



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114593** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 263/40** (2006.01)**C07D 405/14** (2006.01)**A61K 31/421** (2006.01)**C07D 405/06** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2013 05952	(72) Винахідник(и):	Якоанджелі Томмазо (ІТ/ІТ), Кьяваріні Маріо (ІТ/ІТ), Фаціо Антонелло (ІТ/ІТ), Марчетті Марцелло (ІТ/ІТ), Чоттолі Джованні Баттіста (ІТ/ІТ)
(22) Дата подання заявки:	17.01.2012	(73) Власник(и):	АЦЬСНДЕ КІМІКЕ РІУНІТЕ АНДЖЕЛІНІ ФРАНЧЕСКО А.ЧІ.Р.А.Ф. С.п.А., Viale Amelia, 70, I-00181 Roma, Italy (ІТ)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.07.2017	(74) Представник:	Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11152849.3, 61/439,127	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2007/185177 A1, 09.08.2007 WO 2008/006096 A1, 10.01.2008 WO 03/061552 A2, 31.07.2003 GOSTA AKERLOF, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (1932-11-01), vol. 54, no. 11, PAGE 4125-4139 GORDON R. LEADER ET AL, "The Dielectric Constant of N-Methylamides", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (1951-12-19), vol. 73, no. 12, PAGE 5731-5733
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	01.02.2011, 03.02.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.10.2013, Бюл.№ 19		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.07.2017, Бюл.№ 13		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2012/050609, 17.01.2012		

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ МЕТАКСАЛОНУ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується способу одержання метаксалону, що включає реакцію тригліцидилу ізоціанурату (ТГІЦ) з м-ксиленолом, де зазначену реакцію проводять у суміші розчинників, що включає апротонний полярний розчинник з діелектричною проникністю, більшою ніж або рівною 30, та щонайменше один інший розчинник, вибраний з групи, що включає аполярні розчинники та апротонні полярні розчинники з діелектричною проникністю нижче 30, де зазначена суміш розчинників включає від 5 до 40 мас. % зазначеного першого розчинника та від 95 до 60 мас. % зазначеного другого розчинника, додаючи ТГІЦ при температурі між 30 °С та 50 °С, та після додавання ТГІЦ підвищуючи температуру реакційного розчину до значення від 80 °С до 180 °С впродовж часу від 120 до 180 хвилин при швидкості зростання не більше ніж 1,25 °С на хвилину. Винахід також стосується метаксалону із зниженим вмістом домішок, отримуваних з обернених реакцій та/або бічних реакцій способу виробництва.

UA 114593 C2

ГАЛУЗЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід відноситься до способу одержання метаксалону.

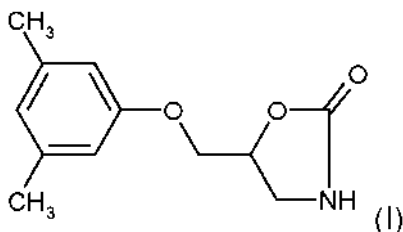
Зокрема, даний винахід відноситься до покращеного способу одержання метаксалону, який включає реакцію між тригліцидил ізоціануратом та 3,5-диметилфенолом.

Крім того, даний винахід також відноситься до метаксалону із зниженим вмістом домішок, отримуваних з обернених реакцій та/або бічних реакцій способу виробництва.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Метаксалон являє собою міорелаксант, використовуваний для розслаблення м'язів та полегшення болю, викликаного напруженнями, розтягненнями та іншими кістково-м'язовими патологічними станами. Його точний механізм дії невідомий, але він може бути обумовленим загальним пригніченням центральної нервової системи. Він вважається помірно сильним міорелаксантом, з відносно низькою частотою появи побічних ефектів.

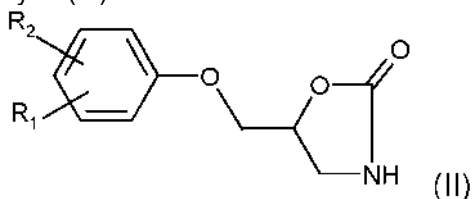
Метаксалон (ММ:221) має загальну назву 5-[(3,5-диметилфенокси)метил]-1,3-оксазолідин-2-он, що має наступну структурну формулу (I):



Патент FR 1,487,641 описує спосіб одержання 5-арилоксиметил-2-оксазолідонів та 5-арилтіометил-2-оксазолідонів, що включає реакцію між тригліцидил-ізоціануратом (ТГІЦ) та, відповідно, фенолами або тіофенолами при температурі між 60°C та 230°C необов'язково у присутності акцептору протонів, тобто неорганічної або органічної основи, та/або органічних розчинників, наприклад, бензолу, толуолу, хлорбензолу, диметилформаміду (ДМФА), диметилсульфоксиду (ДМСО), ацетону, ацетофенону, бензофенону, бензонітрилу та ацетонітрилу.

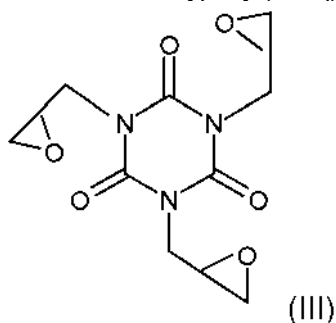
У способі, описаному у прикладі 7 патенту FR 1,487,641, метаксалон одержують шляхом введення у реакцію ТГІЦ (ММ:297) з м-ксиленолом (загальна назва - 3,5-диметилфенол - ММ:122) у хлорбензолі при зрошенні з молярним співвідношенням ТГІЦ до м-ксиленолу приблизно 1:3. Описаний спосіб передбачає використання 300 мл розчиннику (хлорбензол) на 29,7 г ТГІЦ, що дорівнює 3 літрам розчиннику на моль ТГІЦ. Зазначена реакція закінчується за період часу 13 годин з виходом приблизно 74 мас.%.

Патент US 6,562,980 описує спосіб одержання 5-арилоксиметил-2-оксазолідонів загальної формули (II)

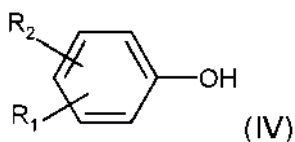


де R₁ та R₂ може являти собою атом водню або атом галогену або лінійний або розгалужений алкіл або алкокси групу з не більше ніж 3 атомами вуглецю.

Спосіб, описаний у патенті US 6,562,980, передбачає введення у реакцію тригліцидил ізоціанурату (ТГІЦ) з підходящим фенолом. Зокрема, спосіб передбачає введення у реакцію тригліцидил ізоціанурату (ТГІЦ) формули (III)



з фенолом формули (IV)



де R_1 та R_2 приймають значення, представлені вище.

Зокрема, один препаративний приклад патенту US 6,562,980 описує одержання метаксалону шляхом проведення реакції між ТГІЦ та 3,5-диметилфенолом (м-ксиленолом).

Зазначену реакцію проводять у розчиннику при зрошенні з молярним співвідношенням ТГІЦ до м-ксиленолу приблизно 1:3. Кращим розчинником є ацетон, який може бути використаний у комбінації з водою, але описана й можливість використання етанолу, етилацетату та хлороформу.

Переважно, реакцію проводять у присутності основи, такої як NaOH або NH_4OH , у атмосфері азоту. Зазначена реакція закінчується за період часу від 10 та 60 годин, переважно від 12 до 24 годин.

У відповідності з патентом US 6,562,980, у зазначеній реакції кожна з гідроксильних груп фенолу вступає у реакцію з однією з трьох епоксипропільних груп, які у свою чергу вступають у реакцію з амідною групою ізоціанурату з утворенням 1,3-оксазолідин-2-онового кільця.

Приклад у патенті US 6,562,980 описує використання 50 мл розчиннику (ацетону) на 10 ммоль ТГІЦ (дорівнює приблизно 5 літрам розчиннику на моль ТГІЦ) та 1,2 грами основи (NaOH) на 10 ммоль ТГІЦ (дорівнює приблизно трьом молям основи на моль ТГІЦ).

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Заявник звернув увагу, що способи одержання, описані у попередньому рівні техніки, мають різні недоліки.

По-перше, заявник звернув увагу, що способи одержання, описані у попередньому рівні техніки, не сумісні з вимогами високої продуктивності та низької вартості, які наразі встановлені для промислового виробництва цього типу продукту.

Фактично, час реакції від 12 до 24 годин потребує використання виробничого обладнання впродовж двох або трьох робочих змін, або навіть більше. Крім того, використання великих кількостей розчиннику та основи означає високу вартість вихідних матеріалів, високу вартість для розділення та високу вартість для очищення.

Більше того, заявник виявив, що вихід способу реакції, описаного у зазначеному вище патенті US 6,562,980, становить нижче 30%. Фактично, вихід 81%, задекларований у патенті US 6,562,980, являє собою молярний вихід (1,8 г метаксалону еквівалентно приблизно 8,1 ммоль), некоректно порахований, так як він відноситься до молярної кількості використовуваного ТГІЦ (10 ммоль) без урахування того, що з 1 моля ТГІЦ теоретично можливо отримати 3 моля метаксалону. Правильний молярний вихід, еквівалентний виходу за масою, отриманий за способом реакції, описаної у зазначеному вище патенті US 6,562,980, таким чином, становить приблизно 27%.

Нарешті, заявник виявив, що способи одержання, описані у попередньому рівні техніки, спричиняють утворення (i) генотоксичних домішок, що включають епоксидні групи, представлені сполуками, отриманими з оберненої реакції між ТГІЦ та м-ксиленолом та/або з самого ТГІЦ та (ii) домішок, отриманих з побічної реакції між вже утвореним метаксалом та залишковим ТГІЦ, що присутній у реакційному розчині.

Тому заявник розглянув проблему розробки нового способу одержання метаксалону, здатного подолати описані вище недоліки.

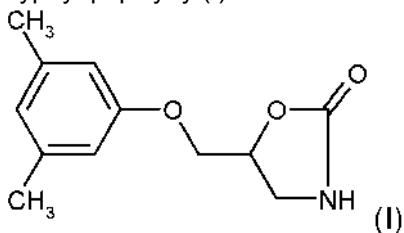
Заявник виявив новий спосіб одержання метаксалону, який значно покращує, з одного боку, промислову продуктивність, із скороченням часу та вартості реакції нового процесу у порівнянні з процесами, відомими до даного часу, та, з другого боку, вихід та якість продукту реакції.

Заявник неочікувано виявив, що метаксалон може бути легко одержаний з часом реакції менше, ніж десять годин, переважно менше, ніж вісім годин, та зокрема приблизно п'ять годин, шляхом введення у реакцію тригліцидил ізоціанурату (ТГІЦ) з м-ксиленолом у суміші розчинників, що включає апротонний полярний розчинник з діелектричною проникністю більшою, ніж або рівною 30, та щонайменше один інший розчинник, вибраний з групи, що включає аполлярні розчинники та апротонні полярні розчинники з діелектричною проникністю нижче 30, переважно нижче 25, та шляхом підвищення температури реакційного розчину до значення від 80°C до 180°C , переважно від 100°C до 160°C , впродовж часу від 120 до 180 хвилин, зі швидкістю підвищення температури переважно не більше ніж $1,25^\circ\text{C}/\text{хвил}$.

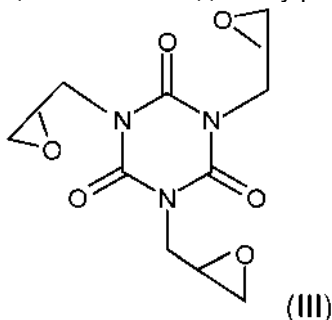
Заявник неочікувано виявив, що працюючи у описаних вище умовах, використовувані об'єми розчиннику та кількості основи можуть бути значно знижені. Зокрема, використовувана кількість розчиннику може бути менше, ніж 1 літр на моль ТГІЦ, та кількість основи може бути менше, ніж

одна десята моля на моль ТГІЦ.

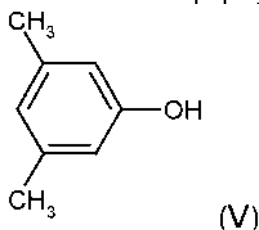
Отже, даний винахід відноситься до способу одержання метаксалону, що має наступну структурну формулу (I):



5 що включає введення у реакцію тригліцидил ізоціанурату (ТГІЦ) формули (III)



з м-ксиленолом формули (V)



10 який відрізняється тим, що зазначену реакцію проводять у суміші розчинників, що включає перший розчинник, вибраний з групи, що включає апротонні полярні розчинники з діелектричною проникністю більшою, ніж або рівною 30, та другий розчинник, вибраний з групи, що включає аполярні розчинники та апротонні полярні розчинники з діелектричною проникністю нижче 30, переважно нижче 25, де зазначена суміш розчинників включає від 5 до 40 мас. % зазначеного першого розчиннику та від 95 до 60% мас. % зазначеного другого розчиннику, додаючи ТГІЦ при температурі між 30°C та 50°C та, після додавання ТГІЦ, підвищуючи температуру реакційного розчину до значення від 80°C до 180°C впродовж часу від 120 до 180 хвилин при швидкості підвищення не більше, ніж 1,25°C на хвилину.

20 Більше того, заявник неочікувано виявив, що метаксалон, отриманий за способом даного винаходу, має знижений вміст домішок, та зокрема (i) генотоксичних домішок, що містять епоксидні групи, представлені сполуками, отриманими з оберненої реакції між ТГІЦ та м-ксиленолом та/або самим ТГІЦ та (ii) домішок, отриманих з бічної реакції між вже утвореним метаксалом та залишковим ТГІЦ, що присутній у реакційному розчині.

25 Тому, даний винахід також відноситься до метаксалону, що включає менше, ніж 1 ppm (i) генотоксичних домішок, що містять епоксидні групи та/або менше, ніж 500 ppm (ii) домішок, отриманих з бічної реакції між вже утвореним метаксалом та залишковим ТГІЦ, що присутній у реакційному розчині.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ДАНОГО ВИНАХОДУ

30 У процесі одержання даного винаходу, реакцію проводять у суміші розчинників, що включає апротонний полярний розчинник з діелектричною проникністю більшою, ніж або рівною 30, та щонайменше один інший розчинник, вибраний з групи, що включає аполярні розчинники та апротонні полярні розчинники з діелектричною проникністю нижче 30, переважно нижче 25.

35 Діелектрична проникність, також відома як відносна діелектрична проникність, являє собою властивість електроізоляційного матеріалу (діелектрику). Діелектрична проникність, як використано у цьому описі, дорівнює співвідношенню ємнісного опору конденсатору, заповненого даним матеріалом, до ємнісного опору ідентичного конденсатору у вакуумі без діелектричного матеріалу. Якщо C являє собою значення ємнісного опору конденсатору, заповненого даним діелектриком, та C_0 являє собою ємнісний опір ідентичного конденсатору у

вакуумі, тоді діелектрична проникність, що позначається грецькою літерою κ , виражається просто як $\kappa = C/C_0$. Діелектрична проникність являє собою число без розмірності. Для цілей даного опису та формули винаходу значення діелектричної проникності розчинників, використовуваних у даному винаході, отримали при 20°C та можуть бути загалом знайдені у хімічних довідниках, таких як, наприклад, "Handbook of Chemistry and Physics" (Довідник з хімії та фізики), David R. Lide, CRC, 83^{-TE} видання, 2002-2003.

Апротонний полярний розчинник з діелектричною проникністю (д.п.) більшою, ніж або рівною 30, переважно використовуваний у процесі одержання даного винаходу, вибирають з N-метилпіролідону (НМП - д.п. = 32,55), диметилформаміду (ДМФА - д.п. = 38,25), диметилсульфоксиду (ДМСО - д.п. = 47,24), гексаметилфосфораміду (ГМФА - д.п. = 31,3), диметилацетаміду (д.п. = 38,85) та ацетонітрилу (д.п. = 36,64).

Переважно, апротонний полярний розчинник вибирають з N-метилпіролідону (НМП) та диметилформаміду (ДМФА).

Переважно використовуваний аполярний розчинник у комбінації з апротонним полярним розчинником, описаним вище, у способі одержання даного винаходу вибирають з циклогексану, гептану, бензолу, толуолу, ксилолу, мезитилену, нафталіну, хлорбензолу, хлоркислолу, хлороформу, пропілового ефіру, ізопропілового ефіру, бутилового ефіру, пентилового ефіру, бензилетилового ефіру, тетрагідрофурану (ТГФ) та 2-метил-тетрагідрофурану.

Переважно використовуваний апротонний полярний розчинник з діелектричною проникністю нижче 30 переважно у комбінації з апротонним полярним розчинником, описаним вище, у способі одержання даного винаходу вибирають з ацетону (д.п. = 21,01), метил-етил-кетону (д.п. = 18,56), метил-бутил-кетону (д.п. = 14,56), метил-ізобутил-кетону (д.п. = 13,11), 2-пентанону (д.п. = 15,45), циклопентанону (д.п. = 13,58) та 2-гептанону (д.п. = 11,95).

Переважно, аполярний розчинник вибирають з групи, що включає ароматичні вуглеводні, зокрема толуол та ксилол, та апротонний полярний розчинник з діелектричною проникністю нижче 30 вибирають з групи, що включає кетони, зокрема метил-ізобутил-кетон (МІК).

Переважно, суміш розчинників включає від 10 до 30 мас.%, апротонного полярного розчиннику з діелектричною проникністю більшою, ніж або рівною 30.

Переважно, суміш розчинників включає від 90 до 70 мас.%, аполярного розчиннику та/або апротонного полярного розчиннику з діелектричною проникністю нижче 30.

Суміш розчинників, використовувана у процесі даного винаходу, має точку кипіння від 80°C до 180°C.

У процесі одержання даного винаходу реакційний розчин включає тригліцидил ізоціанурат (ТГІЦ), що має зазначену вище формулу (III), та м-ксиленол, що має зазначену вище формулу (V), розчинені у зазначеній вище суміші розчинників.

Переважно, кількість суміші розчинників становить менше, ніж 1 літр на моль ТГІЦ.

Стехіометрія реакції між м-ксиленолом та ТГІЦ потребує три молі м-ксиленолу на моль ТГІЦ. У процесі одержання даного винаходу реакційний розчин включає стехіометричну кількість м-ксиленолу та ТГІЦ.

Переважно, реакційний розчин додатково включає основу та каталізатор фазового переносу.

Основа може являти собою органічну або неорганічну основу. Переважно неорганічна основа може бути представлена оксидами або гідроксидами лужних металів, такими як NaOH, КОН, LiOH, або карбонатами лужних металів або лужноземельних металів, такими як Ca₂CO₃, K₂CO₃. Органічна основа може являти собою триетиламін (ТЕА), діазобіциклоундецен (ДБУ), дибутиламін (ДБА), і так далі. Переважно, основа являє собою неорганічну основу, представлену оксидами або гідроксидами лужних металів, зокрема NaOH та КОН.

Кількість основи, доданої до реакційного розчину перед додаванням ТГІЦ, становить від 3 до 10 мольн. %, переважно від 3 до 6 мольн. %, відносно молярної кількості ТГІЦ, присутнього у тому ж реакційному розчині.

Каталізатор фазового переносу являє собою сполуку, яка промотує реакцію між сполуками у різних фазах. Як правило, ці сполуки представлені солями, зокрема такими як галогеніди, четвертинного амонію або фосфонію. Приклади каталізаторів фазового переносу для застосування у процесі даного винаходу являють собою такі як: метилтриетиламонію хлорид, тетрабутиламонію хлорид, тетраетиламонію хлорид, тетраетиламонію бромід, тетраметиламонію бромід, тетраметиламонію хлорид, тетрапропіламонію бромід, триетилметиламонію хлорид, триметилфеніламонію хлорид, триметилфеніламонію бромід, триметилбензиламонію бромід, триметилбензиламонію хлорид, триетилбензиламонію хлорид, триетилбензиламонію бромід, трибутилбензиламонію хлорид, трибутилбензиламонію бромід, (1-бутил)триетиламонію бромід, додецилтриметиламонію бромід, додецилтриметиламонію

хлорид, тетра-н-бутилфосфонію бромід, тетрафенілфосфонію бромід. Переважно, каталізатор фазового переносу, використовуваний у процесі одержання даного винаходу, являє собою триетилбензиламонію хлорид (ТЕБАХ).

Кількість каталізатору фазового переносу, що додається до реакційного розчину, становить від 0,5 до 5 мольн. %, переважно від 1 до 3 мольн. % відносно кількості ТГІЦ, що присутня у зазначеному реакційному розчині.

У процесі одержання даного винаходу розчин, що включає м-ксиленол, основу та каталізатор фазового переносу, розчинені у суміші розчинників, переважно нагрівають до температури від 30°C до 50°C, переважно від 35°C до 45°C, перед додаванням ТГІЦ.

Після додавання ТГІЦ, реакційний розчин поступово нагрівають, поки він не досягне температури реакції від 80°C до 180°C впродовж часу від 120 до 180 хвилин.

Переважно, реакційний розчин поступово нагрівають, поки він не досягне температури реакції від 100°C до 160°C, та зокрема від 115°C до 145°C.

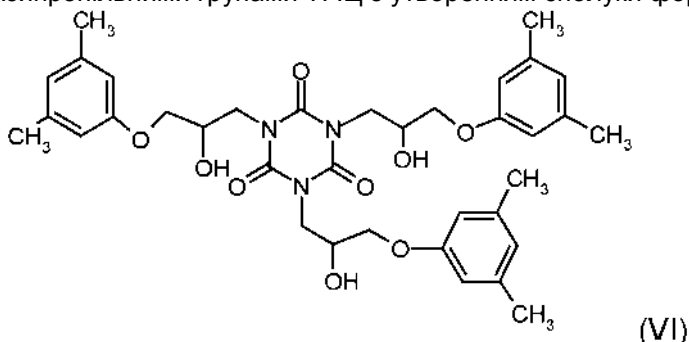
Переважно, реакційний розчин поступово нагрівають при швидкості зростання переважно не більше, ніж 1,00°C на хвилину, та більш переважно не більше, ніж 0,75°C на хвилину.

Спосіб зростання температури може передбачати одну або більше зупинок при проміжних сталих температурах. Наприклад, якщо температура, якої необхідно досягти, становить 140°C, зупинка може бути передбачена при температурі від 90°C до 110°C, або дві зупинки при температурі від 80°C до 100°C та від 100°C до 120°C відповідно, або три зупинки при температурі від 60°C до 80°C, від 80°C до 100°C та від 100°C до 120°C відповідно. Тривалість зупинки може змінюватися у інтервалі від 10 до 60 хвилин.

Наприкінці фази збільшення температури, кількість основи від 3 до 10 мольн. %, переважно від 5 до 8 мольн. %, відносно молярної кількості ТГІЦ, присутнього у вихідному реакційному розчині, знову додають до реакційного розчину.

Температуру реакції переважно підтримують впродовж часу реакції від 60 до 120 хвилин.

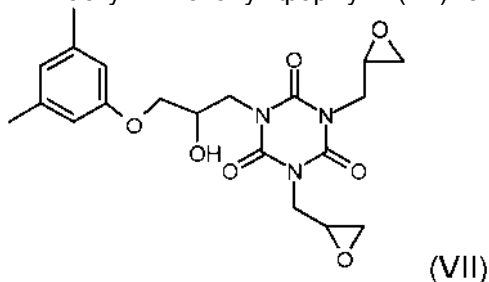
Реакція між м-ксиленолом та ТГІЦ являє собою реакцію між гідроксилом м-ксиленолу та епоксидним кільцем ТГІЦ. Зокрема, три молекули м-ксиленолу вступають у реакцію з трьома епоксипропільними групами ТГІЦ з утворенням сполуки формули (VI).

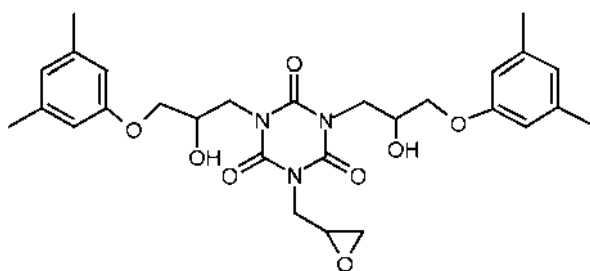


Нарешті, вважають, що три гідроксильні групи сполуки (VI) вступають у реакцію з амідною групою ізоціануратного кільця, що потім зазнає перегрупування, яке веде до утворення оксазолідин-2-онового кільця, та далі до утворення трьох молекул метаксалону, що має зазначену вище формулу (I).

Заявник зауважив, що способи одержання, описані у попередньому рівні техніки, приводять до утворення (i) генотоксичних домішок, представлених сполуками, отриманими з оберненої реакції між ТГІЦ та м-ксиленолом, та/або з самого ТГІЦ та (ii) домішок, отриманих з бічної реакції між вже утвореним метаксалonom та залишковим ТГІЦ, що присутній у реакційному розчині.

Що стосується домішок (i), заявник помітив, що реакція утворення сполуки формули (VI) включає проміжні фази реакції ТГІЦ з однією або двома молекулами м-ксиленолу, що веде до утворення наступних сполук формули (VII) та (VIII).



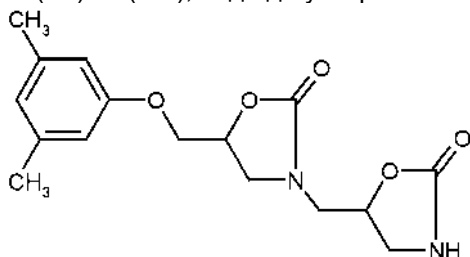


(VIII)

Заявник знайшов, що в умовах реакції, описаних у попередньому рівні техніки, сполуки формули (VII) та (VIII), а також сам ТГІЦ, залишаються як домішки у метаксалоновому кінцевому продукті. Через присутність епоксипропільних груп, сполуки формули (VII) та (VIII) та сам ТГІЦ

5 вважаються генотоксичними домішками.

Що стосується домішок (ii), реакція між вже сформованим метаксалонем та епоксидними групами, все ще присутніми у реакційній суміші, наприклад, епоксидними групи ТГІЦ або сполук формули (VII) та (VIII), веде до утворення сполуки формули (IX).



(IX)

10 Заявник знайшов, що у способі одержання даного винаходу, присутність суміші розчинників та поступове нагрівання реакційного розчину прискорює закінчення реакції між м-ксиленолом та ТГІЦ з утворенням сполуки формули (VI).

Наступне додавання основи та підтримання температури реакції в такому разі прискорює кінцеве перегрупування сполуки формули (VI) з утворенням метаксалону, як описано вище.

15 По закінченні часу реакції реакційний розчин далі переважно охолоджують до температури від 0°C до 20°C для прискорення кристалізації продукту, який потім відділяють та промивають загально прийнятими способами, необов'язково з допомогою підходящих розчинників, наприклад тих же розчинників, що і описані раніше, зокрема таких як толуол, ксилол та МІК.

20 Таким чином, спосіб одержання даного винаходу, а також використання менших кількостей розчинників та основи, гарантує більш високий вихід та кращу якість метаксалонового кінцевого продукту.

Зокрема, спосіб одержання даного винаходу робить можливим одержання виходу метаксалону більшим, ніж або рівним 60 мас.% відносно теоретично можливого, з якістю більшою, ніж або рівною 99,8%.

25 Зокрема, метаксалоновий кінцевий продукт, отриманий відповідно до способу одержання даного винаходу, містить кількість генотоксичних домішок, що містять епоксиди, представлені непрореагованим ТГІЦ та сполуками формули (VII) та (VIII), нижче 1 ppm, переважно нижче 0,5 ppm, та навіть більш переважно нижче 0,1 ppm.

30 Тому, додатковий аспект даного винаходу відноситься до метаксалону, що включає менше, ніж 1 ppm генотоксичних домішок, що містять епоксиди, представлені непрореагованим ТГІЦ та сполуками формули (VII) та (VIII), описаними вище.

Переважно, метаксалон даного винаходу включає менше, ніж 0,5 ppm, та навіть більш переважно менше, ніж 0,1 ppm, генотоксичних домішок, що містять епоксиди, представлені ТГІЦ та сполуками формули (VII) та (VIII), описаними вище.

35 Більше того, метаксалон даного винаходу включає менше, ніж 500 ppm, переважно менше, ніж 300 ppm, та навіть більш переважно менше, ніж 100 ppm, домішок, отриманих з бічної реакції між вже утвореним метаксалонем та залишковим ТГІЦ, що присутній у реакційному розчині, наприклад, сполуки формули (IX), описаної вище.

40 Наступні приклади допомагають проілюструвати даний винахід, не обмежуючи його ні в якій мірі.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Приклад 1

Одержання метаксалону у метил-ізобутил-кетоні (МІК) та N-метилпіролідоні (НМП)

1-літрову круглодонну колбу завантажують приблизно 180 мл МІК, 101 г м-ксиленолу, 20 мл

НМП, 1,0 г триетилбензиламонію хлориду (ТЕБАХ) та 0,40 г NaOH. Реакційний розчин нагрівають до приблизно 40°C та утримують при цій температурі впродовж приблизно 30 хвилин.

Потім додають 82 г тригліцидил ізоціанурату (ТГІЦ) та реакційний розчин нагрівають до 100°C впродовж приблизно 3 годин, з постійною швидкістю зростання температури приблизно 0,33°C/хвил.

Після цього часу, додають додаткові 0,8 г NaOH до реакційного розчину, його нагрівають до 120°C з постійною швидкістю зростання температури приблизно 1,00°C/хвил., та утримують при цій температурі впродовж приблизно 90 хвилин.

Потім реакційний розчин розводять за допомогою приблизно 70 мл МІК, та охолоджують до температури від 0° до 5°C. Метаксалоновий продукт виділяють фільтруванням, та очищують обробкою за допомогою приблизно 360 мл МІК при 40°C.

Метаксалон, отриманий таким чином, фільтрують, промивають двічі за допомогою МІК та наприкінці водою, та сушать у вакуумі при приблизно 70°C. Вихід становить 120 г, що дорівнює 65 мас.% від теоретичного. Виміряна за допомогою ВЕРХ чистота дорівнює 99,9%.

¹H ЯМР

Хімічний зсув (ppm)	Мультиплетність
2,23	Синглет
3,31	Дублет дублетів
3,60	Триплет
4,00-4,15	Мультиплет
4,81-4,92	Мультиплет
6,56	Синглет
6,59	Синглет
7,53	Синглет

¹³C ЯМР

Хімічний зсув (ppm)
20,9
41,4
68,4
73,5
112,3
122,5
138,6
158,1
158,5

Приклад 2

Одержання метаксалону у толуолі та N-метилпіролідоні (НМП)

1-літрову круглодонну колбу завантажують приблизно 180 мл толуолу, 100,3 г м-ксиленолу, 20 мл НМП, 1,0 г триетилбензиламонію хлориду (ТЕБАХ) та 0,40 г NaOH. Реакційний розчин нагрівають до приблизно 40°C та утримують при цій температурі впродовж приблизно 30 хвилин.

Потім додають 81,4 г тригліцидил ізоціанурату (ТГІЦ) та реакційний розчин нагрівають до 100°C впродовж приблизно 3 годин, з постійною швидкістю зростання температури приблизно 0,33°C/хвил.

Після цього часу, до реакційного розчину додають ще 0,8 г NaOH, його нагрівають до 118°C при постійній швидкості зростання температури приблизно 1,00°C/хвил. та утримують при цій температурі впродовж приблизно 90 хвилин.

Потім реакційний розчин розводять за допомогою приблизно 70 мл толуолу, та охолоджують до температури від 0° до 5°C. Метаксалоновий продукт виділяють фільтруванням, та очищують обробкою за допомогою приблизно 360 мл толуолу при 40°C.

Отриманий таким чином метаксалон фільтрують, промивають двічі за допомогою толуолу та нарешті водою, та сушать у вакуумі при приблизно 70°C. Вихід становить 115 г, що дорівнює 63 мас.% від теоретичного. Виміряна за допомогою ВЕРХ чистота дорівнює 99,9%.

¹H ЯМР

Хімічний зсув (ppm)	Мультиплетність
2,23	Синглет
3,31	Дублет дублетів
3,60	Триплет
4,00-4,15	Мультиплет
4,81-4,92	Мультиплет
6,56	Синглет
6,59	Синглет
7,53	Синглет

5 ¹³C ЯМР

Хімічний зсув (ppm)
20,9
41,4
68,4
73,5
112,3
122,5
138,6
158,1
158,5

Приклад 3

Одержання метаксалону у ксилолі та диметилформаміді (ДМФА)

10 1-літрову круглодонну колбу завантажують приблизно 100 мл ксилолу, 52,7 г м-ксиленолу, 11 мл ДМФА, 0,524 г триетилбензиламонію хлориду (ТЕБАХ) та 0,212 г NaOH. Реакційний розчин нагрівають до приблизно 40°C та утримують при цій температурі впродовж приблизно 30 хвилин.

15 Потім додають 42,7 г тригліцидил ізоціанурату (ТГІЦ) та реакційний розчин нагрівають до 100°C впродовж приблизно 3 годин, з постійною швидкістю зростання температури приблизно 0,33°C/хвил.

Після цього часу, до реакційного розчину додають ще 0,432 г NaOH, його нагрівають до 140°C при постійній швидкості зростання температури приблизно 1,00°C/хвил. та утримують при цій температурі впродовж приблизно 90 хвилин.

20 Потім реакційний розчин розводять за допомогою приблизно 40 мл ксилолу, та охолоджують до температури приблизно 5°C. Метаксалоновий продукт виділяють фільтруванням, та очищують обробкою за допомогою приблизно 300 мл ксилолу при 50°C.

25 Отриманий таким чином метаксалон фільтрують, промивають двічі за допомогою ксилолу та нарешті водою, та сушать у вакуумі при приблизно 70°C. Вихід становить 57 г, що дорівнює 60 мас.% від теоретичного. Виміряна за допомогою ВЕРХ чистота дорівнює 99,8%.

¹H ЯМР

Хімічний зсув (ppm)	Мультиплетність
2,23	Синглет
3,31	Дублет дублетів
3,60	Триплет
4,00-4,15	Мультиплет
4,81-4,92	Мультиплет
6,56	Синглет
6,59	Синглет
7,53	Синглет

30

¹³C ЯМР

Хімічний зсув (ppm)
20,9
41,4
68,4
73,5
112,3
122,5
138,6
158,1
158,5

Приклад 4

5 Аналіз домішок

Три зразки метаксалону, отримані за способом, описаним у прикладах 1, 2 та 3 відповідно, аналізують для визначення генотоксичних домішок, що містять епоксиди, представлені сполуками формули (VII) та (VIII), описаними вище, використовуючи спосіб, описаний нижче.

10 1 мг зразку метаксалону розчиняють у 1 мл суміші вода:ацетонітрил:мурашина кислота у співвідношеннях за об'ємами 50:50:2. Розчин зразку є стійким при кімнатній температурі (25°C) продовж щонайменше 24 годин. Отриманий розчин вводять ін'єкцією у прилад для ВЕРХ з тандемним мас-спектрометром. Хроматографічне розділення проводять за допомогою C18 обернено-фазової аналітичної колонки. Елюат аналізують за допомогою мас-спектрометрії у так званому режимі "позитивних іонів", використовуючи технологію, що позначається MRM (Multiple Reaction Monitoring - Моніторинг Множинних Реакцій).

15 Використовуване обладнання складається з мікронасосу Perkin-Elmer серії 200, автосамплеру Perkin-Elmer серії 200, PX/MC/MC мас-спектрометру Applied Biosystems API3000, оснащеного джерелом TurbolonSpray®, причому все керується програмним забезпеченням Applied Biosystems Analyst.

20 Наступна Таблиця 1 показує технічні умови ВЕРХ обладнання.

Таблиця 1

Аналітична колонка	Discovery HS C18, 3 мкм, 7,5 x 4,6 мм Номер партії 94633-04 Кат. номер 569251-U, Supelco
Рухома фаза	Розчинник А, вода з 0,1 % мурашиної кислоти Розчинник В, ацетонітрил з 0,1% мурашиної кислоти
Потік	1,5 мл/хвил.
Елюювання	Градiєнтне елюювання (*)
Об'єм, що вводиться	100 мкл
Час аналізу	14 хвилин
Промивна фаза інжектору	Вода:ацетонітрил 900:10 (об./об.) з 0,5% мурашиної кислоти
Потік до МС	400 мкл/хвил.
Час утримання	
ТГІЦ	1,5 хвил.
Метаксалон	4,5 хвил.
Сполука VII	6,5 хвил.
Сполука VIII	8,8 хвил.
Програма потоку	
Фаза 0; 0-2 хвил.	До мас-спектрометру
Фаза 1; 2-5 хвил.	Відкидається
Фаза 2; 5-14 хвил.	До мас-спектрометру

(*) Програма градiєнту елюювання передбачає наступні фази:

	Розчинник А (%)	Розчинник В (%)
Фаза 0; 0-2 хвил.	70	30
Фаза 1; 2-10 хвил.	70	30
Фаза 2; 10-10,1 хвил.	20	80
Фаза 3; 10,1-14 хвил.	70	30

Наступна Таблиця 2 показує технічні умови обладнання для тендерної мас-спектрометрії.

Таблиця 2

Іонізація	ESI, режим позитивних іонів
Температура турбо-газу	550 °C
Напруга іонізації IS	5500 В
Потенціал фокусування FP	200 В
Вхідний потенціал EP	10 В
Розпилювач газу NEB	10
Газова завіса CUR	15
Газ для зіткнень CAD	2
Прискорююча напруга СХР	15
Потенціал декластеризації	30 В
Енергія зіткнення	23 В
Режим виявлення	MRM(*)

5

(*) Подробиці MRM режиму збору даних представлені у наступній таблиці

	Q1 MC (аом)*	Q3 MC (аом)*	Час утримання (мсек.)
ТГІЦ	298,1	129,9	200
Сполука VII	420,0	298,0	200
Сполука VIII	542,0	420,0	200

*Атомна одиниця маси

10

Лінійність методу контролюють від 0,05 до 2 ppm для всіх аналітів з кореляційним коефіцієнтом, розрахованим за способом найменших квадратів з лінійною регресією, що дорівнює 0,9998.

15

Точність методу для сполуки VII, як правило, становить 90% при 0,05 ppm, 98% при 0,5 ppm та 97% при 2 ppm.

Точність методу для сполуки VIII, як правило, становить 110% при 0,05 ppm, 98% при 0,5 ppm та 95% при 2 ppm.

20

Прецизійність, виміряна як відносне стандартне відхилення (RSD), для сполуки VII, як правило, становить 6,1% при 0,05 ppm, 1% при 0,5 ppm та 1,7% при 2 ppm.

Прецизійність, виміряна як відносне стандартне відхилення (RSD), для сполуки VIII, як правило, становить 10,1% при 0,05 ppm, 7,3% при 0,5 ppm та 3,7% при 2 ppm.

Ліміт визначення (LOD) вимірюють як 0,0013 ppm для ТГІЦ, 0,01 ppm для сполуки (VII) та 0,02 ppm для сполуки (VIII) як співвідношення сигнал/шум (S/N) за формулою:

$$LOD = 3 \times S/N$$

25

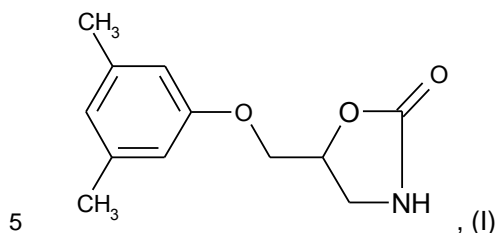
Результати представлені у наступній Таблиці 3.

Таблиця 3

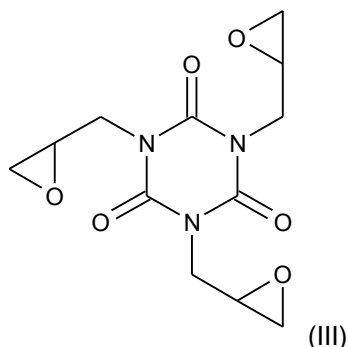
	ТГІЦ	Сполука VII	Сполука VIII
Зразок 1	< 0,0013	<0,01 ppm	<0,1 ppm
Зразок 2	< 0,0013	<0,01 ppm	<0,1 ppm
Зразок 3	< 0,0013	<0,01 ppm	<0,1 ppm

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

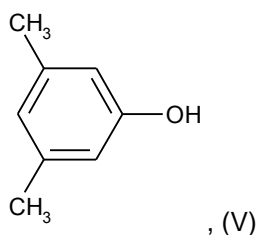
1. Спосіб одержання метаксалону, що має наступну структурну формулу (I):



що включає реакцію тригліцидилу ізоціанурату (ТГІЦ) формули (III)



з м-ксиленолом формули (V)



- 20 який **відрізняється** тим, що реакцію проводять у суміші розчинників, що включає перший розчинник, вибраний з групи, яка включає апротонні полярні розчинники з відносною діелектричною проникністю, більшою ніж або рівною 30, та другий розчинник, вибраний з групи, яка включає аполярні розчинники та апротонні полярні розчинники з відносною діелектричною проникністю нижче 30, де зазначена суміш розчинників включає від 5 до 40 мас. % зазначеного першого розчинника та від 95 до 60 мас. % зазначеного другого розчинника, ТГІЦ додають при температурі між 30 °С та 50 °С, та після додавання ТГІЦ температуру реакційного розчину підвищують до значення від 80 °С до 180 °С впродовж часу від 120 до 180 хвилин при швидкості зростання не більше ніж 1,25 °С на хвилину.
- 25 2. Спосіб одержання метаксалону за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначений апротонний полярний розчинник вибирають з групи, що складається з N-метилпіролідону, диметилформаміду, диметилсульфоксиду, гексаметилфосфораміду, диметилацетаміду та ацетонітрилу, переважно N-метилпіролідону та диметилформаміду.
- 30 3. Спосіб одержання метаксалону за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначений аполярний розчинник вибирають з групи, що складається з циклогексану, гептану, бензолу, толуолу, ксилолу, мезитилену, нафталіну, хлорбензолу, хлорксілолу, хлороформу, пропілового ефіру, ізопропілового ефіру, бутилового ефіру, пентилового ефіру, бензилетилового ефіру, тетрагідрофурану (ТГФ) та 2-метилтетрагідрофурану, переважно толуолу та ксилолу.
- 35 4. Спосіб одержання метаксалону за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначений апротонний полярний розчинник з відносною діелектричною проникністю нижче 30 вибирають з групи, що складається з ацетону, метилетилкетону, метилбутилкетону, метилізобутилкетону, 2-пентанону, циклопентанону та 2-гептанону, переважно метилізобутилкетону.

5. Спосіб одержання метаксалону за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначена суміш розчинників включає від 10 до 30 мас. % зазначеного першого розчинника та від 90 до 70 мас. % зазначеного другого розчинника.
- 5 6. Спосіб одержання метаксалону за п. 1, який **відрізняється** тим, що реакційний розчин додатково включає органічну або неорганічну основу, переважно неорганічну основу, вибрану з групи, що включає оксиди або гідроксиди лужних металів та карбонати лужних металів або лужноземельних металів, та каталізатор фазового переносу, переважно галогенід четвертинного амонію або фосфонію.
- 10 7. Спосіб одержання метаксалону за п. 6, який **відрізняється** тим, що кількість органічної або неорганічної основи в реакційному розчині становить від 3 до 10 мол. %, переважно від 3 до 6 мол. %, по відношенню до молярної кількості ТГІЦ, присутнього у зазначеному реакційному розчині.
- 15 8. Спосіб одержання метаксалону за п. 6, який **відрізняється** тим, що кількість каталізатора фазового переносу в реакційному розчині становить від 0,5 до 5 мол. %, переважно від 1 до 3 мол. %, по відношенню до кількості ТГІЦ, присутнього у зазначеному реакційному розчині.
9. Спосіб одержання метаксалону за п. 6, який **відрізняється** тим, що розчин, що включає м-ксиленол, основу та каталізатор фазового переносу, розчинені у суміші розчинників, нагрівають до температури від 35 °С до 45 °С перед додаванням ТГІЦ.
- 20 10. Спосіб одержання метаксалону за будь-яким з пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що після додавання ТГІЦ реакційний розчин поступово нагрівають до температури від 80 °С до 180 °С впродовж часу від 120 до 180 хвилин.
11. Спосіб одержання метаксалону за будь-яким з пп. 1-10, який **відрізняється** тим, що реакційний розчин поступово нагрівають при швидкості зростання не більше ніж 1,00 °С на хвилину, переважно не більше ніж 0,75 °С на хвилину.
- 25 12. Спосіб одержання метаксалону за п. 11, який **відрізняється** тим, що наприкінці фази поступового підвищення температури кількість основи від 3 до 10 мол. %, переважно від 5 до 8 мол. %, по відношенню до молярної кількості ТГІЦ, присутнього у вихідному реакційному розчині, знову додають до вихідного реакційного розчину.

30

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601
