



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77292 (13) C2
(51) МПК
C07D 487/04 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАЛЕПЛОНУ

1

(21) 20041109259
(22) 12.05.2003
(24) 15.11.2006
(86) PCT/PL03/00043, 12.05.2003
(31) P-353870
(32) 14.05.2002
(33) PL
(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.
(72) Корицінська Моніка, PL, Ставінські Томаш,
PL, Вєчорек Мацей, PL
(73) АДАМЕД СП.З О.О., PL
(56) EP 0208846 A
EP 0776898 A
(57) 1. Спосіб одержання залеплону (N-[3-(3-
ціанопіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл)феніл]-N-
етилацетаміду), який включає реакцію 3-
диметиламіно-1-(3-N-етил-N-ацетиламінофеніл)-2-
пропен-1-ону з 3-амінопіразол-4-карбонітрилом,

2

який відрізняється тим, що реакцію здійснюють у водному розчині мурашиної кислоти при концентрації мурашиної кислоти у межах 20-80% (маса/маса).
2. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що концентрація вищезгаданого розчину мурашиної кислоти становить 35-45% (маса/маса).
3. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що після завершення реакції реакційну суміш розводять водою для досягнення концентрації мурашиної кислоти, нижчої за 40% (маса/маса).
4. Спосіб за будь-яким з пп.1, 2 або 3, який відрізняється тим, що також включає кристалізацію неочищеного залеплону, в оптимальному варіанті - з нижчого алкілового спирту, вибраного з метанолу, етанолу або ізопропанолу, або з нижчого органічного естеру, такого як етилацетат чи бутилацетат.

Винахід стосується галузі синтезу N-[3-(3-ціанопіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл)феніл]-N-етилацетаміду (залеплону), який застосовують у медицині як анкіолітик, седативний засіб та засіб розслаблення скелетних м'язів.

[У патентах EP 0776898 та EP 0208846] описано спосіб одержання залеплону, який полягає у реакції 3-диметиламіно-1-(3-N-етил-N-ацетиламінофеніл)-2-пропен-1-ону з 3-амінопіразол-4-карбонітрилом шляхом нагрівання в оцтовій кислоті [EP 0208846] або у водному розчині оцтової кислоти [EP 0776898]. Згідно з інструкціями, представленими [у EP 0776898], здійснення реакції у водному розчині оцтової кислоти дозволить одержувати продукт, вільний від зайвих забарвлень, у значно більшій вихідній кількості (приблизно 90%) і значно кращої чистоти (понад 98,77%), порівняно з реакцією, здійсненій у нерозведених оцтовій кислоті. Такий удосконалений підхід також дозволяє скоротити час реакції і знизити температуру реакції.

Однак авторами було виявлено, що реакція, здійснена в умовах, [описаних у EP 0776898], в результаті неодмінно дає залеплон, забруднений побічним продуктом, N-[3-(3-ціанопіразоло[1,5-а]піримідин-5-іл)феніл]-N-етилацетамідом, який, з точки зору представленого опису, називається

"ізомером". Вихідна кількість цього "ізомеру", залежно від параметрів реакції, становить 10-20%.

Автори виділили "ізомер" з реакційної суміші і для перевірки структури піддали його аналізові звичайними спектроскопічними способами, такими як IR, ¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР, MS, UV та елементний аналіз (IR (KBr): (см⁻¹) 3436,8, 3103,8, 3065,1, 2977,1, 2937,1, 2228,1, 1656,6, 1625,4, 1602,4, 1602,1, 1553,9, 1521,8, 1469,1, 1412,1, 1302,7, 1280,1, 1221,5, 1189,0, 1142,9, 1088,1, 1004,6, 900,1); UV (c=0,01042мг/мл у MeOH, нм): 301,00 (0,3082), 261,20 (1,1743), 219,20 (0,9612), 216,20 (0,9618). Було також визначено (з застосуванням диференціальної скануючої калориметрії), що сполука розплавляється в інтервалі температур 204-207°C, тоді як інтервал плавлення залеплону становить 185-188°C.

У жодному з наведених вище документів існуючого рівня техніки не згадується про утворення побічного продукту, N-[3-(3-ціанопіразоло[1,5-а]піримідин-5-іл)феніл]-N-етилацетаміду. Незважаючи на це, утворення цього побічного продукту створює серйозну технологічну проблему для виробництва призначеного для застосування як активного інгредієнта у фармацевтичних композиціях залеплону в промисловому масштабі.

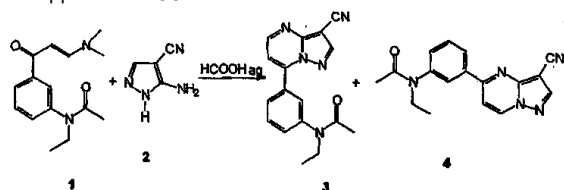
Згідно з існуючими стандартами, допустимий

(19) UA (11) 77292 (13) C2

рівень окремо розпізнаного і прийнятного забруднення ліків, такого як "ізомер", не повинен перевищувати 0,5% (маса/маса) або 20 мікрограмів загальної денної дози. Через високий ступінь структурної та хімічної подібності між залепоном та "ізомером", ці сполуки дуже важко відокремити стандартними способами кристалізації, особливо, якщо вміст ізомеру перевищує 10%. Крім того, багаторазова кристалізація, необхідна в таких випадках, викликає значні втрати потрібного активного інгредієнта, залеплону. Неочищений залеплон може бути кристалізований з полярного розчинника, який вибирають з-поміж нижчих алкілових спиртів, таких як метанол, етанол та ізопропанол. Присутність забруднень, таких як "ізомер", вимагає додаткової кристалізації з менш полярного розчинника, наприклад, вибраного з-поміж естерів, таких як етилацетат, бутилацетат або інші подібні естери. Таким чином, відомі способи існуючого рівня техніки не дозволяють простим способом одержувати кінцевий продукт потрібної якості.

Автори дослідили рішення цієї проблеми шляхом зміни умов реакції, включаючи зміни середовища реакції. Спроби знаходження прийнятних умов у водному розчині оцтової кислоти в результаті не забезпечили зниження кількості ізомеру, так само, як у розчинах пропіонової кислоти. Однак авторами було несподівано виявлено, що утворення таких значних кількостей ізомеру можна уникнути, якщо реакцію здійснювати у середовищі водного розчину мурашиної кислоти.

Таким чином, даний винахід стосується способу одержання залеплону, N-[3-(3-ціанопіразоло[1,5-a]піримідин-7-іл)феніл]-N-етилацетаміду 3 у реакції 3-диметиламіно-1-(3-N-етил-N-ацетиламінофеніл)-2-пропен-1-ону 1 з 3-амінопіразол-4-карбонітрилом 2, включаючи здійснення реакції у водному розчині мурашиної кислоти, у концентраціях мурашиної кислоти у межах 20-80% (маса/маса), згідно з представленою нижче Схемою. Ізомер 4 утворюється у дуже низькій вихідній кількості.



Реакцію здійснюють шляхом перемішування реакційної суміші при температурі у межах 20-60°C, в оптимальному варіанті - при 30-45°C. Після завершення реакції реакційну суміш необов'язково розводять водою для досягнення концентрації мурашиної кислоти, нижчої за 40% (маса/маса), що викликає осадження кристалів залеплону.

В оптимальному варіанті використовують 35-45% (маса/маса) розчин мурашиної кислоти.

Низький вміст ізомеру, присутнього в неочищеному залеплоні, одержаному шляхом реакції, дозволяє легко очищати залеплон до рівня чистоти, який відповідає стандартним вимогам, установленим для фармацевтичних активних інгредієнтів. Крім того, вихід реакції, здійсненої згідно з даним винаходом, збільшується на кілька відсотків порівняно зі способом, [описаним у EP 0776898].

Виділення продукту з реакційної суміші після завершення реакції в результаті дає залеплон високого ступеня чистоти. Він може бути додатково кристалізований з полярного розчинника, вибраного з-поміж нижчих алкілових спиртів, наприклад, метанолу, етанолу або ізопропанолу, або з менш полярного розчинника, який належить, наприклад, до групи естерів, таких як етилацетат, бутилацетат або інші подібні естери. У разі потреби може здійснюватися додаткова кристалізація. Однак, зазвичай одна кристалізація забезпечує залеплон достатньої чистоти.

При здійсненні реакції згідно з представленим способом зазвичай буває достатньо однієї кристалізації неочищеного залеплону. Однак, якщо необхідно, можна рекристалізувати залеплон з менш полярного розчинника, який належить, наприклад, до групи естерів, таких як етилацетат, бутилацетат або інші подібні естери.

Залеплон, одержаний способом згідно з даним винаходом, після однієї кристалізації містить "ізомер" у кількості, меншій за 5 мікрограмів на дозовану одиницю, що містить 10мг залеплону.

Даний винахід далі описано з посиланням на представлені нижче конкретні, пояснювальні і необмежувальні варіанти втілення.

Приклад 1

Одержання неочищеного залеплону.

3-Диметиламіно-1-(3-N-етил-N-ацетиламінофеніл)-2-пропен-1-он (1) (104,14г, 0,4моль), 3-амінопіразол-4-карбонітрил (2) (44,32г, 0,41моль) та 35% водний розчин мурашиної кислоти (1360мл, 1500г) помішують у реактор. Суміш перемішують (прибл. 200об./хв.) і повільно нагрівають до 35°C протягом 1год. Потім суміш нагрівають до 40°C протягом 30 хвилин і перемішують при 40°C протягом ще однієї години (загальний час складає 2,5год. від початку нагрівання). Після цього суміш охолоджують до прибл. 10°C і перемішують при цій температурі протягом прибл. 30 хвилин. Потім її фільтрують, осад ретельно відтискають і промивають водою (3×250мл). Осад - кристали від білого до білуватого кольору - висушують при 105°C. Вихід становить 87,5% (106,86г). Чистота неочищеного продукту становить 99,69%, як визначається за допомогою HPLC.

Приклад 2

Кристалізація неочищеного залеплону

Неочищений залеплон, одержаний у вищеведеному Прикладі 1, помішують у реактор, оснащений мішалкою, додають метанол (8:1, об'єм/маса) і суміш нагрівають до дефлегмації (температура прибл. 65°C). Після повного розчинення кристалів перемішування продовжують при дефлегмації протягом додаткових 20-30 хвилин. Потім розчин охолоджують до 10°C і перемішують при цій температурі протягом 2год., доки весь продукт не кристалізується. Осад відокремлюють від маточного розчину під зниженим тиском, промивають метанолом (5°C, 1×250мл), ретельно відтискають і висушують при 80°C. Вихід після кристалізації: 90%. Чистота продукту (визначена за допомогою HPLC): 99,98%.

Приклад 3 (порівняльний)

Порівняльне дослідження процесів одержання залеплону здійснювали, застосовуючи як середо-

вище реакції водні розчини мурашиної кислоти (згідно з даним винаходом), оцтової кислоти (існуючий рівень техніки) та пропіонової кислоти (як контроль) з різними концентраціями кислоти.

Селективність цих реакцій аналізували шляхом HPLC (C18, колонка Luna 250×5мм; рухома фаза: суміш буфер-ацетонітрил pH6,8, 2:1 (об'єм/об'єм); хроматограф Waters з PDD-детектором). Результати зведено нижче у Таблиці.

Таблиця

Кислота	Концентрація кислоти	Селективність (%) (HPLC)		Вихід залеплону
		Залеплон 3	Ізомер 4	
HCOOH	35	99,69	0,09	87%
	45	99,82	0,06	86%
	55	99,81	0,00	86%
CH ₃ COOH	45	49,87	13,24	58%
	60	65,34	11,24	62%
	80	98,05	1,86	68%
CH ₃ CH ₂ COOH	35	49,27	9,60	42%
	45	49,56	9,58	44%
	60	45,00	12,70	47%
	80	51,30	12,70	53%
	99	22,10	12,92	34%

Як можна побачити з вищенаведеної Таблиці, шляхом заміни оцтової кислоти на її вищий гомолог пропіонову кислоту можна уникнути утворення небажаного ізомеру. Однак, при здійсненні реакції у розчинах мурашиної кислоти потрібний продукт одержують практично без ізомеру.

Приклад 4.

Кристалізація неочищеного залеплону у великих масштабах.

Технічний залеплон (5кг) помішують у реактор, оснащений мішалкою, додають 40л метанолу, суміш нагрівають до дефлегмації і тримають у цих умовах, доки продукт на розчиняється (приблизно 30хв.). Потім розчин, поки він ще гарячий, фільтрують крізь свічковий фільтр для видалення механічних забруднень і одержаний прозорий розчин охолоджують до 10°C і перемішують при цій температурі протягом 2 годин. Осаджену тверду речовину фільтрують під зниженим тиском, промивають холодним (5°C) метанолом (2×500мл) і висушують у стелажній сушарці при 80°C. Одержують 4,52кг чистого продукту (вихід після кристалізації: 90%). Чистота продукту (визначена за допомогою HPLC): 99,98%.