



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87674 (13) C2

(51) МПК

C07D 233/60 (2006.01)

A61K 31/4174 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ НІТРАТУ БУТОКОНАЗОЛУ

1

(21) а200609221

(22) 25.01.2005

(24) 10.08.2009

(86) PCT/HU2005/000002, 25.01.2005

(31) P0400270

(32) 27.01.2004

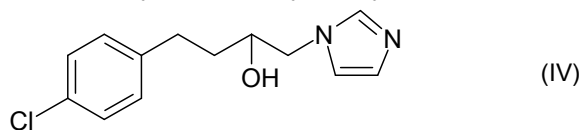
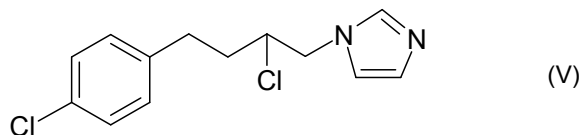
(33) HU

(46) 10.08.2009, Бюл.№ 15, 2009 р.

(72) ЦИБУЛА ЛАСЛО, НУ/НУ, ДОБАЙ ЛАСЛО,
НУ/НУ, ВЕРКНЕ ПАПП ЕВА, НУ/НУ, НАДЬНЕ
БАГДЬ ЮДІТ, НУ/НУ, ШЕБОК ФЕРЕНЦ, НУ/НУ

(73) РІХТЕР ГЕДЕОН ВЕДЬЄСЕТІ ДЬЯР РТ., НУ

(56) US 4 078 071

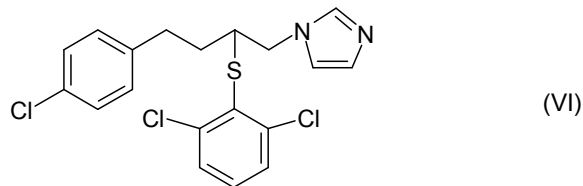
Jornal of Medicinal Chemistry, 1978, Vol.21, No.8,
pages 840-843(57) 1. Спосіб одержання нітрату 1-[4-(4-
хлорфеніл)-2-(2,6-дихлорфенілітіо)-н-
бутил]імідазолу формули (I), при якому здійснюють
такі стадії:а) взаємодію 1-хлор-4-хлорфеніл-2-бутанолу з
імідазолом з утворенням 1-[4-(4-хлорфеніл)-2-
гідрокси-н-бутил]імідазолу формули (IV)б) взаємодію сполуки формули (IV), одержаної на
стадії а), з хлористим тіонілом з утворенням 1-[4-
(4-хлорфеніл)-2-хлор-н-бутил]імідазолу формули
(V)

та

с) взаємодію сполуки формули (V), одержаної на
стадії б), з 2,6-дихлортіофенолом,
який відрізняється тим, що стадію а) проводять у
суміші розчинника, який не змішується з водою, і
водного розчину гідроксиду або карбонату лужного
металу у присутності каталізатора міжфазового
перенесення;

2

стадію б) здійснюють у розчині 1,2-дихлоретану у
присутності диметилформаміду, де також викорис-
товують 1-1,2 моль хлористого тіонілу у розрахунок
на кількість сполуки формули (IV); і стадію с)
проводять без виділення 1-[4-(4-хлорфеніл)-2-(2,6-
дихлорфенілітіо)-н-бутил]імідазолу формули (VI)



і до бутоконазолу (VI), що знаходиться у розчині,
одержаному на стадії с), додають азотну кислоту, і
продукт виділяють у вигляді нітратної солі.

2. Спосіб за п. 1, в якому як розчинник, який не
змішується з водою, переважно використовують
ароматичний вуглеводень.

3. Спосіб за п. 2, в якому як ароматичний вуглево-
день переважно використовують толуол.

4. Спосіб за п. 1, в якому як гідроксид або карбонат
лужного металу краще використовують гідроксид
натрію або карбонат натрію.

5. Спосіб за п. 1, в якому на стадії б) переважно
використовують хлористий тіоніл у кількості 1,1
моль.

6. Спосіб одержання нітрату бутоконазолу, в якому
принаймні 95 % частинок речовини мають діаметр
менше 75 мкм і принаймні 99 % частинок мають
діаметр менше 250 мкм, який відрізняється тим,
що нітрат бутоконазолу високої чистоти розчиня-
ють у суміші метанолу і метилізобутилкетону у
співвідношенні 1-1,5:1 (за об'ємом), потім цей роз-
чин додають до метилізобутилкетону, охолодже-
ного до температури від 5 °С до -15 °С, і виділяють
одержаний продукт.

7. Спосіб за п. 6, в якому температура охолоджен-
ня складає від -5 °С до -10 °С.

8. Спосіб за п. 6, в якому у розчині вихідного мате-
ріалу об'ємне співвідношення метано-
лу/метилізобутилкетону переважно становить
1,25:1.

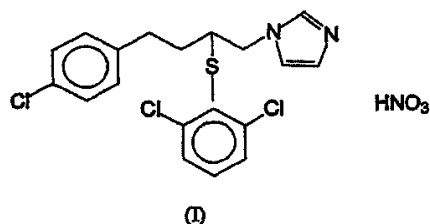
(13) C2

(11) 87674

(19) UA

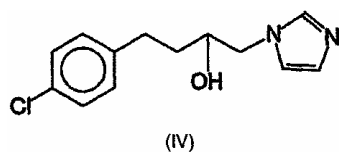
Одним з об'єктів цього винаходу є нітрат бутконазолу з частками заданого розміру та спосіб його одержання. Іншим об'єктом цього винаходу є фармацевтична композиція, яка містить нітрат бутконазолу високого ступеня чистоти з частками заданого розміру у суміші з добавками, відомими з рівня техніки.

Нітрат бутконазолу (хімічна назва: нітрат 1-[4-(4-хлорфеніл)-2-(2,6-дихлорофенілтіо)-н-бутил]імідазолу) являє собою сполуку формули (I)

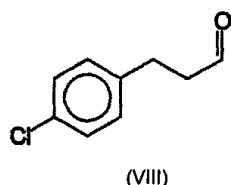


він відноситься до арилетилимідазолових сполук, має фунгіцидну активність і може бути використаний для лікування піхвових інфекцій, викликаних головним чином грибом *Candida albicans*. Азолі мають протигрибковий вплив шляхом модифікації синтезу ергостеролу у грибових клітинах; зокрема, імідазольні інгібують фермент 14 α -диметилази і таким чином призводять до підвищення рівня 14 α -метилстеролів, які, в свою чергу, викликають зміну проникності клітинної мембрани, що призводить до деструкції грибових клітин [Tetrahedron: Asymmetry Vol 4, No. 7, pp. 1521-1526, 1993].

Першим способом одержання нітрату бутконазолу є багатостадійний синтез, описаний у патенті США 4078071. Для одержання ключового інтермедіата (проміжної речовини) формули (IV) (1-[4-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-н-бутил]-імідазол) використовують дві схеми:

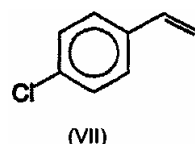


Згідно з першою з них спочатку одержують епоксидну сполуку з ароматичного альдегіду або з олефінової сполуки, яка має подвійний зв'язок на кінці; потім епоксидна сполука взаємодіє з імідазолом з одержанням ключового інтермедіата. Ароматичний альдегід (VIII)



обробляють дорогими та небезпечними реагентами (йодидом триметилсульфоксонію та гібридом натрію) у присутності осушеного диметилсуль-

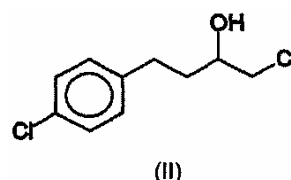
фоксиду, і епоксид, що утворюється у цій реакції, виділяють після складної обробки. Одержаний таким чином епоксид перетворюють на похідну імідазолу у перебігу досить тривалої реакції у присутності диметилформаміду, після чого інтермедіат формули (IV) (1-[4-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-н-бутил]імідазол) виділяють і очищують на додатковій стадії способу. Зі сполук, що мають кінцевий подвійний зв'язок (VII),



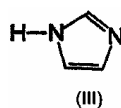
на стадії епоксидування надкислотою (речовина підвищеної вибухонебезпечності) одержують епоксид, який потім перетворюють на (1-[4-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-н-бутил]-імідазол) (IV) способом, описаним вище.

Згідно з іншою схемою як вихідний матеріал використовують ядовиту ароматичну α -галогідкетосполуку, яка вступає у реакцію з імідазолом з утворенням відповідного кетімідазолу, який, у свою чергу, відновлюють металогібридним комплексом (потенційно небезпечним реагентом) з утворенням ключового інтермедіата (IV). Реакційну суміш обробляють відомим способом.

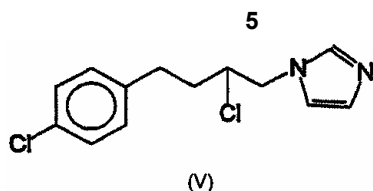
Послідовність синтезу, описана у [J. Med. Chem., 1978, Vol. 21, No. 8, pp. 840-843], виглядає таким чином: 1-хлор-4-хлорфеніл-2-бутанол (II)



обробляють імідазолом (III)



у присутності гібриду натрію у диметилформаміді, який використовують як розчинник. Ця реакція заміщення відбувається впродовж тривалого часу і призводить до утворення (1-[4-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-н-бутил]імідазолу) (IV) з низьким виходом (51,7%). На наступній стадії синтезу нітрату бутконазолу (1-[4-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-н-бутил]імідазол) (IV) обробляють хлористим тіонілом (який одночасно є реагентом і розчинником) при температурі 65-70°C з утворенням 1-[4-(4-хлорфеніл)-2-хлор-н-бутил]імідазолу формули (V).



Потім реакційну суміш випарюють до сухого залишку. Для видалення надлишку хлористого тіонілу, сильної корозійно-активної речовини, потрібне спеціальне обладнання; це також відноситься до обробки відходів, тобто цей спосіб відрізняється високим ступенем екологічного ризику. Залишок розчиняють у дихлорметані, розчин підлягають шляхом додавання водного розчину карбонату калію. Фази розділяють, органічний шар промивають водою, висушують над сульфатом магнію і випарюють, щоб одержати 1-[4-(4-хлорфеніл)-2-хлор-н-бутил]-імідазол (V) у вигляді смоли. Згадана смола, розчинена в ацетоні, взаємодіє з 2,6-дихлортіофенолом у присутності карбонату калію впродовж тривалого часу. По завершенні реакції неорганічні солі видаляють при фільтруванні, розчинник випарюють, і залишок розподіляють між водою та ефіром. Нітрат бутоконазолу осаджують азотною кислотою з ефірного шару. Кінцевий продукт кристалізується у вигляді пластинок білого кольору із суміші ацетону та етилацетату (вихід: 84%).

Метою винаходу є розробка способу, в якому є можливим одержання активної речовини високого ступеня чистоти і з високим виходом, і, крім того, в якому не потрібне використання розчинників, які є вогнебезпечними або вибухонебезпечними (ефір), канцерогенними (диметилформамід) або корозійними (хлористий тіоніл) рідинами, та реагентів (наприклад, гідрид натрію), які є вогнебезпечними або вибухонебезпечними речовинами.

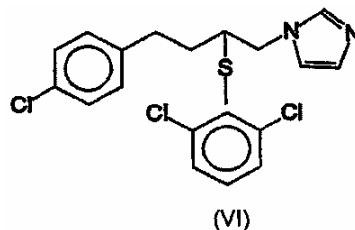
Несподівано було виявлено, що у перебігу взаємодії вихідного матеріалу 1-хлор-4-хлорфеніл-2-бутанолу (II) з імідазолом (III) у суміші толуолу та водного розчину гідроксиду натрію у присутності каталізатору міжфазового перенесення, ключовий інтермедіат (1-[4-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-н-бутил]імідазол) (IV) утворюється з високим виходом (95%) впродовж меншого часу.

Далі була вивчена можливість застосування альтернативних розчинників для заміни хлористого тіонілу, який виконує функцію розчинника на стадії перетворення (1-[4-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-н-бутил]імідазолу) (IV) на (1-[4-(4-хлорфеніл)-2-хлор-н-бутил]імідазол) (V). При використанні інертних розчинників, таких як дихлорметан, толуол, хлорбензол і диметилформамід, у результаті реакції хлорування одержували в'язку реакційну суміш, обробити яку не було можливо. Однак, несподівано було виявлено, що при розчиненні (1-[4-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-н-бутил]імідазолу) (IV) у 1,2-дихлоретані у процесі взаємодії з приблизно еквімолярною кількістю хлористого тіонілу у присутності каталітичної кількості диметилформаміду при температурі 30-35°C утворюється кристалічна суспензія, яка легко перемішується впродовж усього часу реакції, в результаті чого процес хлорування добігає кінця з кількісним виходом 1-[4-(4-хлорфеніл)-2-хлор-н-бутил]імідазолу (V). Оскільки

87674

6

сполука є досить чистою, її не ізолюють, але відокремлюють шляхом екстракції і піддають взаємодії безпосередньо з 2,6-дихлортіофенолом у метилізобутилкетоні з утворенням 1-[4-(4-хлорфеніл)-2-(2,6-дихлорфенілтіо)-н-бутил]імідазолу (VI) (бутоконазолу).



Бутоконазол виділяють з розчину метилізобутилкетону у формі нітратної солі високого ступеня чистоти (індивідуальні домішки, максимум 0,10%) за рахунок додавання концентрованої азотної кислоти.

Активна речовина - нітрат бутоконазолу звичайно входить до складу мазі і у такому вигляді надходить у продаж. Для одержання сполуки відповідної якості принаймні 95% часток активної речовини повинні мати діаметр менше 75мкм і принаймні 99% з них повинні бути менше 250мкм.

Метою винаходу є розробка способу, який забезпечує одержання продукту з вищезгаданими частками заданого розміру. Несподівано було встановлено, що частки у бажаному діапазоні розмірів можуть бути одержані без способу подрібнення (стадії, що потребує використання спеціального обладнання), таким способом, при якому нітрат бутоконазолу розчиняють у суміші метанолу та метилізобутилкетону, потім цей гарячий розчин додають при перемішуванні до метилізобутилкетону, попередньо охолодженому до температури -5°C або нижче. При таких умовах одержують кінцевий продукт з частками бажаного розміру.

Таким чином, одним з об'єктів цього винаходу є нітрат бутоконазолу високого ступеня чистоти формули (I) (хімічна назва: нітрат 1-[4-(4-хлорфеніл)-2-(2,6-дихлорфенілтіо)-н-бутил]імідазолу) із вмістом хімічних домішок максимум 0,1мас. %.

Іншим об'єктом цього винаходу є спосіб одержання згаданого вище продукту, при цьому згаданий спосіб має у своєму складі стадії:

а) взаємодії 1-хлор-4-хлорфеніл-2-бутанолу з імідазолом формули (III) з утворенням сполуки формули (IV);

б) взаємодії сполуки формули (IV), одержаної на стадії а), з хлористим тіонілом з утворенням сполуки формули (V); і

с) взаємодії сполуки формули (V), одержаної на стадії б), з 2,6-дихлортіофенолом, який відрізняється тим, що:

стадію а) проводять у суміші розчинника, який не змішується з водою, і водного розчину гідроксиду або карбонату лужного металу у присутності каталізатора міжфазового перенесення;

стадію б) здійснюють у розчині 1,2-дихлоретану у присутності диметилформаміду, в якій також використовують 1-1,2моль хлористого

тіонілу у розрахунку на кількість сполуки формули (IV); і

стадію с) проводять без виділення продукту (VI); і

до бутконазолу (VI), що перебуває у розчині, одержаному на стадії с), додають азотну кислоту, і продукт виділяють у вигляді нітратної солі.

У кращому варіанті здійснення винаходу як розчинник, що не змішується з водою, використовують ароматичний вуглеводень, як гідроксид або карбонат лужного металу використовують гідроксид натрію або карбонат натрію, і на стадії с) використовують 1,1моль хлористого тіонілу.

В іншому варіанті здійснення винаходу ароматичним вуглеводнем є толуол.

Додатковим об'єктом винаходу є нітрат бутконазолу високого ступеня чистоти, який містить максимум 0,1мас.% хімічних домішок, в якому принаймні 95% часток речовини мають діаметр менше 75мкм і принаймні 99% часток мають діаметр менше 250мкм.

Ще одним об'єктом винаходу є спосіб одержання згаданого вище продукту, виходячи з нітрату бутконазолу високого ступеня чистоти, таким чином, що вихідний матеріал розчиняють у суміші метанолу і метилізобутилкетону у співвідношенні 1-1,25:1 (за об'ємом), охолодженій до температури від 5°C до -15°C, потім виділяють одержаний продукт. У кращому варіанті здійснення способу температура охолодження складає від -5°C до -10°C, а об'ємне співвідношення метанол/метилізобутилкетон дорівнює 1,25:1.

До обсягу винаходу також входить фармацевтична композиція, яка містить згаданий вище продукт, одержувана у перебігу згаданого вище способу у вигляді суміші з добавками, відомими з рівня техніки.

Крім того, винахід ілюструють подальші приклади, які не обмежують приклади здійснення винаходу.

Прикладі.

Одержання (1-[4-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-н-бутил]імідазолу) (IV)

До розчину, який містить 56,7г (0,26моль) 1-хлор-4-хлорфеніл-2-бутанолу [J. of Medicinal Chemistry, 1978. Vol. 21. No. 8. p. 842] у 200мл толуолу, додають 36,2г (0,9моль) гідроксиду натрію, розчиненого у 100мл води, 6,4г (0,028моль) хлориду бензилтриетиламону і 35,2г (0,51моль) імідазолу (III). Реакційну суміш нагрівають до температури 93-95°C впродовж однієї години, потім температуру знижують до 60°C, фази розділяють, і до органічного шару додають воду (100мл). Потім суміш перемішують спочатку при температурі 22-25°C впродовж 1 години, потім при температурі 0-5°C впродовж двох годин. Кристали відокремлюють фільтрацією, промивають водою (2 рази по 35мл) з температурою 0-5°C, одержуючи 74г вологого (1-[4-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-н-бутил]імідазолу), який висушують при максимальній температурі 50°C у вакуумі, щоб одержати 61,6г (вихід 95%) продукту. При перекристалізації з етилацетату одержують 52,4г (85%) сухого продукту з температурою плавлення 104-106°C.

Приклад 2.

Одержання нітрату 1-[4-(4-хлорфеніл)-2-(2,6-дихлорфенілтіо)-н-бутил]імідазолу (I)

Суспендують у 125мл 1,2-дихлоретану 25г (0,1моль) 1-[4-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-2-н-бутил]імідазолу (IV), до цієї суспензії додають диметилформамід (1мл) і хлористий тіоніл (13,6г; 0,11моль) при температурі 30-32°C, і реакційну суміш витримують при температурі 35-38°C впродовж 1,5 годин при перемішуванні. По завершенні реакції хлорування гомогенний розчин охолоджують до температури 15-18°C, надлишок хлористого тіонілу розкладають водою (10мл), потім знову до розчину додають воду (80мл). Після перемішування при температурі 20-22°C впродовж 0,5 години фази відокремлюють, і органічний шар екстрагують водою (30мл). До водного розчину додають метилізобутилкетон (250мл), і значення pH суміші регулюють у діапазоні 8,5-9, додаючи 15г (0,14моль) карбонату натрію, розчиненого у воді (70мл). Суміш перемішують при температурі 22-25°C впродовж 0,5 години, фази відокремлюють, з органічного шару відганяють фракцію (50мл) для видалення води, і до розчину, що залишився, додають 26,8г (0,15моль) 2,6-дихлортіофенолу і 40г (0,29моль) сухого карбонату калію. Суспензію перемішують при температурі 105-108°C в атмосфері азоту впродовж 3-4 годин. По завершенні реакції неорганічні солі видаляють фільтрацією при температурі 22-25°C, фільтрат промивають і освітлюють, додаючи активоване вугілля, і підкислюють прозорий розчин до pH 3-3,5 шляхом додавання приблизно 8-9мл 65%-ної азотної кислоти. Розчин перемішують при тій самій температурі впродовж 1 години, потім температуру знижують до 8-12°C. Одержані кристали фільтрують і промивають, щоб одержати 48г вологого нітрату 1-[4-(4-хлорфеніл)-2-(2,6-дихлорфенілтіо)-н-бутил]імідазолу, що відповідає 42,6г (90%) сухого продукту.

Приклад 3.

Одержання нітрату 1-[4-(4-хлорфеніл)-2-(2,6-дихлорфенілтіо)-н-бутил]імідазолу з частками заданого розміру

Розчиняють 48г вологого нітрату 1-[4-(4-хлорфеніл)-2-(2,6-дихлорфенілтіо)-н-бутил]імідазолу, одержаного як описано у прикладі 2, у суміші метанолу (120мл) і метилізобутилкетону (96мл) при температурі 65-70°C, і цей розчин вводять тонким струменем у 96мл метилізобутилкетону, охолодженого до -5°C. Одержану кристалічну суспензію витримують при температурі 0-10°C при перемішуванні впродовж 1 години, потім фільтрують, промивають метилізобутилкетон (2 рази по 15мл) при температурі 0-5°C і висушують при 50°C у вакуумі до постійної ваги.

Суха вага: 40,5г (95%)

Загальна кількість домішок: 0,05% (визначено методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ))

Розміри часток: <75мкм, 97,4%; <250мкм, 100%.

Результати, наведені вище, одержані аналітичними методами, а саме:

А. Характеристики методу ВЕРХ (високоефективної рідинної хроматографії)

Тип приладу: Spectra System/TSP (виробник: фірма Thermo Separation Products, США)

Хроматографічна колонка: звернена фаза LiChrospher RP-18, довжина 250, внутрішній діаметр 4,0мм, частки 5мкм (Merck, Німеччина, номер за каталогом: 1.50983)

Рухома фаза: метанол:буфер=8:2

Буфер: суміш 2,18г KH_2PO_4 і 4,18г $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, розчинена у 1000мл дистильованої води;

MeOH (чистий для ВЕРХ з градієнтом, Merck, Німеччина, номер за каталогом: 1.06007.2500)

KH_2PO_4 («чда», Merck, Німеччина, номер за каталогом: 1.04877.1000)

$\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ («чда», Merck, Німеччина, номер за каталогом: 1.05099.1000)

Швидкість потоку: 1,0мл/хв.

Температура: 40°C

Детектор: УФ, довжина хвилі 229нм

Розчин для відбору проб: елюент

Концентрація проби: 1,0мг/мл

Введений об'єм проби: 10мкл

Тривалість аналізу: 40 хвилин

Параметр аналізу: метод нормалізації площ

пиків

Приблизний час утримування: 11,9 хвилин

В. Розмір часток:

Розмір часток визначали гранулометричним аналізом із використанням сита Alpine під дією повітряного струменя.