

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091442** (13) **A2**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.09.30

(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**

(62) **201892076; 2017.03.15**

(71) Заявитель:
ФМК КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

Свами Нараяна, Девараджан

Чокалингам, Датар Равиндра Виттхал

(IN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

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

202091442

A2

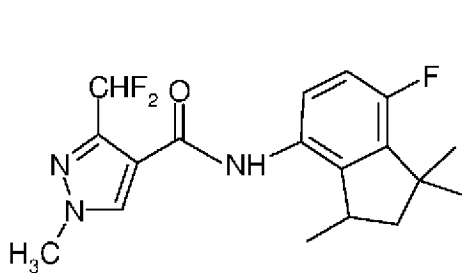
A2

202091442

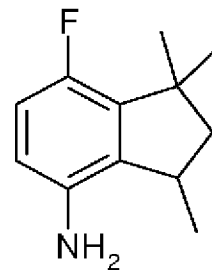
СПОСОБ ПРЕВРАЩЕНИЯ S-ЭНАНТИОМЕРА В ЕГО РАЦЕМИЧЕСКУЮ ФОРМУ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединению 7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амину ("соединение II"), промежуточному продукту, применимому для получения фунгицидного соединения 3-дифторметил-N-(7-фтор-1,1,3-триметил-4-инданил)-1-метил-4-пиразолкарбоксамид ("соединение I"). Точнее, настоящее изобретение относится к S-энантиомеру соединения II и его получению. Формулы соединения I и II являются следующими:



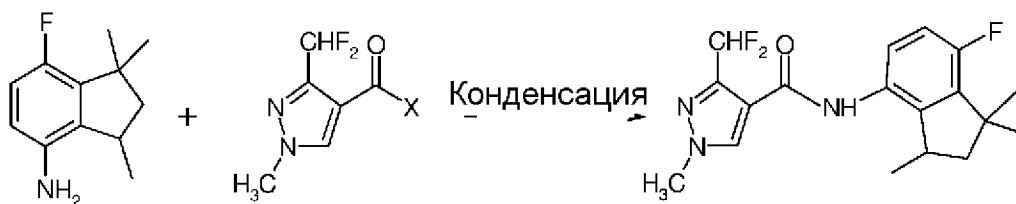
Соединение I



Соединение II

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Соединение I является недавно открытой фунгицидной молекулой. В заявке на патент WO2012084812, выданной Venturini, Isabella et al, впервые описано соединение I, как фунгицид для применения в сельском хозяйстве, и его синтез. Структурно соединение I является амидом и поэтому его легко получить по обычным методикам получения этих амидов. Например, соединение I можно получить путем конденсации соединения II и соответствующей пиразолкарбоновой кислоты или галогенангидрида пиразолкарбоновой кислоты, что дает соответствующий индановый фрагмент искомого соединения I. Путь синтеза имеет вид:



Соединение I является хиральной молекулой с хиральным центром на атоме углерода 3' инданового кольца, поэтому

соединение I обладает двумя энантиомерными формами, а именно, R- и S-энантиомерами. Дополнительные исследования показали, что R-энантиомер является активным компонентом, обладающим фунгицидной активностью, а S-энантиомер не обладает или обладает меньшей фунгицидной активностью.

Таким образом, желательно синтезировать с высоким выходом активный компонент, R-энантиомер, без образования нежелательного неактивного S-энантиомера. Одним используемым в настоящее время подходом для решения этой задачи является использование R-энантиомера соединения II вместо его рацемической формы в качестве исходного вещества для взаимодействия с соответствующим производным индана для селективного получения желательного R-энантиомера. При таком подходе R-энантиомер соединения II используют, а S-энантиомер неприменим и его удаляют в отходы.

Все еще существует необходимость подхода, в котором неактивный S-энантиомер можно было бы рециркулировать и активный R-энантиомер можно было бы синтезировать с высоким выходом.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение решает эту задачу. Так, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новому способу получения (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина с использованием в качестве исходного вещества (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина, или, другими словами, к способу превращения (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина в его рацемическую форму, а именно, в (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин.

Заявленный способ в основном включает стадии:

(a) ацилирование (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина с получением производного инданамиды;

(b) окисление указанного производного инданамиды с получением 3-гидроксипроизводного инданамиды;

(c) дегидратация указанного гидроксипроизводного инданамиды с получением производного инденамида;

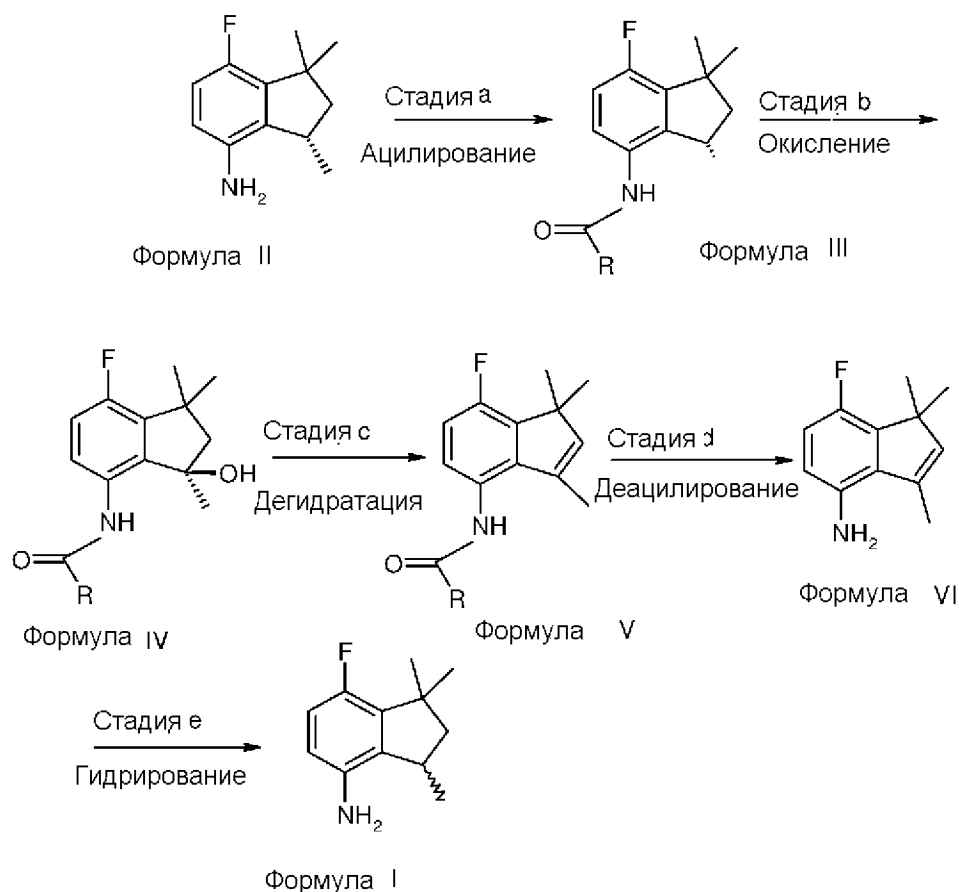
(d) деацилирование указанного производного инденамида с получением производного инденамина; и

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

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу, полностью такому, как указанный выше, с тем отличием, что стадию дегидратации (с) проводят до последующей стадии деацилирования (d), или эти две стадии проводят одновременно.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новому способу получения (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-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-амин, включающий следующие стадии:

(a) ацилирование (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина с получением производного инданамида;

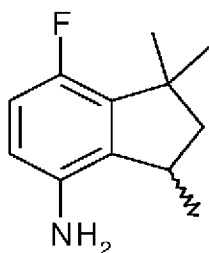
(b) окисление указанного производного инданамида с получением гидроксипроизводного инданамида;

(c) дегидратация указанного гидроксипроизводного инданамида с получением производного инденамида;

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

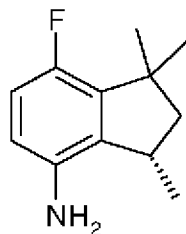
(e) гидрирование указанного производного инденамина с получением искомого (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина.

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



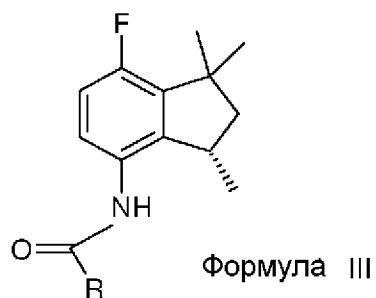
Формула I

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

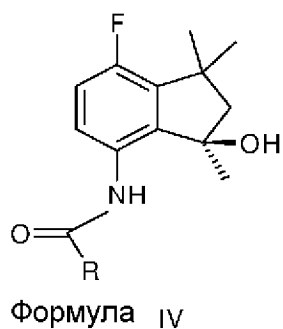


Формула II

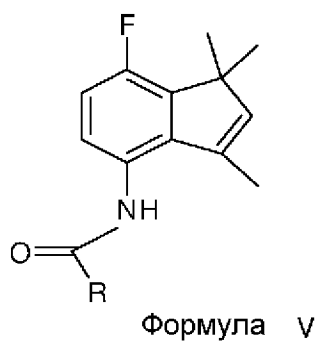
(b) окисление указанного производного инданамида с получением соответствующего гидроксипроизводного инданамида формулы (IV)



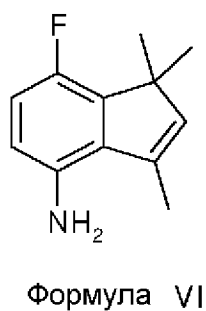
(с) дегидратация указанного гидроксипроизводного инденамида с получением соответствующего производного инденамида формулы (V);



(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 C_1-C_6 алкильной группы или C_6-C_{10} арильной группы, эти группы необязательно замещены одной или несколькими C_1-C_6 алкильными группами и/или атомами галогена;

- X обозначает уходящую группу, выбранную из: (i) гидроксигруппы; (ii) атома галогена; (iii) C_1-C_6 алкилсульфонилоксигруппы; (iv) C_6-C_{10} арилсульфонилоксигруппы, (v) группы R_aCOO , в которой R_a означает C_1-C_6 алкильную группу, группы (iii)-(v) необязательно замещены одним или большим количеством атомов галогенов.

Примерами C_1-C_6 алкильной группы являются метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил.

Примерами C_6-C_{10} арильной группы являются фенил, нафтил.

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

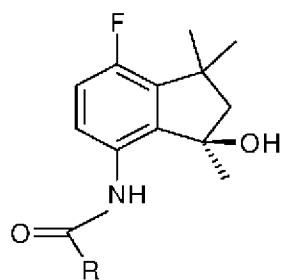
Способ, предлагаемый в настоящем изобретении, проводят в указанном выше порядке.

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

В одном варианте осуществления на стадии (a) 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 (a) взаимозаменяемым образом можно использовать многочисленные альтернативные ацилирующие реагенты. В другом варианте осуществления стадию (a) проводят при повышенной температуре, предпочтительно в диапазоне от примерно $80^\circ C$ до примерно $120^\circ C$, более предпочтительно в диапазоне от примерно $80^\circ C$ до примерно $100^\circ C$. В другом варианте осуществления стадия (a) включает добавление соединения формулы (II) к

свежеперегнанному уксусному ангидриду.

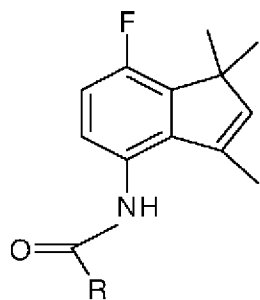
В одном варианте осуществления на стадии (b) настоящего изобретения окисление включает реакцию производного инданамида формулы (III) в присутствии окислительного реагента с получением соответствующего гидроксипроизводного инданамида формулы (IV). В другом варианте осуществления окислительный реагент 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

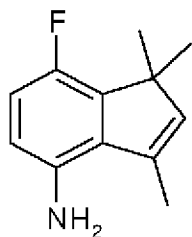
В одном варианте осуществления на стадии (c) настоящего изобретения дегидратация включает реакцию указанного гидроксипроизводного инданамида формулы (IV) в присутствии сильной кислоты с получением производного инденамида формулы (V). В другом варианте осуществления реакцию проводят в органическом растворителе, предпочтительно выбранном из гексана, гептанов, метиленхлорида, 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 (с) проводят без растворителя.



Формула V

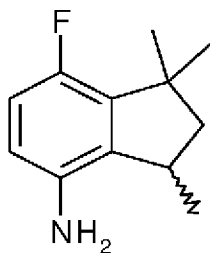
В одном варианте осуществления на стадии (d) способов, предлагаемых в настоящем изобретении, деацилирование включает взаимодействие указанного производного инденамида с сильной кислотой при повышенной температуре с получением соли присоединения производного инденамида; и затем указанный инденамин обрабатывают раствором основания с получением инденамина формулы (VI). В другом варианте осуществления для иллюстративного примера сильная кислота выбрана из HCl, HBr, H₂SO₄ или их смеси, и концентрированная HCl и H₂SO₄ 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, NaHCO₃, 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,

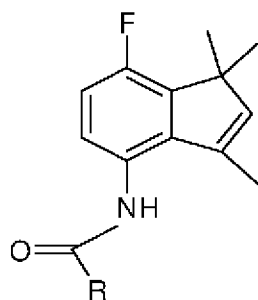
предпочтительно полярном растворителе, более предпочтительно выбранном из гексана, гептанов, метиленхлорида, дихлорэтана, метанола, этанола, изопропанола, толуола, этилацетата и их смеси. Иллюстративные примеры катализатора гидрирования включают катализаторы на основе металлов группы (X), таких как никель, 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-1Н-инден-4-ил) ацетамида для получения (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1Н-инден-4-амина.

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-1Н-индан-4-ил) ацетамид.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VI, 7-фтор-1,1,3-триметил-1Н-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-1Н-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-1Н-инден-4-ил) ацетамида формулы (III)

(S)-7-Фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1Н-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-1Н-

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% раствор $MgSO_4$ (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 (a), растворенный в ацетоне (90 мл). К этому раствору порциями добавляли твердый $KMnO_4$ (9,26 г, 58,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции реакционную смесь подщелачивали 1 н. раствором $NaOH$. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 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%A.

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 концентрированную HCl (10 мл) и перемешивали в течение 90 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 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%A.

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

25 г 50% H_2SO_4 При комнатной температуре добавляли к N-(7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-ил)ацетамиду, полученному на стадии (c) (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

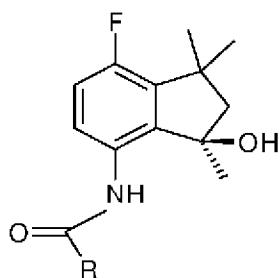
отфильтровывали, промывали водой и затем гексаном. Полученные твердые вещества добавляли к воде (20 мл), подщелачивали 10% раствором NaOH (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали 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 е - Гидрирование: Получение (R,S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин формулы (I)

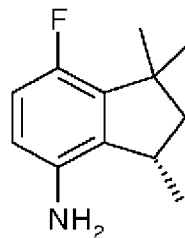
К 7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-амину, полученному на стадии (d) (1 г, 7,6 ммоль), добавляли метанол (20 мл). К этому раствору при комнатной температуре добавляли 10% Pd-C (50 мг, 0,05 ммоль). Через устройство для пропускания газа при комнатной температуре при перемешивании в течение 2 ч пропускали 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 соединения формулы IV, с использованием в качестве исходного вещества (S)-7-фтор-1,1,3-триметил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амина, описывающегося формулой II,



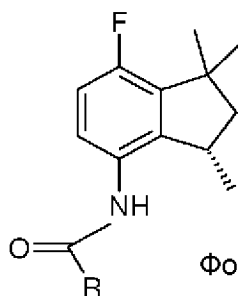
Формула IV



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 соединения формулы III;



Формула III

; и

(b) окисление указанного соединения формулы III в присутствии окислительного реагента выбранного из $KMnO_4$, MnO_2 , SeO_2 , CrO_3 или их смеси с получением искомого соединения формулы IV,

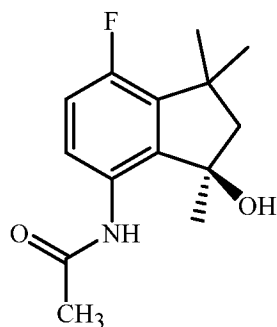
где

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

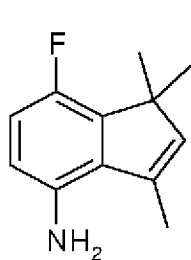
X обозначает уходящую группу, выбранную из: (i) гидроксигруппы; (ii) атома галогена; (iii) C_1-C_6 алкилсульфонилоксигруппы; (iv) C_6-C_{10} арилсульфонилоксигруппы, (v) группы R_aCOO , в которой R_a означает C_1-C_6 алкильную группу, группы (iii)-(v) необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена.

2. Способ по п.1, в котором указанный ацилирующий реагент $RC(O)X$ выбран из ацилгалогенида и ангидрида, предпочтительно из ацетилхлорида, уксусного ангидрида или их смеси.

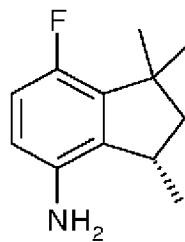
3. Способ по п.1, в котором соединение формулы IV представляет собой (S)-N-(7-фтор-1,1,3-триметил-3-гидрокси-1H-индан-4-ил)ацетамид, описывающегося следующей структурой



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



Формула VI

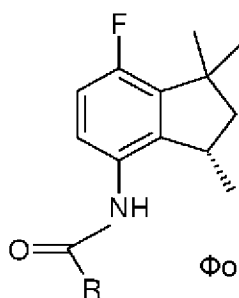


Формула II

;

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 соединения формулы III;

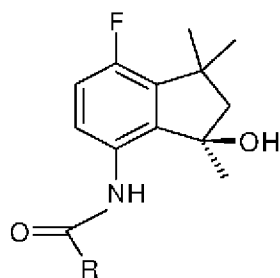


Формула III

;

(b) окисление указанного соединения формулы III в

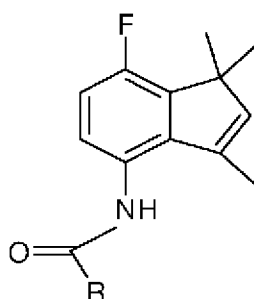
присутствии окислительного реагента выбранного из KMnO_4 , MnO_2 , SeO_2 , CrO_3 или их смеси с получением искомого соединения формулы IV;



Формула IV

;

(с) дегидратация указанного соединения формулы IV с получением соединения формулы V;



Формула V

(d) деацилирование указанного соединения формулы V с получением искомого 7-фтор-1,1,3-триметил-1H-инден-4-амина формулы VI; и

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

где

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

X обозначает уходящую группу, выбранную из: (i) гидроксигруппы; (ii) атома галогена; (iii) C_1 - C_6 алкилсульфонилоксигруппы; (iv) C_6 - C_{10} арилсульфонилоксигруппы, (v) группы R_aCOO , в которой R_a означает C_1 - C_6 алкильную группу, группы (iii)-(v) необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена.