

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291817** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.10.27

(51) Int. Cl. *C07D 261/04* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.12.11

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФЛУРАЛАНЕРА**

(31) 19217100.7

(32) 2019.12.17

(33) EP

(86) PCT/EP2020/085696

(87) WO 2021/122356 2021.06.24

(71) Заявитель:
КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI)

(72) Изобретатель:

Ружиц Милош, Тестен Ана, Плевник
Миха, Клобкар Андрей, Бенедик
Милена, Майцен Славица, Цаник
Новак Питер (SI)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к улучшенному способу синтеза флурананера эффективным и экономичным путем.

202291817
A1

202291817

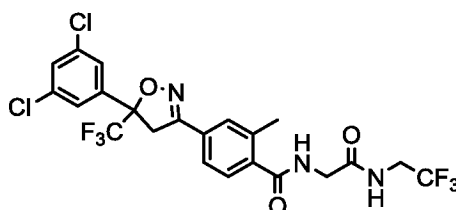
A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФЛУРАЛАНЕРА

[1] Приоритет испрашивается в соответствии с Европейской заявкой на патент № 19217100, поданной 17 декабря 2019.

5 [2] Изобретение относится к улучшенному способу синтеза флурананера эффективным и экономичным путем.

[3] Флурананер представляет собой соединение, имеющее химическое название 4-[(5R/S)-5-(3,5-дихлорфенил)-4,5-дигидро-5-трифторметил-1,2-оксазол-3-ил]-N-[2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]-о-толуамид или 4-[5-(3,5-дихлорфенил)-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазолил]-2-метил-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этил]-бензамид и имеет следующую структуру:



1

[4] Флурананер действует как «эктопаразитицид». Флурананер убивает блох, иксодовых клещей и микроскопических клещей, всосавших кровь собаки или кошки, воздействуя на их нервную систему. Он блокирует нормальное движение заряженных частиц (ионов) хлора в нервные клетки и из них, особенно связанных с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) и глутаматом, двумя веществами, передающими информацию между нервами (нейротрансмиттерами). Это приводит к неконтролируемой деятельности нервной системы, параличу и гибели паразитов.

20 [5] Флурананер доступен для перорального (жевательные таблетки) и местного (точечного) введения собакам, для местного введения (точечно) кошкам и для перорального введения (добавка в питьевую воду) цыплятам. Раствор для точечного введения содержит 28 г активного вещества Флурананера на 100 мл раствора (28% масс./об.). Вспомогательными веществами в составе являются:

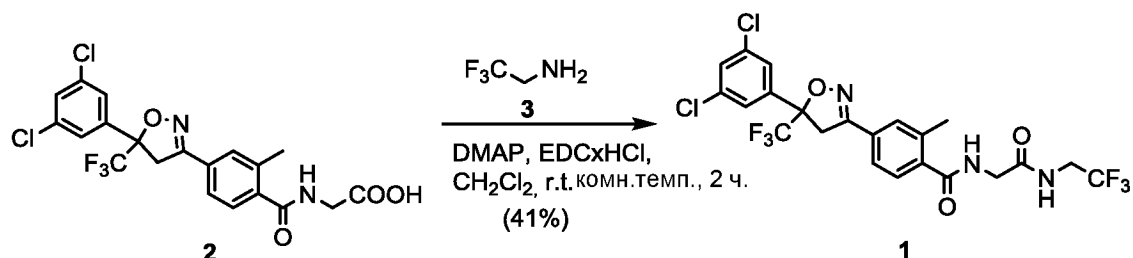
25 диметилацетамид (ДМА), гликофурул, диэтилтолуамид (ДЭТА) и ацетон. Доступны пять дозировок для собак с массой тела от 2 до 56 кг и три дозировки для кошек с массой тела от 1,2 до 12,5 кг; все дозировки изготавливают из одинакового исходного раствора, содержащего 28% мас./об. флурананера.

[6] Жевательные таблетки содержат помимо активного вещества

30 вспомогательные вещества: сахарозу, кукурузный крахмал, лаурилсульфат натрия,

стеарат магния, аспартам, глицерин, соевое масло (рафинированное), макрогол 3350 и динатрия памоат моногидрат.

[7]WO 2005/085216 раскрывает в синтетическом примере 214 способ синтеза флуранера согласно следующей схеме:

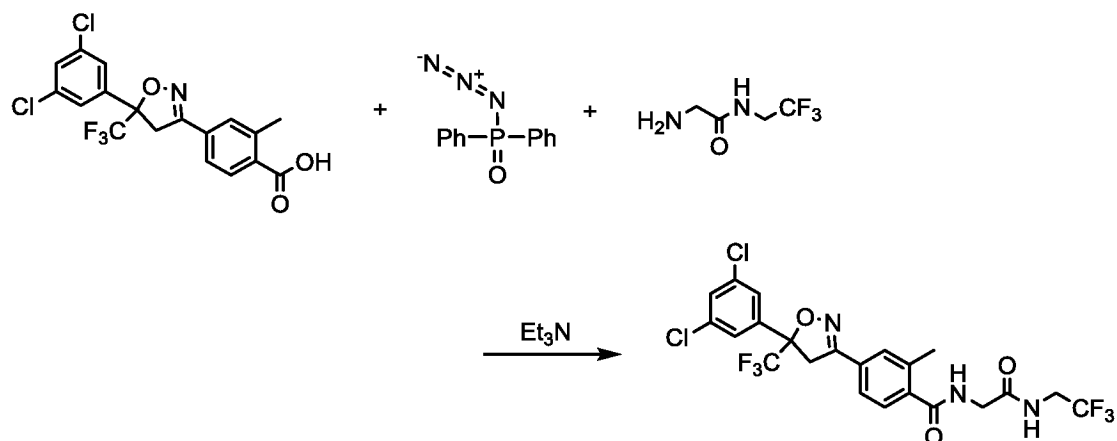


[8] В раствор 1,00 г N-[4-[5-(3,5-дихлорфенил)-5-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]-2-метилбензоил]глицина (2) в 30 мл дихлорметана добавляли 0,65 г гидрохлорида 1-[3-(диэтиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида (EDC·HCl) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли 0,40 г 2,2,2-трифторэтиламина и 0,40 г 4-(N,N-диметиламино)пиридина (DMAP) и перемешивали при той же температуре еще 2 часа. После завершения реакции растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетат-гексан (1:3), затем кристаллизовали из гексана, получая 0,48 г целевого продукта в виде белого кристалла. Таким образом, заявленные выходы низкие, всего около 41%.

10

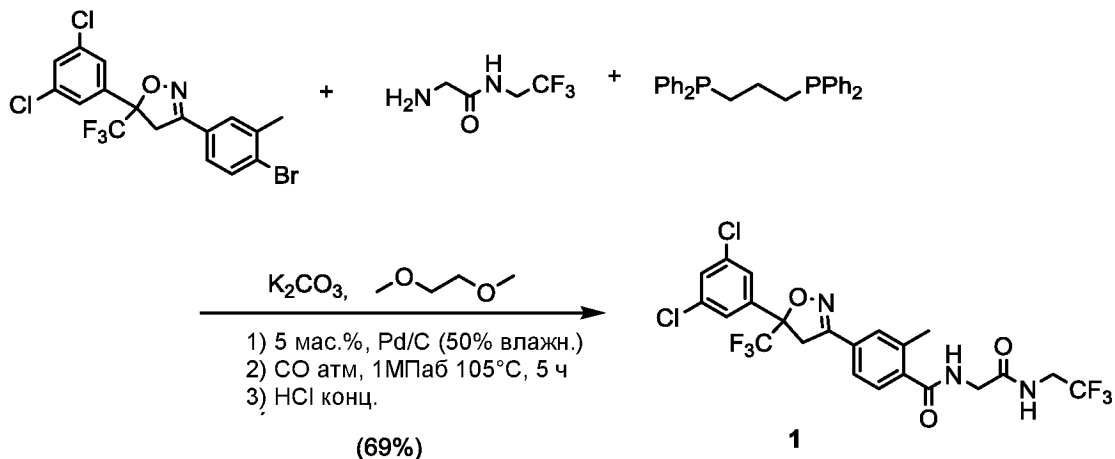
15

[9]WO 2010/005048 раскрывает первый способ синтеза флуранера согласно следующей схеме:



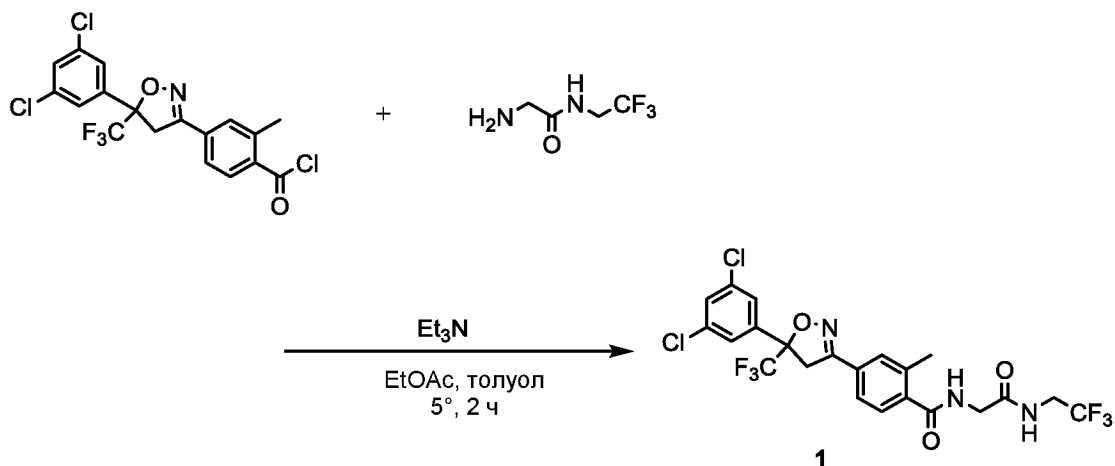
[10] В конце реакции выделения продукта не происходит, используется только определение реакционной смеси методом ВЭЖХ.

[11] Кроме того, WO 2010/005048 раскрывает второй способ синтеза флуранера, который является одностадийным синтезом из бромированного промежуточного продукта флуранера, согласно следующей схеме:



5

[12] Кроме того, WO 2010/005048 раскрывает второй способ синтеза флуранера согласно следующей схеме:



10 [13] Хотя из предшествующего уровня техники известны различные подходы к получению флуранера из различных промежуточных соединений, все еще остается потребность в улучшенных способах получения флуранера. Существует потребность в том, чтобы сделать флуранер доступным с высоким выходом и высокой степенью чистоты, чтобы синтез был эффективным и не требовалось сложных и трудоемких процедур обработки. Более того, способы
15 получения флуранера должны обеспечить производство в промышленных масштабах.

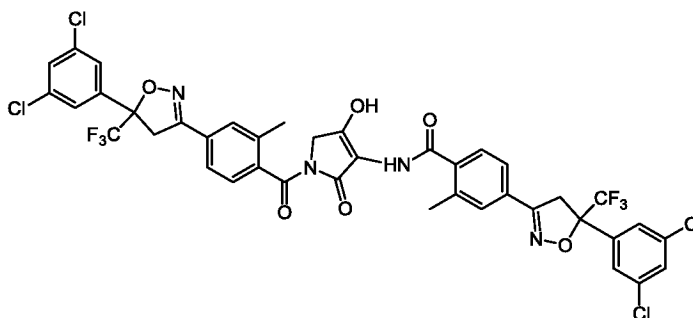
[14] S. Wangngae et al., RCS Adv. 2005, 5, 25789-25793 относится к важности последовательности добавления реагента при амидировании карбоновых
20 кислот, опосредованном PPh_3 и I_2 .

[15] В работе E. Valeur et al., Chem. Soc. Rev., 2009. 38, 606-631 критически рассматривают образование амидной связи, опосредованное связывающими реагентами.

[16] Задачей изобретения является разработка способов химического синтеза флураланера, имеющих преимущества по сравнению со способами предшествующего уровня техники.

[17] Эта задача была решена благодаря предмету формулы изобретения.

[18] Неожиданно оказалось, что способ согласно настоящему изобретению значительно улучшает известные подходы к получению флураланера. Неожиданно было обнаружено, что низкий выход способа, известного из предшествующего уровня техники, т.е. из WO 2005/085216, происходит из-за нежелательной побочной реакции, которую согласно изобретению можно подавить путем добавления реагентов в определенном порядке. Неожиданно было обнаружено, что согласно способу предшествующего уровня техники до 50% материала продукта содержат «димерную примесь» следующей формулы:



которая является продуктом нежелательной побочной реакции.

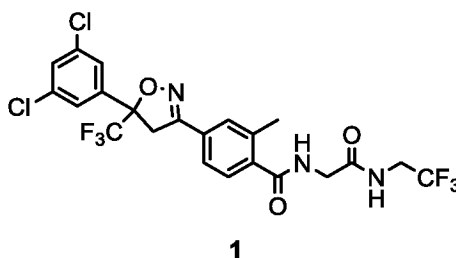
[19] Неожиданно было обнаружено, что небольшая модификация способа, известного из предшествующего уровня техники, обеспечивает повышенный выход флураланера, легкую очистку и пригодность способа для промышленного производства. Настоящее изобретение предлагает способ, который сводит к минимуму образование этой димерной примеси, тем самым значительно улучшая выходы и сводя к минимуму потребность в очистке.

[20] Без привязки к какой-либо теории предполагается, что порядок добавления определенных реагентов в реакционную смесь неожиданно снижает образование побочных продуктов, особенно димерных примесей, и тем самым существенно способствует получению флураланера с высоким выходом и с высокой чистотой (например, с чистотой более 98%). Таким образом, порядок добавления реагентов дает то преимущество, что можно избежать или свести к минимуму образование побочных продуктов, и можно избежать процедур очистки, особенно

сложных, материалоемких, трудоемких и длительных по времени, таких как колоночная хроматография.

[21] Аспекты, полезные признаки и предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, обобщенные ниже соответственно, по отдельности или в сочетании друг с другом, дополнительно способствуют решению задачи настоящего изобретения.

[22] Первый аспект изобретения относится к способу получения флураланера формулы (1),

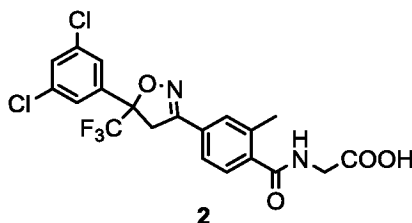


10 включающему стадии:

(а) предоставления композиции, содержащей

- растворитель;

- (4-(5-(3,5-дихлорфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензоил)глицин (2)



15 ;

- катализатор; предпочтительно либо (i) основание, либо (ii) N-гидроксильное соединение; и

- либо (i) 2,2,2-трифторэтиламин (или его соль, например, гидрохлорид и т.д.), либо (ii) активатор карбоновой кислоты, предпочтительно карбодиимид;

20 (b) добавления к композиции, предоставленной на стадии (а), либо (i) активатора карбоновой кислоты, предпочтительно карбодиимида, либо (ii) 2,2,2-трифторэтиламина (или его соли, например, гидрохлорида и т.д.);

(c) обеспечения прохождения реакции композиции, полученной на стадии (b), синтезируя таким образом флураланер (1); и

25 (d) необязательно, извлечения флураланера (1) из композиции, полученной на стадии (c).

[23] На Фиг. 1 показана хроматограмма неочищенного продукта реакции, полученного в Примере 1. На Фиг. 2 показана хроматограмма неочищенного продукта реакции, полученного в Примере 2. В каждом случае FLRAA (время удерживания около 9,5 минут) представляет собой флураланер; FLE82 (время удерживания около 3,8 минут) представляет собой исходное соединение (2); и MN913 (время удерживания около 8,7 минут) представляет собой димерную примесь.

[24] 2,2,2-трифторэтиламин можно использовать в форме свободного основания или в виде его соли. Подходящие соли 2,2,2-трифторэтиламина включают, но не ограничиваются ими, гидрохлорид и гидробромид.

[25] Способ согласно изобретению включает два варианта, вариант (i) и вариант (ii). Оба варианта (i) и (ii) имеют общее то, что в отличие от синтетического примера 214 WO 2005/085216 (4-(5-(3,5-дихлорфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензоил)-глицин (2) не может реагировать с активатором карбоновой кислоты в отсутствие катализатора и 2,2,2-трифторэтиламина (или его соли, например, гидрохлорида и т.д.), соответственно.

[26] Композицию, полученную на стадии (a), предпочтительно перемешивают в течение по меньшей мере 10 минут, предпочтительно в течение по меньшей мере 15 минут, перед добавлением либо (i) активатора карбоновой кислоты, предпочтительно карбодиимида, либо (ii) 2,2,2-трифторэтиламина (или его соли, например, гидрохлорида и т.д.) на стадии (b).

[27] Когда активатор карбоновой кислоты является последним реагентом, добавляемым в композицию (вариант i), его предпочтительно добавляют в композицию, полученную на стадии (a), после перемешивания композиции в течение по меньшей мере 5 минут, предпочтительно в течение по меньшей мере 10 минут, более предпочтительно по меньшей мере 15 минут. В связи с этим реагенты, входящие в композицию, полученную на стадии (a), представляют собой соединение формулы (2), 2,2,2-трифторэтиламин (или его соль, например, гидрохлорид и т.д.) и основание в качестве катализатора.

[28] Когда активатор карбоновой кислоты не является последним реагентом, добавляемым в композицию (вариант ii), отсутствующие реагенты предпочтительно добавляют в композицию, полученную на стадии (a), после перемешивания композиции в течение по меньшей мере 15 минут, предпочтительно в течение по меньшей мере 30 минут, более предпочтительно в течение по меньшей мере 60 минут. В связи с этим реагенты, входящие в композицию,

полученную на стадии (а), представляют собой соединение формулы (2), активатор карбоновой кислоты и N-гидроксильное соединение в качестве катализатора.

[29] Предпочтительно, все вышеперечисленные реагенты добавляют к растворителю в течение относительно короткого промежутка времени: менее чем за 5 15 мин, более предпочтительно - не более 10 мин, еще более предпочтительно - не более 5 мин.

[30] Согласно варианту (i) способа согласно изобретению композиция, предоставленная на стадии (а), содержит растворитель; (4-(5-(3,5-дихлорфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензоил)глицин (2); 10 катализатор, предпочтительно основание; и 2,2,2-трифторэтиламин (или его соль, например, гидрохлорид и т.д.); но еще не содержит активатора карбоновой кислоты, предпочтительно карбодиимида. Согласно этому варианту (i) способа согласно изобретению активатор карбоновой кислоты, предпочтительно карбодиимид, затем добавляют на стадии (b) в композицию, предоставленную на стадии (а).

[31] Согласно варианту (i) способа согласно изобретению предпочтительно все количество 2,2,2-трифторэтиламина (или его соли, например, гидрохлорида и т.д.), используемое в способе, содержится в композиции, предоставленной на 15 стадии (а), и предпочтительно все количество активатора карбоновой кислоты, используемое в способе, добавляют на стадии (b).

[32] Согласно варианту (i) способа согласно изобретению на стадии (а) растворитель, соединение формулы (2), 2,2,2-трифторэтиламин (или его соль, например, гидрохлорид и т.д.) и катализатор смешивают друг с другом перед 20 добавлением к ним активатора карбоновой кислоты на последующей стадии (b).

[33] Согласно варианту (i) способа согласно изобретению порядок 25 смешивания растворителя, соединения формулы (2), 2,2,2-трифторэтиламина (или его соли, например, гидрохлорида и т.д.) и катализатора друг с другом на стадии (а) конкретно не ограничен.

[34] Предпочтительный порядок смешивания (A) растворителя, (B) 30 соединения формулы (2), (C) 2,2,2-трифторэтиламина (или его соли, например, гидрохлорида и т.д.) и (D) катализатора друг с другом выбирают из группы, состоящей из (A)(B)(C)(D), (A)(B)(D)(C), (A)(C)(B)(D), (A)(C)(D)(B), (A)(D)(B)(C), (A)(D)(C)(B), (B)(A)(C)(D), (B)(A)(D)(C), (B)(C)(A)(D), (B)(C)(D)(A), (B)(D)(A)(C), (B)(D)(C)(A), (C)(A)(B)(D), (C)(A)(D)(B), (C)(B)(A)(D), (C)(B)(D)(A), (C)(D)(A)(B), (C)(D)(B)(A), (D)(A)(B)(C), (D)(A)(C)(B), (D)(B)(A)(C), (D)(B)(C)(A), (D)(C)(A)(B) и 35 (D)(C)(B)(A).

[35] Также предполагается, что два или более из компонентов: (A) растворитель, (B) соединение формулы (2), (C) 2,2,2-трифторэтиламин (или его соль, например, гидрохлорид и т.д.) и (D) катализатор, смешивают друг с другом одновременно, и/или любой из компонентов: (A) растворитель, (B) соединение формулы (2), (C) 2,2,2-трифторэтиламин (или его соль, например, гидрохлорид и т.д.) и (D) катализатор, разделяют на две или более порций, которые смешивают с другими реагентами или их порциями в любом порядке.

[36] В предпочтительном варианте осуществления варианта (i) способа согласно изобретению стадия (a) включает подстадии:

10 (a-1) предоставления композиции, содержащей растворитель и (4-(5-(3,5-дихлорфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензоил)-глицин (2); и

(a-2) добавления к композиции, предоставленной на подстадии (a-1), 2,2,2-трифторэтиламина (или его соли, например, гидрохлорида и т.д.) и катализатора, предпочтительно основания; где 2,2,2-трифторэтиламин и катализатор, предпочтительно основание, можно добавлять к композиции последовательно в любом порядке, или одновременно, или в любой их частичной комбинации.

[37] Согласно варианту (ii) способа согласно изобретению композиция, предоставленная на стадии (a), содержит растворитель, (4-(5-(3,5-дихлорфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензоил)глицин (2), катализатор, предпочтительно N-гидроксильное соединение; и активатор карбоновой кислоты, предпочтительно карбодиимид; но еще не содержит 2,2,2-трифторэтиламина (или его соли, например, гидрохлорида и т.д.). Согласно этому варианту (ii) способа согласно изобретению 2,2,2-трифторэтиламин (или его соль, например, гидрохлорид и т.д.) затем добавляют на стадии (b) к композиции, предоставленной на стадии (a).

[38] Согласно варианту (ii) способа согласно изобретению на стадии (a) растворитель, соединение формулы (2), активатор карбоновой кислоты и катализатор смешивают друг с другом перед добавлением к ним 2,2,2-трифторэтиламина (или его соли, например, гидрохлорида и т.д.) на последующей стадии (b).

[39] Согласно варианту (ii) способа согласно изобретению предпочтительно все количество 2,2,2-трифторэтиламина (или его соли, например, гидрохлорида и т.д.), которое используют в способе, добавляют на стадии (b), и

предпочтительно все количество активатора карбоновой кислоты, которое используют в способе, содержится в композиции, предоставленной на стадии (а).

[40] Согласно варианту (ii) способа согласно изобретению порядок смешивания растворителя, соединения формулы (2), активатора карбоновой кислоты и катализатора друг с другом на стадии (а) конкретно не ограничен. Однако предпочтительно растворитель, соединение формулы (2) и активатор карбоновой кислоты не смешивают друг с другом в отсутствие катализатора.

[41] Предпочтительный порядок смешивания (А) растворителя, (В) соединения формулы (2), (С) активатора карбоновой кислоты и (D) катализатора друг с другом выбирают из группы, состоящей из (А)(В)(С)(D), (А)(В)(D)(С), (А)(С)(В)(D), (А)(С)(D)(В), (А)(D)(В)(С), (А)(D)-(С)(В), (В)(А)(С)(D), (В)(А)(D)(С), (В)(С)(А)(D), (В)(С)(D)(А), (В)(D)(А)(С), (В)(D)(С)(А), (С)(А)(В)(D), (С)(А)(D)(В), (С)(В)(А)(D), (С)(В)(D)(А), (С)(D)(А)(В), (С)(D)(В)(А), (D)(А)-(В)(С), (D)(А)(С)(В), (D)(В)(А)(С), (D)(В)(С)(А), (D)(С)(А)(В), и (D)(С)(В)(А); более предпочтительно - из (А)(В)(D)(С), (А)(С)(D)(В), (А)(D)(В)(С), (А)(D)(С), (В), (В)(А)(D)(С), (В)(С)(D)(А), (В)(D)-(А)(С), (В)(D)(С)(А), (С)(А)(D)(В), (С)(В)(D)(А), (С)(D)(А)(В), (С)(D)(В)(А), (D)(А)(В)(С), (D)(А)(С)(В), (D)(В)(А)(С), (D)(В)(С)(А), (D)(С)(А)(В) и (D)(С)(В)(А).

[42] Также предполагается, что два или более из компонентов: (А) растворитель, (В) соединение формулы (2), (С) активатор карбоновой кислоты и (D) катализатор, смешивают друг с другом одновременно, и/или любой из компонентов: (А) растворитель, (В) соединение формулы (2), (С) активатор карбоновой кислоты и (D) катализатор, разделяют на две или более порций, которые смешивают с другими реагентами или их порциями в любом порядке.

[43] В предпочтительном варианте осуществления варианта (ii) способа согласно изобретению стадия (а) включает подстадии:

(а-1) предоставления композиции, содержащей растворитель и (4-(5-(3,5-дихлорфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензоил)-глицин (2); и

(а-2) добавления к композиции, предоставленной на подстадии (а-1) активатора карбоновой кислоты, предпочтительно карбодиимида, и катализатора, предпочтительно N-гидроксильного соединения; где активатор карбоновой кислоты, предпочтительно карбодиимид, и катализатор, предпочтительно N-гидроксисукцинимид, можно добавлять к композиции последовательно в любом порядке, или одновременно, или в любой их частичной комбинации.

[44] Растворителем, используемым в реакции согласно настоящему изобретению, может быть апротонный растворитель, особенно полярный апротонный растворитель. Растворитель может быть, в частности, выбран из группы, состоящей из ацетонитрила, ацетона, N,N-диметилформамида, тетрагидрофурана, этилацетата, дихлорметана и их смесей. В частности, растворитель может по существу состоять из дихлорметана или содержать дихлорметан. Растворитель может, например, содержать по меньшей мере 50 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 95 мас.% дихлорметана в расчете на общую массу растворителя.

10 [45] Соединение формулы (2), т.е. (4-(5-(3,5-дихлорфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензоил)глицин, который также называют N-[4-[5-(3,5-дихлорфенил)-5-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]-2-метилбензоил]глицином, известен из уровня техники и может быть получен, например, как описано в документах предшествующего уровня техники, упомянутых
15 выше.

[46] Концентрация промежуточного соединения формулы (2) в композиции конкретно не ограничивается и может находиться, например, в диапазоне от 1 до 100 ммоль·л⁻¹, более предпочтительно от 2 до 50 ммоль·л⁻¹, еще более предпочтительно от 5 до 20 ммоль·л⁻¹, и наиболее предпочтительно
20 приблизительно 10 ммоль·л⁻¹.

[47] 2,2,2-трифторэтиламин (или его соль, например, гидрохлорид и т.д.) имеется в продаже.

[48] Концентрация 2,2,2-трифторэтиламина (или его соли, например, гидрохлорида и т.д.) в композиции конкретно не ограничивается и может находиться, например, в диапазоне от 5 до 320 ммоль·л⁻¹, более предпочтительно от 10 до 160 ммоль·л⁻¹, еще более предпочтительно от 20 до 80 ммоль·л⁻¹, и наиболее предпочтительно приблизительно 40 ммоль·л⁻¹.

[49] Подходящие активаторы карбоновой кислоты известны специалистам. Согласно изобретению активатор карбоновой кислоты транзиторно реагирует с карбоксильной группой соединения (2). Эта реакция обычно включает временное образование реакционноспособных промежуточных соединений, которые затем реагируют с аминогруппой 2,2,2-трифторэтиламина (или его соли, например, гидрохлорида и т.д.), или которые впоследствии реагируют с другими реагентами с образованием других реакционноспособных промежуточных соединений, которые, в свою очередь, впоследствии реагируют с аминогруппой 2,2,2-трифторэтиламина (или его соли, например, гидрохлорида и т.д.). Типичные реакционноспособные
30
35

промежуточные продукты включают, но не ограничиваются ими, галогениды карбоновых кислот (хлориды, фториды), азиды карбоновых кислот, симметричные или смешанные ангидриды или продукты реакции с карбодиимидами.

[50] Предпочтительно активатор карбоновой кислоты выбирают из:

- 5 - карбодиимидов; предпочтительно выбранных из N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида HCl, также называемого 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида гидрохлоридом (EDC·HCl, EDAC·HCl, WSC·HCl), дициклогексилкарбодиимида (DCC), N-циклогексил-N'-(β-[N-метилморфолино]этил)карбодиимида (CMC) и диизопропилкарбодиимида (DIC);
- 10 - реагентов фосфониевого типа, предпочтительно выбранных из бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)-фосфония гексафторфосфата (BOP), бензотриазол-1-илокси-трипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyBOP®), бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyBrOP®), 7-азабензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyAOP), этилциано-
- 15 (гидроксиимино)ацетато-O₂-три-(1-пирролидинил)-фосфония гексафторфосфата (PyOxim) и 3-(диэтоксифосфорилокси)-1,2,3-бензо[d]триазин-4(3H)-она (DEPBT);
- реагентов аминиевого/урониевого-имониевого типа; предпочтительно выбранных из 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиламиния тетрафторбората/гексафторфосфата (TBTU/HBTU), 2-(6-хлор-1H-бензотриазол-1-
- 20 ил)-N,N,N',N'-тетраметиламиния гексафторфосфата (HCTU), N-[(5-хлор-1H-бензотриазол-1-ил)-диметиламино-морфолино]-урония гексафторфосфата N-оксида (HDMC), 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиламиния тетрафторбората/гексафторфосфата (TATU/HATU), 1-[1-(циано-2-этокси-2-
- 25 оксоэтилиденаминоокси)-диметиламиноморфолино]-урония гексафторфосфата (COMU), 2-(1-оксипиридин-2-ил)-1,1,3,3-тетраметилизотиоурония тетрафторбората (TOTT) и тетраметилфторформамидиния гексафторфосфата (TFFH); и
- дополнительных связывающих реагентов; предпочтительно выбранных из N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолина (EEDQ), ангидрида 2-пропанфосфоновой кислоты (T3P), солей 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-
- 30 метилморфолиния (DMTMM), бис-трихлорметилкарбоната, также называемого трифосгеном (BTC), и 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI).

[51] Указанные активаторы карбоновой кислоты имеются в продаже.

[52] Концентрация активатора карбоновой кислоты в композиции конкретно не ограничивается и может находиться, например, в диапазоне от 10 до 640

ммоль·л⁻¹, более предпочтительно от 20 до 320 ммоль·л⁻¹, еще более предпочтительно от 40 до 160 ммоль·л⁻¹, и наиболее предпочтительно приблизительно 85 ммоль·л⁻¹.

5 [53] Подходящие катализаторы для образования амида между соединением формулы (2) и 2,2,2-трифторэтиламино (или его солью, например, гидрохлоридом и т.д.) с помощью активатора карбоновой кислоты известны специалистам в данной области техники.

[54] Катализатор обычно снижает энтальпию активации реакции, но не расходуется в ходе реакции.

10 [55] В предпочтительном варианте осуществления катализатор представляет собой основание, предпочтительно 4-диметиламинопиридин (DMAP). В другом предпочтительном варианте осуществления катализатор представляет собой N-гидроксильное соединение, предпочтительно N-гидроксисукцинимид (NHS). Также возможно, что катализатор включает как основание, так и N-гидроксильное
15 соединение.

[56] Когда катализатор является основанием, основание предпочтительно представляет собой органическое основание, более предпочтительно выбрано из алифатических аминов, алициклических аминов и ароматических аминов. Эти амины могут быть первичными аминами, вторичными аминами или третичными
20 аминами. Предпочтительно основание выбирают из группы, состоящей из 4-диметиламинопиридина (DMAP), триэтанолamina, N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), N-метилморфолина (NMM), 2-диметиламинопиридина, 2,4,6-триметилпиридина, пиперидина и 4-(2-пиперидиноэтил)пиридина. Предпочтительно основание представляет собой 4-диметиламинопиридин (DMAP).

25 [57] Все вышеупомянутые основания имеются в продаже.

[58] Концентрация основания в композиции конкретно не ограничена и может находиться, например, в диапазоне от 10 до 1000 ммоль·л⁻¹, более предпочтительно от 25 до 400 ммоль·л⁻¹, еще более предпочтительно от 50 до 200 ммоль·л⁻¹, и наиболее предпочтительно приблизительно 110 ммоль·л⁻¹.

30 [59] Когда катализатор представляет собой N-гидроксильное соединение, N-гидроксильное соединение предпочтительно выбирают из группы, состоящей из N-гидроксисукцинимида, N-гидроксibenзотриазолов, N-гидроксibenзотриазинов и 2-гидроксииминов (оксимов). Предпочтительно N-гидроксильное соединение выбирают из N-гидроксисукцинимида, также называемого 1-гидроксипирролидин-
35 2,5-дионом (NHS, HOSu); 1-гидроксибензотриазола (HOBT), необязательно иммобилизованного на твердом носителе, таком как HOBT-6-

сульфонамидометильная смола HCl; 1-гидрокси-7-аза-1H-бензотриазола (HOAt); гидрокси-3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазина (HOObt, HODhbt) и этил-2-циано-2-(гидроксиимино)ацетата (Охута Pure®). Предпочтительно N-гидроксильное соединение представляет собой N-гидроксисукцинимид.

5 [60] Все указанные N-гидроксильные соединения имеются в продаже.

[61] Концентрация N-гидроксильного соединения, предпочтительно N-гидроксисукцинимид, в композиции конкретно не ограничена и может находиться, например, в диапазоне от 10 до 640 ммоль·л⁻¹, более предпочтительно от 20 до 320 ммоль·л⁻¹, еще более предпочтительно от 40 до 160 ммоль·л⁻¹ и наиболее предпочтительно приблизительно 80 ммоль·л⁻¹.

[62] Относительное молярное соотношение соединения формулы (2) и 2,2,2-трифторэтан-1-амин (или его соли, например, гидрохлорида и т.д.) конкретно не ограничено. Предпочтительно, относительное молярное соотношение находится в диапазоне от 1:1 до 1:10, более предпочтительно от 1:2 до 1:8, еще более предпочтительно от 1:3 до 1:7 и наиболее предпочтительно примерно 1:6. Предпочтительно, относительное молярное соотношение 2,2,2-трифторэтан-1-амин (или его соли, например, гидрохлорида и т.д.) и соединения формулы (2) составляет менее 15, предпочтительно менее 14, более предпочтительно менее 13, еще более предпочтительно менее 12, еще более предпочтительно менее 11, даже более предпочтительно менее 10, наиболее предпочтительно менее 9 и в частности менее 8.

[63] Относительное молярное соотношение соединения формулы (2) и активатора карбоновой кислоты конкретно не ограничено. Предпочтительно, относительное молярное соотношение находится в диапазоне от 1:0,5 до 1:5, более предпочтительно от 1:0,8 до 1:1,5, еще более предпочтительно от 1:1,1 до 1:1,4 и наиболее предпочтительно примерно 1:1,2.

[64] Температура реакции на стадии (с) способа согласно изобретению конкретно не ограничена. Предпочтительно стадию (с) осуществляют при температуре примерно более 5°C, более предпочтительно в диапазоне от 10 до 50°C, еще более предпочтительно от 15 до 40°C, еще более предпочтительно от 20 до 30°C.

[65] Предпочтительно способ согласно изобретению обеспечивает общий выход флураланера (1) по меньшей мере 45%, более предпочтительно по меньшей мере 50%, еще более предпочтительно по меньшей мере 55%, еще более предпочтительно по меньшей мере 60%, даже более предпочтительно по меньшей мере 65%, и наиболее предпочтительно по меньшей мере 70%.

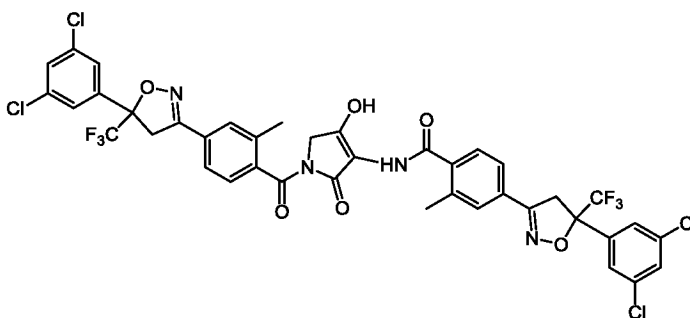
[66] В предпочтительных вариантах осуществления способа согласно изобретению

- катализатор представляет собой 4-(N,N-диметиламино)пиридин (DMAP) или N-гидроксисукцинимид (NHS);

5 - растворитель представляет собой дихлорметан; и

- активатор карбоновой кислоты представляет собой 1-[3-(диэтиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (EDC·HCl).

[67] Кроме того, проведение реакции согласно настоящему изобретению может выгодно способствовать минимизации примесей, таких как, в частности,
10 димерная примесь формулы



[68] Содержание димерной примеси в конечном продукте составляет
15 менее 0,2 % по площади, определяемой методом ВЭЖХ, предпочтительно менее 0,15 % по площади, определяемой методом ВЭЖХ.

[69] После стадии (с) можно выделить флураланер высокой степени чистоты на необязательной стадии (d) предпочтительно путем извлечения флураланера (непосредственно) из композиции. Предпочтительно в процессе
20 извлечения флураланера сначала разрушают избыток активаторов карбоновой кислоты, что предпочтительно выполняют путем гашения реакции водным раствором кислоты (предпочтительно 5 % HCl_{водн}). Затем осуществляют экстракцию в органическую фазу путем перемешивания двухфазной смеси, после этого фазы разделяют и промывают водную фазу снова органическим растворителем, в
25 котором проводили реакцию. Объединенные органические фазы упаривают в вакууме и получают продукт от желтоватого до белого цвета.

[70] Флураланер может быть получен в виде продукта высокой чистоты, т.е. все примеси согласно ВЭЖХ могут составлять <0,30 % по площади, за

исключением чистоты продукта со временем удерживания около 1,035 минут, что является результатом примеси, присутствующей в исходном материале.

[71] Чистоту флурананера в целом можно определить с помощью следующего метода ВЭЖХ: колонка: Acquity CSH C18, 100x2,1 мм, 1,7 мкм, предколонка; скорость потока: 0,2 мл/мин; температура колонки: 25°C, длина волны: УФ 260 нм; подвижная фаза: элюент А: 5 мМ К₂НРО₄, элюент В: 98% ацетонитрил; градиент:

Время (мин)	% об/об А	% об/об В
0-1	60	40
7-10	30	70
15-17	0	100
18-20	60	40

[72] Подготовка образца: Точно взвесить около 10 мг образца и растворить в 10 мл метанола. Расчет: использовать метод процента площади. Не интегрировать пики растворителя.

[73] Следующие примеры иллюстрируют изобретение и никоим образом не предназначены для ограничения объема изобретения.

15 **Пример 1 - Синтез флурананера согласно варианту (i)**

[74] 10,0 г (21 ммоль) (4-(5-(3,5-дихлорфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензоил)глицина помещали в 300 мл дихлорметана при комнатной температуре (20–25°C), в реактор добавляли 12,5 г (126,2 ммоль) 2,2,2-трифторэтан-1-амин и 4 г (32,7 ммоль) ДМАП (4-диметиламинопиридина) и встряхивали в течение по меньшей мере 15 минут с получением суспензии от белого до желтоватого цвета. Затем добавляли 4,8 г (25 ммоль) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (EDC·HCl) и смесь перемешивали до завершения реакции согласно анализу ВЭЖХ.

[75] Затем добавляли 300 мл 5 % водного раствора соляной кислоты, перемешивали не менее 15 минут и разделяли две фазы. Водную фазу промывали 100 мл дихлорметана и отделяли органическую фазу. Обе органические фазы объединяли и растворитель выпаривали, получая белый продукт (10,7 г) с чистотой по ВЭЖХ выше 95% по площади. Выход реакции составил 91,8 %.

[76] Продукт предыдущей стадии добавляли в смесь 19,3 мл этилацетата и 64,2 мл толуола. Смесь некоторое время перемешивали и нагревали до 80°C, получая желтый раствор. При необходимости раствор фильтровали. Прозрачный раствор охлаждали до 0–5°C, перемешивали для осаждения продукта, который

фильтровали. Продукт промывали той же смесью этилацетата и толуола (3,9 мл:12,8 мл) и хорошо отсасывали. Продукт сушили и после сушки получали 8,8 г белого продукта с чистотой по ВЭЖХ выше 99% по площади. Остаточное содержание соединения (2), определенное с помощью ВЭЖХ, составляло менее 0,017% по площади. Содержание димерной примеси по данным ВЭЖХ составляло менее 0,14% по площади.

[77] Общий выход для обеих стадий составлял 75,5 %.

Пример 2 - Синтез флураланера согласно варианту (ii)

[78] 10,0 г (21 ммоль) (4-(5-(3,5-дихлорфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензоил)глицина помещали в 300 мл дихлорметана при комнатной температуре (20–25°C), добавляли 2,7 г (23,4 ммоль) NHS (гидроксисукцинимид, 1-гидроксипирролидин-2,5-диона) и 4,8 г (25 ммоль) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (EDC·HCl) и перемешивали. Через некоторое время (примерно 75 мин) к смеси добавляли 12,5 г (126,2 ммоль) 2,2,2-трифторэтан-1-амина и смесь перемешивали до окончания реакции по данным ВЭЖХ.

[79] Затем к смеси добавляли 300 мл воды, перемешивали не менее 15 минут и оставляли для разделения фаз. Органическую фазу отделяли, а водную фазу промывали 100 мл дихлорметана. Обе органические фазы объединяли и растворитель выпаривали, получая сухой желтоватый продукт (11,1 г) с чистотой по ВЭЖХ выше 93% по площади. Выход реакции составил 95,2%.

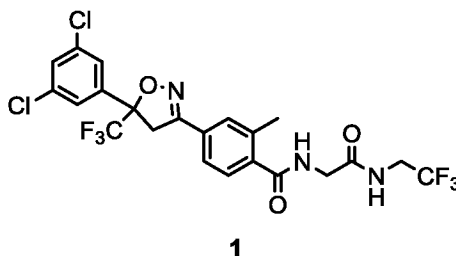
[80] Продукт предыдущей стадии помещали в смесь 20 мл этилацетата и 66,6 мл толуола. Смесь некоторое время перемешивали и нагревали до 80°C, получая желтый раствор. При необходимости раствор фильтровали. Прозрачный раствор охлаждали до 0–5°C и перемешивали для осаждения продукта, который затем фильтровали и промывали той же смесью этилацетата и толуола (3,9 мл : 12,8 мл), и хорошо отсасывали. Продукт сушили и получали 8,6 г белого продукта с чистотой по ВЭЖХ выше 98% по площади.

[81] Остаточное содержание соединения (2), определенное с помощью ВЭЖХ, составляло менее 0,14% по площади. Содержание димерной примеси, определенное с помощью ВЭЖХ, составляло менее 0,13% по площади.

[82] Общий выход для обеих стадий составлял 73,9 %.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения флураланера формулы (1),

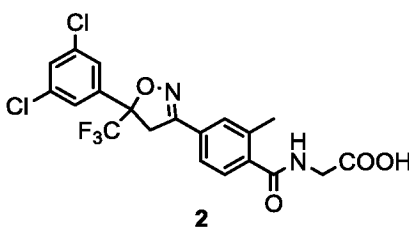


5 включающий стадии, на которых:

(а)предоставляют композицию, содержащую

- растворитель;
- (4-(5-(3,5-дихлорфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-

метилбензоил)глицин (2)



10

- катализатор; предпочтительно либо (i) основание, либо (ii) N-гидроксильное соединение; и

- либо (i) 2,2,2-трифторэтиламин или его соль, либо (ii) активатор карбоновой кислоты;

15 (b)добавляют к композиции, предоставленной на стадии (а), либо (i) активатор карбоновой кислоты, либо (ii) 2,2,2-трифторэтиламин или его соль;

(с) обеспечивают прохождение реакции композиции, полученной на стадии (b), синтезируя таким образом флураланер (1); и

20 (d)необязательно, извлекают флураланер (1) из композиции, полученной на стадии (с).

2. Способ по п. 1, где (i) композиция, предоставленная на стадии (а), содержит 2,2,2-трифторэтиламин или его соль, и где на стадии (b) добавляют активатор карбоновой кислоты.

25 3. Способ по п. 2, где все количество 2,2,2-трифторэтиламина или его соли, которое используют в способе, содержится в композиции, предоставленной на

стадии (а), и где все количество активатора карбоновой кислоты, которое используют в способе, добавляют на стадии (b).

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, где композиция, предоставленная на стадии (а), содержит растворитель, (4-(5-(3,5-дихлорфенил)-5-
5 (трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензоил)глицин (2), катализатор и 2,2,2-трифторэтиламин или его соль, но ещё не содержит активатора карбоновой кислоты; и где активатор карбоновой кислоты затем добавляют на стадии (b) в композицию, предоставленную на стадии (а).

5. Способ по п. 4, где стадия (а) включает подстадии, на которых:

10 (а-1) предоставляют композицию, содержащую растворитель и (4-(5-(3,5-дихлорфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензоил)глицин (2); и

(а-2) добавляют к композиции, предоставленной на подстадии (а-1), 2,2,2-трифторэтиламин или его соль и катализатор.

15 6. Способ по п. 1, где (ii) композиция, предоставленная на стадии (а), содержит активатор карбоновой кислоты, и где на стадии (b) добавляют 2,2,2-трифторэтиламин или его соль.

7. Способ по п. 6, где все количество 2,2,2-трифторэтиламина или его соли, которое используют в способе, добавляют на стадии (b), и где все количество
20 активатора карбоновой кислоты, которое используют в способе, содержится в композиции, предоставленной на стадии (а).

8. Способ по любому из п.п. 1, 6 или 7, где композиция, предоставленная на стадии (а), содержит растворитель, (4-(5-(3,5-дихлорфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензоил)глицин (2), катализатор и активатор
25 карбоновой кислоты, но ещё не содержит 2,2,2-трифторэтиламин или его соль; и где 2,2,2-трифторэтиламин или его соль затем добавляют на стадии (b) в композицию, предоставленную на стадии (а).

9. Способ по п. 8, где стадия (а) включает подстадии, на которых:

(а-1) предоставляют композицию, содержащую растворитель и (4-(5-(3,5-
30 дихлорфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензоил)глицин (2); и

(а-2) добавляют к композиции, предоставленной на подстадии (а-1), активатор карбоновой кислоты и катализатор.

10. Способ по любому из предшествующих пунктов, где катализатор
35 представляет собой основание.

11. Способ по п. 10, где основание выбирают из группы, состоящей из 4-диметиламинопиридина, триэтанолamina, N,N-диизопропилэтиламина, N-метилморфолина, 2-диметиламинопиридина, 2,4,6-триметилпиридина, пиперидина и 4-(2-пиперидиноэтил)пиридина; предпочтительно 4-диметиламинопиридина.

5 12. Способ по любому из п.п. 1-9, где катализатор представляет собой N-гидроксильное соединение.

13. Способ по п. 12, где N-гидроксильное соединение выбирают из группы, состоящей из N-гидроксисукцинимидов, N-гидроксисукцинимидов, N-гидроксисукцинимидов и 2-гидроксиимидов; предпочтительно N-гидроксисукцинимидов.

14. Способ по любому из предшествующих пунктов, где растворитель выбирают из группы, состоящей из ацетонитрила, ацетона, N,N-диметилформамида, тетрагидрофурана, этилацетата, дихлорметана и их смесей; предпочтительно дихлорметана.

15 15. Способ по любому из предшествующих пунктов, где активатор карбоновой кислоты выбирают из карбодиимидов, реагентов фосфониевого типа и реагентов аммониевого/урониевого-имониевого типа.

16. Способ по п. 15, где активатор карбоновой кислоты представляет собой карбодиимид, выбранный из 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида, дициклогексилкарбодиимида, N-циклогексил-N'-(β-[N-метилморфолино]этил)-карбодиимида и диизопропилкарбодиимида, предпочтительно 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида.

17. Способ по любому из предшествующих пунктов, где относительное молярное соотношение 2,2,2-трифторэтан-1-амин или его соли и соединения формулы (2) составляет менее 15, предпочтительно менее 14.

18. Способ по любому из предшествующих пунктов, где относительное молярное соотношение соединения формулы (2) и 2,2,2-трифторэтан-1-амин или его соли находится в диапазоне от 1:1 до 1:10.

19. Способ по любому из предшествующих пунктов, где относительное молярное соотношение соединения формулы (2) и активатора карбоновой кислоты находится в диапазоне от 1:0,5 до 1:5.

20. Способ по любому из предшествующих пунктов, где стадию (с) осуществляют при температуре в диапазоне от 10 до 50 °С.

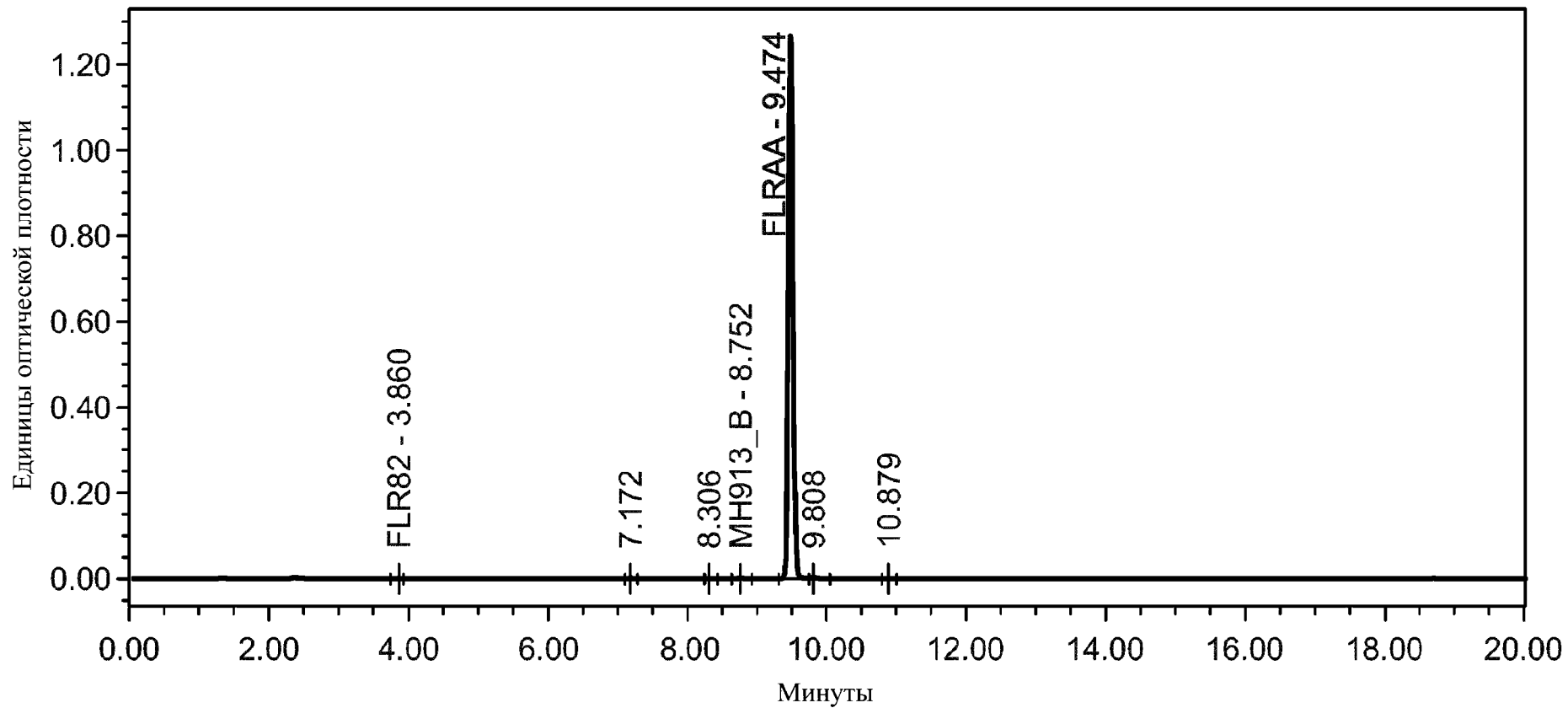
21. Способ по любому из предшествующих пунктов, где

- катализатор представляет собой 4-(N,N-диметиламино)пиридин (DMAP) или N-гидроксисукцинимид (NHS);

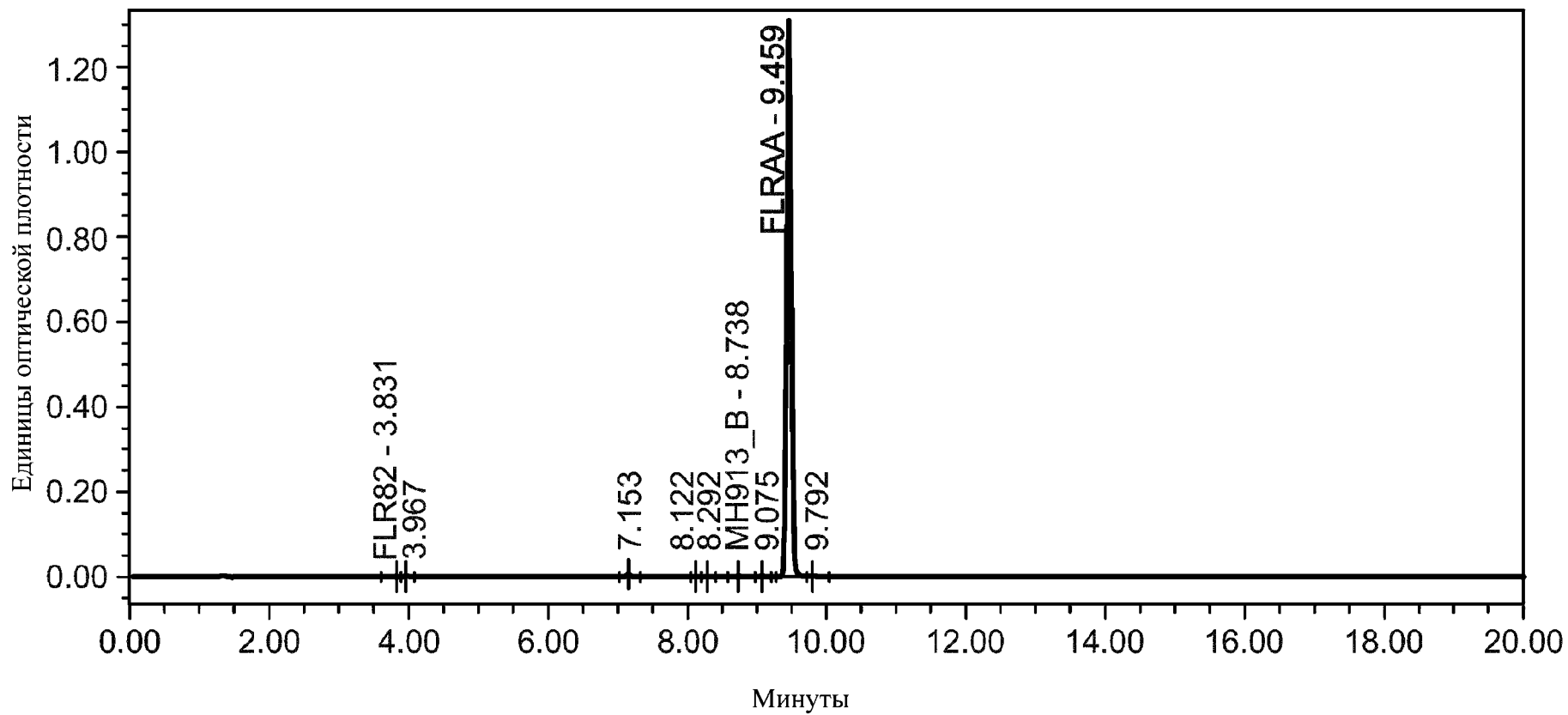
- растворитель представляет собой дихлорметан; и

5 - активатор карбоновой кислоты представляет собой 1-[3-(диэтиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (EDC·HCl).

22. Способ по любому из предшествующих пунктов, который обеспечивает общий выход флураланера (1) по меньшей мере 45%, предпочтительно по меньшей мере 50%.



ФИГ. 1



ФИГ. 2