентов. Этот способ экономически неэффективный и времязатратный (18-24 час), и поэтому не подходит для промышленного производства.

С другой стороны, окисление альдегидов в соответствующие карбоновые кислоты обычно осуществляют с использованием KMnO_4 в кислых или основных средах, или с использованием $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ в кислотной среде, или с хромовой кислотой. Эти реагенты включают тяжелые металлы, являются опасными, и методики их применения приводят к генерации металлсодержащих отходов, которые требуют специальных условий работы из-за их токсичности.

Поэтому есть потребность в разработке эффективного и надежного альтернативного простого способа, который будет экономически эффективным и может применяться в промышленном масштабе. Этот способ должен обеспечивать простую обработку реакционной смеси, очистку и выделение целевого продукта без указанных выше недостатков.

Цель изобретения

Целью настоящего изобретения является разработка способа получения опикапона, позволяющего преодолеть недостатки, описанные в предшествующем уровне техники.

Другой целью настоящего изобретения является получение интермедиатов для получения опикапона и способа их получения.

Другой целью настоящего изобретения является разработка способа получения соединения, имеющего формулу (IV).

Другой целью настоящего изобретения является разработка способа получения соединения, имеющего формулу (III).

Другой целью настоящего изобретения является разработка способа очистки соединения, имеющего формулу (VII) или (VIIa), с применением кислоты Бренстеда.

Другой целью настоящего изобретения является разработка способа очистки опикапона в присутствии органического растворителя.

Краткое описание изобретения

Целью настоящего изобретения является способ получения опикапона – соединения, имеющего формулу (I) – включающий следующие стадии:

а) реакция соединения, имеющего формулу (II), с оксоном, с получением соединения, имеющего формулу (III);

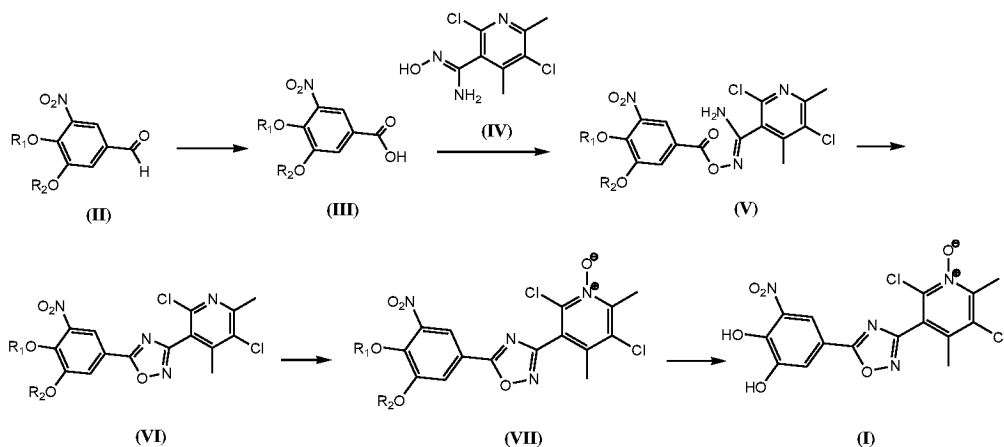
б) реакция соединения, имеющего формулу (III), с соединением, имеющим формулу (IV), с получением соединения, имеющего формулу (V);

с) циклизация соединения, имеющего формулу (V), с получением соединения, имеющего формулу (VI);

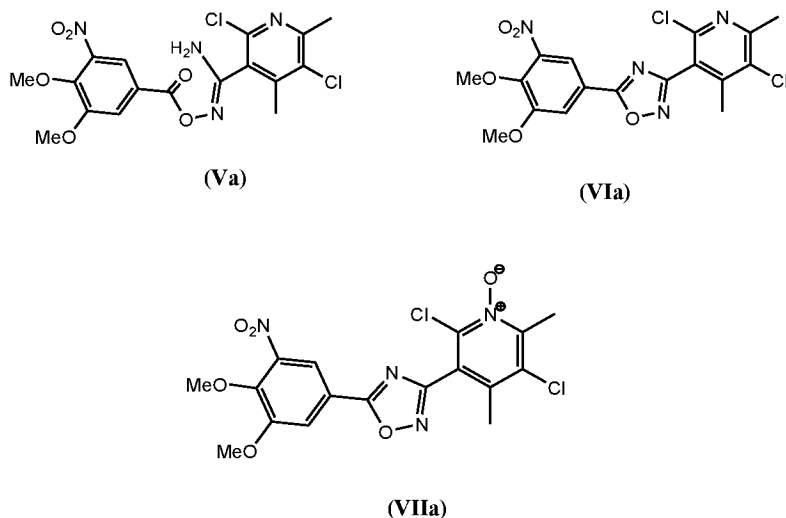
д) окисление соединения, имеющего формулу (VI), окислителем с получением соединения, имеющего формулу (VII); и

е) снятие гидроксил-защитной группы в соединении, имеющем формулу (VII), с получением опикапона – соединения, имеющего формулу (I);

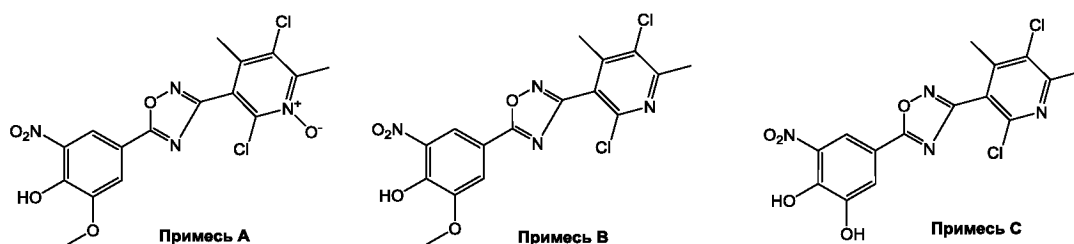
где R₁ и R₂ независимо друг от друга представляют собой атом водорода или подходящие защитные группы для ароматических гидроксильных групп.



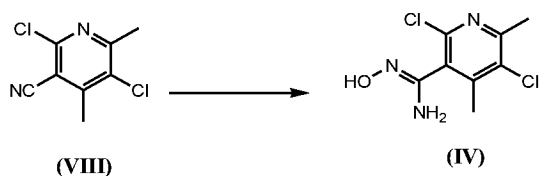
В настоящем изобретении описаны также интермедиаты, имеющие формулу (Va), (VIa) и (VIIa), для получения опиКапона, имеющего формулу (I).



Другой целью настоящего изобретения является контроль образования примесей, таких как примесь А, примесь В и примесь С, при получении опиКапона.

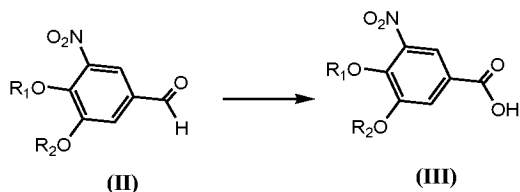


Другой целью настоящего изобретения является разработка способа получения соединения, имеющего формулу (IV), включающего реакцию соединения, имеющего формулу (VIII), с гидросиламином или его солью в присутствии основания.



Другой целью настоящего изобретения является разработка способа получения соединения, имеющего формулу (III), путем окисления соединения, имеющего формулу

(II), с использованием оксона.



где R₁ и R₂ имеют указанные выше значения.

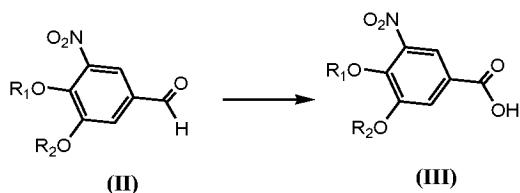
Другой целью настоящего изобретения является разработка способа очистки соединения, имеющего формулу (VII) или (VIIa), с применением кислоты Бренстеда в присутствии органического растворителя.

Другой целью настоящего изобретения является разработка способа очистки опикапона в присутствии органического растворителя.

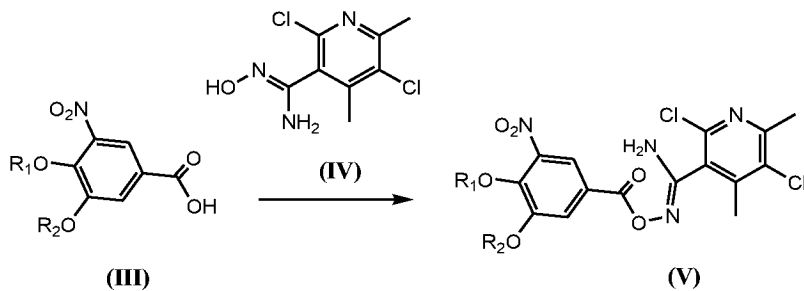
Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении описан способ получения опикапона – соединения, имеющего формулу (I) – включающий следующие стадии:

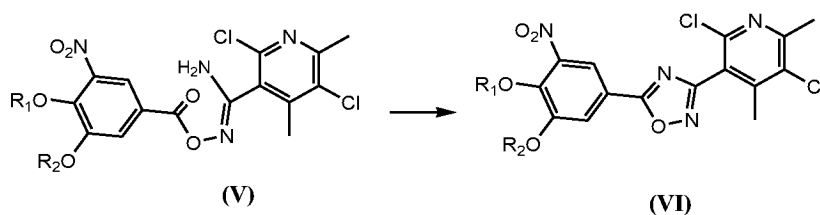
а) реакция соединения, имеющего формулу (II), с оксоном, с получением соединения, имеющего формулу (III);



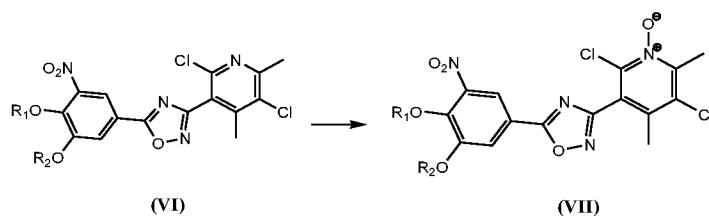
б) реакция соединения, имеющего формулу (III), с соединением, имеющим формулу (IV), с получением соединения, имеющего формулу (V);



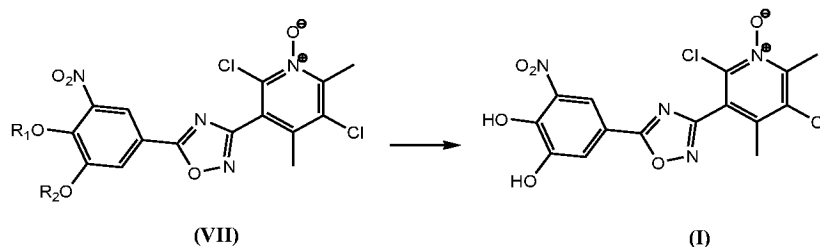
с) циклизация соединения, имеющего формулу (V), в присутствии основания с получением соединения, имеющего формулу (VI);



д) окисление соединения, имеющего формулу (VI), окислителем с получением соединения, имеющего формулу (VII); и

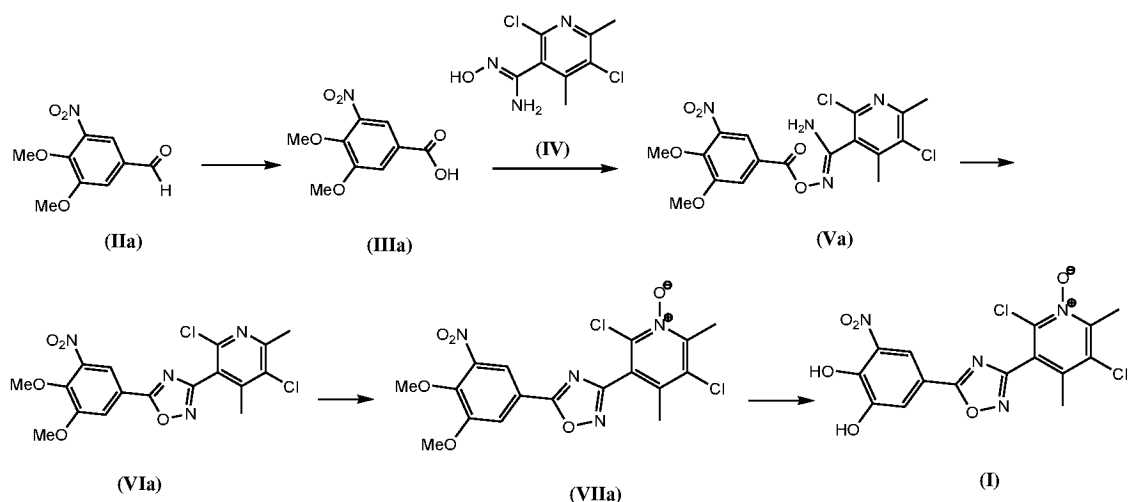


е) снятие гидроксил-защитной группы в соединении, имеющем формулу (VII), с получением опикапона, имеющего формулу (I);



где R_1 и R_2 независимо друг от друга представляют собой атом водорода или подходящие защитные группы для ароматических гидроксильных групп.

Ниже приведены схемы реакций:



Подходящие защитные группы для ароматических гидроксильных групп хорошо известны в данной области. Примеры подходящих защитных групп для ароматических гидроксильных групп включают (но не ограничиваются только ими) метил, этил, изопропил, бутил, бензил, 4-метоксибензил, метоксиметил, бензилоксиметил, метоксиэтоксиметил, тетрагидропиранил, фенацил, аллил, триметилсилил, трет-бутилдиметилсилил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, сложные эфиры, сульфонатные, карбаматные, фосфинатные, ацетальные, кетальные производные и т.п.

Стадия (а):

Окисление соединения, имеющего формулу (II) или (IIa), оксоном проводят в присутствии растворителя, выбранного из группы, состоящей из N,N-диметилформамида (ДМФА), ацетона, ацетонитрила, N-метилпирролидона (NMP), гексаметилфосфорамид (НМРА), пирролидинона, тетрагидрофурана, воды, этилацетата, 1,4-диоксана,

ацетонитрила, пропионитрила, ацетона, этилметилкетона, формамида, хлорированных углеводородов, таких как дихлорметан, этилендихлорид, хлороформ, диметилацетамида, пропионамида, нитрометана, 1,2-диметоксиэтана, 2-метоксиэтанола, 2-этоксиэтанола, алифатических и алициклических углеводородов, таких как гексан, гептан, пентан, циклогексан, метилциклогексан, алифатических сложных эфиров и их смесей. Более предпочтительно применение ДМФА.

Реакцию проводят в течение примерно 1 - 10 часов при температуре от 0° до 50°C. Полученный продукт выделяют добавлением избытка воды с последующим фильтрованием и используют в следующей стадии после очистки или без очистки.

Очистку сырой кислоты проводят путем суспендирования в воде для удаления избытка пероксидов, с последующим фильтрованием и сушкой.

Описанная выше реакция окисления удобна, проходит с высоким выходом, реакционную смесь легко обрабатывать, требуется меньше времени для завершения реакции, поэтому она дает мягкую альтернативу для проведения окисления по сравнению с применением CrO_3 , концентрированной H_2SO_4 , перманганата калия.

Оксон, коммерчески доступный от Aldrich Chemical Company, представляет собой 2:1:1 (по молям) смесь KHSO_5 , KHSO_4 и K_2SO_4 и легко растворяется в воде. Принимая во внимание растворимость оксона в воде и его безопасность для окружающей среды, мы недавно использовали этот реагент в комбинации с другим окислителем для окисления спиртов до карбоновых кислот.

Стадия (b):

Конденсацию соединения, имеющего формулу (III) или (IIIa), с соединением, имеющим формулу (IV), проводят в присутствии конденсирующего агента и подходящего растворителя при температуре от 0°C до 30°C, в зависимости от температуры кипения применяющейся системы растворителей. Температурой проведения реакции предпочтительно является комнатная температура. Время реакции находится в диапазоне от 30 минут до 24 часов.

Конденсирующие агенты, применяющиеся в данной реакции, выбраны из группы, состоящей из N,N'-карбонилдиимидазола, тионилхлорида, сульфонилхлорида, N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 1-гидроксibenзотриазола и N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида, фосгена, PCl_3 , POCl_3 , PCl_5 , ангидридов, трихлортриазина, хлордиметокситриазина и т.п.

Конденсацию на стадии (b) проводят в органическом растворителе, выбранном из диметилформамида, диметилсульфоксида, диметилацетамида и N-метилпирролидинона, ацетонитрила, тетрагидрофурана, этилацетата, 1,4-диоксана, ацетонитрила,

пропионитрила, ацетона, этилметилкетона, формамида, хлорированных углеводородов, таких как дихлорметан, этилендихлорид, хлороформ, диметилсульфоксида, сульфолана, ацетамида, пропионамида, нитрометана, анизола, алифатических и алициклических углеводородов, таких как гексан, гептан, пентан, циклогексан, метилциклогексан, алифатических сложных эфиров и ароматических углеводородов, таких как толуол, смеси ксилолов, и их смеси.

Соединение, имеющее формулу (V) или (Va), выделяют путем добавления избытка воды, с последующим фильтрованием и сушкой.

Стадия (с):

Циклизацию соединения, имеющего формулу (V) или (Va), проводят при комнатной температуре в присутствии основания и органического растворителя, с получением соединения, имеющего формулу (VI) или (VIa). Время реакции находится в диапазоне от 30 минут до 24 часов.

Циклизацию проводят в присутствии органического растворителя, выбранного из метанола, этанола, пропанола, изопропанола, н-бутанола, трет-бутанола, тетрагидрофурана, воды, 1,4-диоксана, ацетонитрила, пропионитрила, ацетона, этилметилкетона, формамида, N,N-диметилформамида, хлорированных углеводородов, таких как дихлорметан (ДХМ), этилендихлорид, хлороформ, диметилсульфоксида, сульфолана, ацетамида, пропионамида, нитрометана, 1,2-диметоксиэтана, 2-метоксиэтанола, 2-этоксиэтанола, анизола, алифатических и алициклических углеводородов, таких как гексан, гептан, пентан, циклогексан, метилциклогексан, алифатических сложных эфиров, ароматических углеводородов, таких как толуол, смеси ксилолов, и/или их смеси.

Основания, применяемые в реакции циклизации, представляют собой органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, DMAP и/или их водные растворы и смеси, и неорганические основания, такие как гидроксид натрия (NaOH), гидроксид калия (KOH), карбонат калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, гидрид натрия и/или их водные растворы и смеси; другие основания, такие как трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия и/или их водные растворы и смеси.

Другой целью настоящего изобретения является разработка способа получения соединения, имеющего формулу (VI) или (VIa), в одном реакционном сосуде посредством реакции конденсации и циклизации, которые проводят в одном реакторе. В этом способе конденсацию соединения, имеющего формулу (III) или (IIIa), с соединением, имеющим формулу (IV), проводят в присутствии конденсирующего агента, описанного выше на стадии (b), за которой следует циклизация соединения, имеющего формулу (V) или (Va), в

присутствии описанного выше основания. В этом способе осуществления синтеза в одном реакционном сосуде, конденсацию и циклизацию проводят последовательно в одном и том же реакторе без выделения соединения, имеющего формулу (V) или (Va).

Другой целью настоящего изобретения является применение защиты алкильными группами обеих фенольных гидроксигрупп в соединении, имеющем формулу (IIIa). Защита алкильными группами обеих фенольных гидроксигрупп в соединении, имеющем формулу (IIIa), обеспечивает преимущество, потому что можно удалить все кислотные примеси, присутствующие в соединении, имеющем формулу (VIa) или (VIIa), простой промывкой основным водным раствором во время обработки реакционной смеси.

Стадия циклизации по настоящему изобретению с получением 1,2,4-оксадиазольного производного проходит в простых условиях, таких как комнатная температура и применение дешевого неорганического основания, такого как КОН или NaOH, что делает данный способ простым и экономически выгодным.

Стадия (d):

Реакцию окисления соединения, имеющего формулу (VI) или (VIa), проводят с окислителем. N-оксидную группу можно ввести в соединение, имеющее формулу (VI) или (VIa), с помощью такого окислителя, как пероксид водорода, MnO_2 , перуксусная кислота, трифторперуксусная кислота, т-бутилгидропероксид, м-хлорпероксибензойная кислота, надсерные кислоты, оксон®, комплекс мочевины с пероксидом водорода и ангидрид трифторуксусной кислоты, хлорхромат пиридиния и перманганатные ионы. Предпочтительно, окисление проводят комплексом мочевины с пероксидом водорода в присутствии ангидрида органической кислоты, такого как ангидрид трифторуксусной кислоты.

Растворитель, применяющийся на стадии окисления (d), выбран из галогенированных растворителей, таких как дихлорметан, хлороформ, хлорбензол и тетрахлорид углерода, ароматических растворителей, таких как бензол и толуол, алканов, таких как циклогексан и гексан, и простых эфиров, таких как ТГФ, 1,4-диоксан, диизопропилэтиловый эфир, цикlopентилметилловый эфир и трет-бутилметилловый эфир, и их смеси, и других растворителей, таких как муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, ДМФА, N,N-диметилацетамид (DMA), и их смеси.

Реакцию окисления на стадии (d) проводят при температуре в диапазоне 5°C-100°C, при этом реакция и обработка реакционной смеси занимает примерно от 1 до 24 часов.

Полученное N-оксидное производное, имеющее формулу (VII) или (VIIa), очищают с применением органического растворителя, выбранного из ацетона, толуола, этилацетата,

дихлорметана, хлороформа, тетрахлорида углерода, метанола, этанола, изопропилового спирта, н-пропанола, н-бутанола, ДМФА, диметилсульфоксида (ДМСО), ДМА, NMP, кислоты Бренстеда, такой как HCl, H₂SO₄, HBr, уксусная кислота, муравьиная кислота, трифторуксусная кислота и/или их смеси. Более предпочтительно, N-оксидное производное очищают с применением концентрированной хлористоводородной кислоты и этилацетата.

N-оксидное производное обрабатывают концентрированной хлористоводородной кислотой в этилацетате при 25-80°C, затем охлаждают до комнатной температуры и фильтруют, получая соединение, имеющее формулу (VII) или (VIIa).

Методика, описанная в US 9,126,988, не предусматривает какого-либо протокола гашения остаточных пероксидов на стадии получения N-оксида, что является серьезным ограничением, поскольку пероксиды могут взрываться в сухом состоянии. Другой целью настоящего изобретения является применение защиты алкильными группами обеих фенольных гидроксигрупп в соединении, имеющем формулу (VIIa), которая предпочтительна для использования реагентов для гашения пероксидов, по своей природе являющихся основными.

Стадия (e):

Снятие защиты с обеих фенольных гидроксигрупп в соединении, имеющем формулу (VII) или (VIIa), проводят в подходящих физиологических условиях в органическом растворителе.

Снятие защиты проводят в присутствии кислоты Льюиса, кислоты Бренстеда, такой как HCl, H₂SO₄, HBr, уксусная кислота, муравьиная кислота, трифторуксусная кислота, Pd/C, AlCl₃.

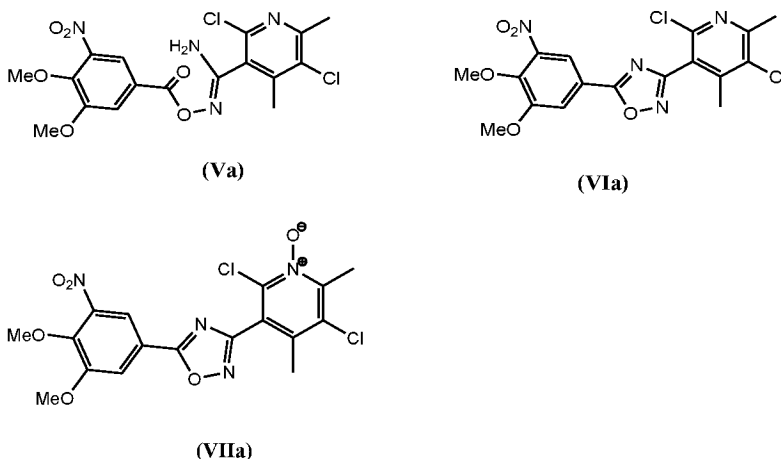
В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, снятие защиты с обеих фенольных гидроксигрупп в соединении, имеющем формулу (VII) или (VIIa), проводят в присутствии хлорида алюминия (AlCl₃) в органическом растворителе, таком как N,N-диметилформамид, при температуре в диапазоне 5-120°C. В настоящем изобретении разработан экономически эффективный способ, не требующий применения пиридина, вызывающего сложности при обработке реакционной смеси.

Органический растворитель выбран из толуола, этилацетата, ксилола, ДМФА, ДМСО, ДХМ, NMP и/или их смесей.

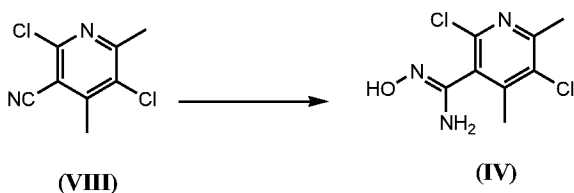
Опикапон, имеющий формулу (I), дополнительно очищают с применением органического растворителя, выбранного из метанола, этанола, изопропилового спирта, ДМФА, ДМСО, ДМА, NMP, уксусной кислоты и/или их смесей.

ВЭЖХ-анализ опикапона показал отсутствие примеси А, примеси В и примеси С.

Другой целью настоящего изобретения является получение промежуточных соединений, имеющих формулу (VIa), (VIIa) и (VIIIa), и разработка способа их получения.



Другой целью настоящего изобретения является разработка способа получения соединения, имеющего формулу (IV), включающего реакцию соединения, имеющего формулу (VIII), с гидроксиламином или его солью в присутствии основания.



Реакцию соединения, имеющего формулу (VIII), проводили с применением гидроксиламина в присутствии каталитического или стехиометрического количества органического основания, такого как пиридин, триэтиламин, N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин, диизопропилэтиламин, 4-диметиламинопиридин, N-метилморфолин, пиазин или его производные (2-метилпиазин, 2,5-диметилпиазин) и/или его водного раствора.

Реакцию соединения, имеющего формулу (VIII), проводили с применением соли гидроксиламина в присутствии неорганических оснований, таких как LiOH, KOH, NaOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, Li₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, и каталитического количества органического основания, такого как пиридин, триэтиламин, N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин, диизопропилэтиламин, 4-диметиламинопиридин, N-метилморфолин, пиазин или его производные, и/или его водного раствора.

Растворитель, применяющийся в указанной выше реакции, выбран из метанола, этанола, изопропанола, н-пропанола, н-бутанола, трет-бутанола, ДМФА, ДМСО, NMP, ацетонитрила, тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, воды и/или их смеси.

Реакцию проводят при температуре в диапазоне 25°-90°C. Время реакции находится в диапазоне 5-10 часов.

Пример соли гидроксилamina выбран из гидрохлоридной, гидробромидной и сульфатной соли.

В настоящем изобретении применяются коммерческие дешевые соли гидроксилamina для получения соединения, имеющего формулу (IV), чтобы сделать данный способ экономически выгодным.

Другой целью настоящего изобретения является разработка способа получения соединения, имеющего формулу (III), описанного выше на стадии (a).

Очистку опиаксона проводят в присутствии органического растворителя, выбранного из метанола, этанола, изопропилового спирта, дихлорметана, тетрагидрофурана, толуола, N,N-диметилформамида, диметилсульфоксида, N,N-диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона, уксусной кислоты, этилацетата, ацетона и их смеси. Более предпочтительно, опиаксон, имеющий формулу (I), очищают с использованием смеси N,N-диметилформамида и метанола, получая соединение, имеющее формулу (I).

Примеры

Приведенные ниже примеры представлены исключительно в качестве иллюстрации и никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения или Формулу изобретения.

Пример 1. Получение 3, 4-диметокси-5-нитробензойной кислоты (IIIa)

В охлажденный раствор 3,4-диметокси-5-нитробензальдегида (100 г, 0.474 моль) в ДМФА (500 мл) порциями добавляли оксон (294.1 г, 0.478 моль) при 5-10°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при той же температуре, оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2-3 часов. После окончания реакции смесь разбавляли добавлением 1500 мл воды и фильтровали. Твердый осадок промывали водой до полного удаления всех пероксидов и сушили при 50°C в вакууме, получая 3,4-диметокси-5-нитробензойную кислоту, имеющую формулу (IIIa) (102 г, 95%).

Пример 2. Получение 2, 5-дихлор-N'-{[(3,4-диметокси-5-нитрофенил)карбонил]окси}-4,6-диметилпиридин-3-карбоксимидамида (Va)

В раствор 3,4-диметокси-5-нитробензойной кислоты, имеющей формулу (IIIa) (5 г, 0.022 моль), в 60 мл ацетонитрила порциями добавляли N,N'-карбонилдимидазол (4.28 г, 0.026 моль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1.5 часа. Затем добавляли 2,5-дихлор-N'-гидрокси-4,6-диметилникотинамид, имеющий формулу (IV) (5.4 г, 0.023 моль), и продолжали перемешивание 3 часа. После окончания реакции смесь разбавляли добавлением 240 мл воды и 300 мл дихлорметана. Органический слой отделяли и промывали водой (200 мл x 3), упаривали при пониженном давлении, получая

2,5-дихлор-N' {[(3,4-диметокси-5-нитрофенил)карбонил]окси }-4,6-диметилпиридин-3-карбоксимидаид, имеющий формулу (Va) (8.67 г, 88.9%).

Пример 3. Получение 2,5-дихлор-3-[5-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4,6-диметилпиридина (VIa)

В раствор 2,5-дихлор-N' {[(3,4-диметокси-5-нитрофенил)карбонил]окси }-4,6-диметилпиридин-3-карбоксимидаида, имеющего формулу (Va) (0.5 г, 0.0011 моль), в 10 мл дихлорметана добавляли изопропиловый спирт (1 мл), затем КОН (0.075 г, 0.0011 моль), растворенный в 0.1 мл воды. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляли добавлением 30 мл дихлорметана и промывали водой (10 мл x 2). Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая 2,5-дихлор-3-[5-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4,6-диметилпиридин, имеющий формулу (VIa) (0.4 г, 83%).

Пример 4. Получение 2,5-дихлор-3-[5-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4,6-диметилпиридина (VIa) (Методика циклизации в одном реакционном сосуде)

В перемешиваемый раствор 3,4-диметокси-5-нитробензойной кислоты, имеющей формулу (IIIa) (100 г, 0.44 моль), в 1000 мл дихлорметана порциями добавляли N,N'-карбонилдимидазол (86 г, 0.53 моль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1.5 часа. Затем добавляли 2,5-дихлор-N'-гидрокси-4,6-диметилникотинамид, имеющий формулу (IV) (108 г, 0.46 моль), и продолжали перемешивание еще 3 часа. Затем в реакционную смесь добавляли изопропиловый спирт (200 мл) и КОН (30 г, 0.53 моль), растворенный в 30 мл воды. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре, органический слой промывали водой (1000 мл x 2). Растворитель отгоняли при атмосферном давлении, добавляли 1000 мл изопропилового спирта, и полученную суспензию перемешивали при 55-60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 часов и фильтровали. Полученный твердый продукт промывали изопропиловым спиртом (100 мл x 2) и сушили при 50-60°C в вакууме, получая 2,5-дихлор-3-[5-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4,6-диметилпиридин, имеющий формулу (VIa) (160 г, 85%).

Пример 5. Получение 2,5-дихлор-3-[5-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4,6-диметилпиридина (VIa) (методика циклизации с применением тионилхлорида)

В перемешиваемый раствор 3,4-диметокси-5-нитробензойной кислоты, имеющей формулу (IIIa) (100 г, 0.44 моль), в 500 мл дихлорметана добавляли 0.4 мл N,N-

диметилформамида, затем тионилхлорид (82 г, 0.69 моль) по каплям при комнатной температуре, и реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 4 часов. После окончания реакции дихлорметан и избыток тионилхлорида отгоняли при пониженном давлении при 40°C. Остаток от упаривания растворяли в 500 мл дихлорметана и добавляли в охлажденную смесь 2,5-дихлор-N'-гидрокси-4,6-диметилникотинамида, имеющего формулу (IV) (103 г, 0.44 моль), и триэтиламина (73 мл, 0.53 моль) в 500 мл дихлорметана при 5°C. По окончании добавления реакционную смесь нагревали до 25-30°C и перемешивали в течение 2 часов. Затем добавляли изопропиловый спирт (200 мл), после него добавляли КОН (62 г, 1.1 моль), растворенный в 62 мл воды, и продолжали перемешивание 2 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали 1000 мл воды, 1 н. водным раствором HCl (500 мл x 2) и затем 500 мл 5%-ного водного раствора бикарбоната натрия. Растворитель упаривали при атмосферном давлении при 40°C. В остаток от упаривания добавляли 1200 мл метанола, и полученную суспензию перемешивали при 55-60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, выдерживали 2 часа и фильтровали. Твердый продукт промывали метанолом (100 мл x 2) и сушили при 50°C в вакууме, получая 2,5-дихлор-3-[5-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4,6-диметилпиридин, имеющий формулу (VIa) (165 г, 88%).

Пример 6. Получение 2,5-дихлор-3-[5-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4,6-диметилпиридин-1-оксида (VIIa)

В охлажденный раствор 2,5-дихлор-3-[5-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4,6-диметилпиридина, имеющего формулу (VIa) (25 г, 0.0588 моль), в 300 мл дихлорметана порциями добавляли комплекс мочевины с пероксидом водорода (18.26 г, 0.194 моль), затем ангидрид трифторуксусной кислоты (37 г, 0.176 моль), поддерживая температуру ниже 10°C. После перемешивания при 5-10°C в течение 1 часа, реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 часов. Реакционную смесь промывали водой (300 мл x 2), 300 мл 5%-ного водного раствора сульфита натрия, чтобы удалить остаточные количества пероксидов, и наконец 300 мл воды. Дихлорметановый слой упаривали при атмосферном давлении. Полученный твердый остаток суспендировали в 250 мл этилацетата и добавляли 12.5 мл концентрированной HCl при комнатной температуре. Затем суспензию перемешивали при 65-70°C в течение 1 часа и охлаждали до комнатной температуры. После перемешивания в течение 2 часов, смесь фильтровали, и отделенный твердый осадок промывали этилацетатом (50 мл x 2), затем водой (50 мл x 3) и сушили при 50°C в вакууме, получая (5-(3,4-бис(метокси)-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,5-дихлор-4,6-

диметилпиридин 1-оксид, имеющий формулу (VIIa) (18 г, 69%).

Пример 7. Получение 5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметил-1-оксидо-3-пиридинил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-нитро-1,2-бензолдиола (опикапон, I)

В охлажденный раствор 2,5-дихлор-3-[5-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4,6-диметилпиридин-1-оксида, имеющего формулу (VIIa) (25 г, 0.056 моль), в 200 мл N,N-диметилформамида порциями добавляли AlCl_3 (11.34 г, 0.085 моль) при 5-10°C. Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 6 часов. После окончания реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали на холодную смесь конц. HCl (200 мл) и воды (400 мл). Реакционную смесь фильтровали, осадок промывали водой (100 мл x 3) и затем метанолом (50 мл x 2), затем сушили при 50°C в вакууме, получая 5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметил-1-оксидо-3-пиридинил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-нитро-1,2-бензолдиол, имеющий формулу (I) (22 г, 94%).

Пример 8. Получение 2,5-дихлор-N'-гидрокси-4, 6-диметилникотинамида, имеющего формулу (IV)

В суспензию 2,5-дихлор-4,6-диметилникотинитрила, имеющего формулу (VIII) (100 г, 0.497 моль), в 1,4-диоксане (400 мл) и воде (900 мл) добавляли 50%-ный водный раствор гидроксиламина (130 г) и N-метилморфолина (50.2 г, 0.497 моль) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем перемешивали при 70-80°C в течение 10 часов. После окончания реакции в смесь добавляли воду (1100 мл) при 70-80°C и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 2 часов, реакционную смесь фильтровали, твердый осадок промывали водой (200 мл x 3) и сушили при 50°C в вакууме, получая 2,5-дихлор-N'-гидрокси-4,6-диметилникотинамид, имеющий формулу (IV) (68 г, 58%).

Пример 9. Получение 2,5-дихлор-N'-гидрокси-4, 6-диметилникотинамида, имеющего формулу (IV)

В суспензию 2,5-дихлор-4,6-диметилникотинитрила, имеющего формулу (VIII) (100 г, 0.497 моль), в метаноле (600 мл) и воде (800 мл) добавляли 50%-ный водный раствор гидроксиламина (130 г) и 2-метилпиразина (7.02 г, 0.0746 моль) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем перемешивали при 70-80°C в течение 6-8 часов. После окончания реакции в смесь добавляли воду (800 мл) при 70-80°C и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 2 часов, реакционную смесь фильтровали, твердый осадок промывали водой (200 мл x 3) и сушили при 50°C в вакууме, получая 2,5-дихлор-N'-гидрокси-4,6-диметилникотинамид, имеющий формулу (IV) (82 г, 70%).

Пример 10. Получение 2,5-дихлор-N'-гидрокси-4,6-диметилникотинамида, имеющего формулу (IV)

В раствор гидрохлорида гидроксиламина (86.4 г, 1.243 моль) в 400 мл воды добавляли LiOH·H₂O (52.7 г, 1.25 моль) при комнатной температуре и нагревали при 50°C в течение 30 минут. В реакционную смесь добавляли 300 мл метанола, 2-метилпиразин (3.51 г, 0.037 моль) и 2,5-дихлор-4,6-диметилникотинитрил, имеющий формулу (VIII) (50 г, 0.248 моль), при 50°C. Реакционную смесь затем перемешивали при 70-80°C в течение 6 часов. После окончания реакции в смесь добавляли воду (500 мл) при 70-80°C и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 2 часов, реакционную смесь фильтровали, твердый осадок промывали водой (100 мл x 3) и сушили при 50°C в вакууме, получая 2,5-дихлор-N'-гидрокси-4,6-диметилникотинамид, имеющий формулу (IV) (37.6 г, 64%).

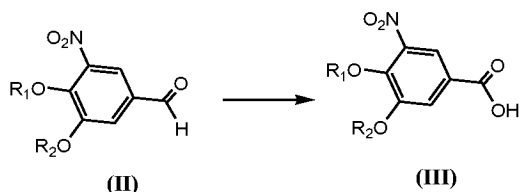
Пример 11. Очистка 5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметил-1-оксидо-3-пиридинил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-нитро-1,2-бензолдиола (опикапон, I)

Сырой 5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметил-1-оксидо-3-пиридинил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-нитро-1,2-бензолдиол, имеющий формулу (I) (25.0 г), суспендировали в 250 мл N,N-диметилформамида, и реакционную смесь нагревали при 60-65°C, получая прозрачный раствор. Затем добавляли 500 мл метанола, и смесь охлаждали до комнатной температуры. После перемешивания в течение 2-3 часов, реакционную смесь фильтровали, и твердый продукт промывали метанолом и сушили при 50°C в вакууме, получая 5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметил-1-оксидо-3-пиридинил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-нитро-1,2-бензолдиол, имеющий формулу (I) (22.0 г, 88%).

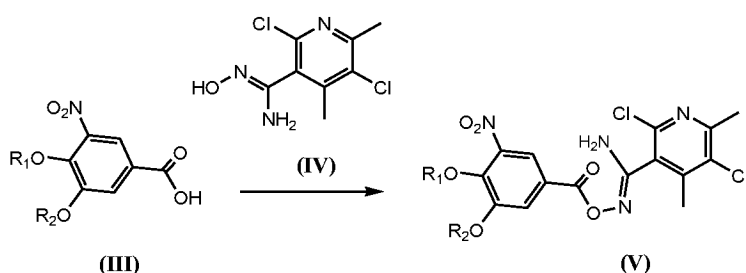
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения опикапона, имеющего формулу (I), включающий следующие стадии:

a) реакция соединения, имеющего формулу (II), с оксоном с получением соединения, имеющего формулу (III);

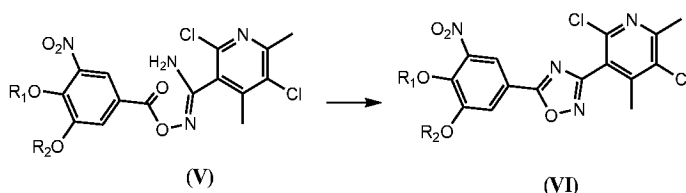


b) реакция соединения, имеющего формулу (III), с соединением, имеющим формулу (IV), с получением соединения, имеющего формулу (V);

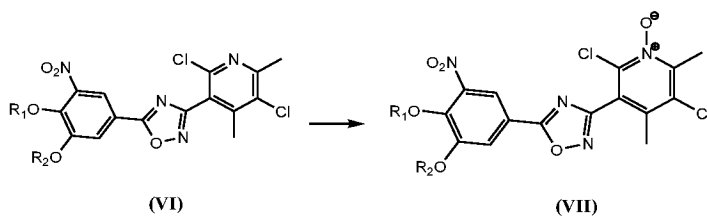


c) необязательно выделение соединения, имеющего формулу (V);

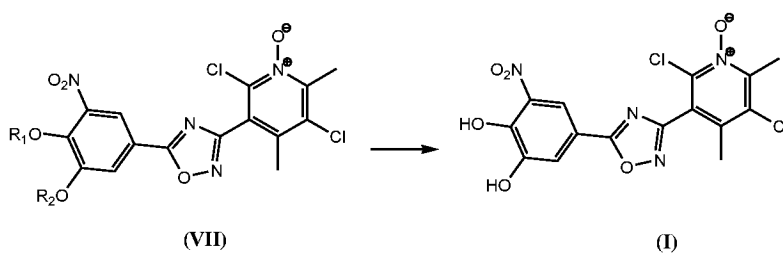
d) циклизация соединения, имеющего формулу (V), в присутствии основания при комнатной температуре с получением соединения, имеющего формулу (VI);



e) окисление соединения, имеющего формулу (VI), окислителем с получением соединения, имеющего формулу (VII);



f) снятие гидроксил-защитной группы в соединении, имеющем формулу (VII), с получением опикапона, имеющего формулу (I);



где R_1 и R_2 независимо друг от друга представляют собой атом водорода или подходящие защитные группы для ароматических гидроксильных групп.

2. Способ по п. 1, где подходящие защитные группы для ароматических гидроксильных групп выбраны из метила, этила, изопропила, бутила, бензила, 4-метоксибензила, метоксиметила, бензилоксиметила, метоксиэтоксиметила, тетрагидропиридила, фенацила, аллила, триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила, бензилоксикарбонила, трет-бутоксикарбонила, сложноэфирных, сульфонатных, карбаматных, фосфинатных, ацетальных, кетальных производных.

3. Способ по п. 1 где стадию (а) проводят в растворителе, выбранном из N,N-диметилформамида (ДМФА), ацетона, ацетонитрила, N-метилпирролидона (NMP), гексаметилфосфорамида (НМРА), пирролидинона, тетрагидрофурана, воды, этилацетата, 1,4-диоксана, ацетонитрила, пропионитрила, ацетона, этилметилкетона, формамида, дихлорметана, этилендихлорида, хлороформа, диметилацетамида, пропионамида, нитрометана, 1,2-диметоксиэтана, 2-метоксиэтанола, 2-этоксиэтанола, алифатических углеводородов, таких как гексан, гептан, пентан, циклогексана, метилциклогексана, алифатических сложных эфиров и их смесей.

4. Способ по п. 1 где стадию (b) проводят в присутствии конденсирующего агента, выбранного из группы, состоящей из N,N'-карбонилдиимидазола, тионилхлорида, сульфонилхлорида, N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 1-гидоксибензотриазола и N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида, фосгена, PCl_3 , $POCl_3$, PCl_5 , ангидридов, трихлортриазина и хлордиметокситриазина.

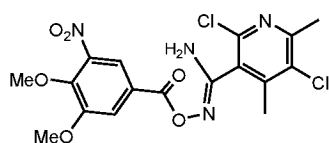
5. Способ по п. 1 (d), где основание выбрано из группы, состоящей из триэтиламина, диизопропилэтиламина, DMAP, гидроксида натрия (NaOH), гидроксида калия (KOH), карбоната калия, карбоната натрия, бикарбоната натрия, бикарбоната калия, гидрида натрия, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия и/или их водных растворов или смесей.

6. Способ по п. 1 (e), где окислитель выбран из группы, состоящей из пероксида, MnO_2 , перуксусной кислоты, трифторперуксусной кислоты, т-бутилгидропероксида, м-хлорпероксибензойной кислоты, надсерных кислот, оксона®, комплекса мочевины с пероксидом водорода и ангидрида трифторуксусной кислоты, хлорхромата пиридиния и

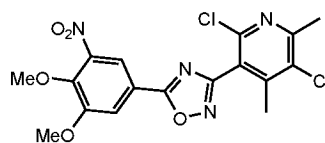
перманганатных ионов.

7. Способ по п. 1 (f), где снятие защиты проводят в присутствии хлорида алюминия (AlCl_3) в органическом растворителе.

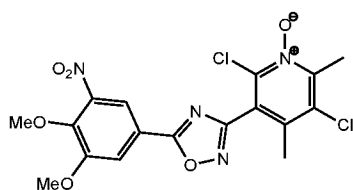
8. Соединение, имеющее формулу (Va), (VIa) и (VIIa), применимое для получения опикапона, имеющего формулу (I).



(Va)



(VIa)



(VIIa)

9. Способ по п. 1, дополнительно включающий стадию очистки опикапона, имеющего формулу (I), с применением органического растворителя, выбранного из метанола, этанола, изопропилового спирта, дихлорметана, тетрагидрофурана, толуола, N,N-диметилформамида, диметилсульфоксида, N,N-диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона, уксусной кислоты, этилацетата, ацетона и их смесей.

10. Способ получения соединения, имеющего формулу (IV), включающий следующие стадии:

а) реакция соединения, имеющего формулу (VIII), с гидроксиламином в присутствии каталитического количества пиразина или пиразинового производного;

или

б) реакция соединения, имеющего формулу (VIII), с гидроксиламином или его солью в присутствии основания и каталитического количества пиразина или пиразинового производного.