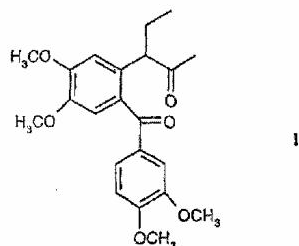


Винахід відноситься до нового способу одержання 3-[2-(3,4-диметокси-бензоіл)-4,5-диметокси-феніл]-пентан-2-ону формули



3-[2-(3,4-диметокси-бензоіл)-4,5-диметокси-феніл]-пентан-2-он формули I корисний в якості проміжної речовини для одержання анксиолітичної активної сполуки 1-(3,4-диметокси-феніл)-4-метил-5-етил-7,8-диметокси-5H-2,3-бензодіазепіна, що має міжнародне непатентоване найменування (МНН) тофізопам.

[Згідно НУ 158091], сполуку формули I одержують із діізогомоевгенолу окислюванням з використанням оксиду хрому (VI); при цьому одержували тільки низький вихід.

[Згідно НУ 194529], 1-(3,4-диметокси-феніл)-3-метил-4-етил-6,7-диметокси-ізохроман окислюють з використанням оксиду хрому (VI) у відповідну сіль бензопирилію, що потім перетворюють у зазначену в заголовку сполуку формули I розкладом у лужно-водяному середовищі.

Обидві методики мають загальний недолік, що полягає в тому, що в реакції окислювання утворюються сильно токсичні солі хрому, які шкідливі для навколишнього середовища. Збереження, нейтралізація і рециркуляція зазначених солей хрому представляє серйозну проблему для захисту навколишнього середовища.

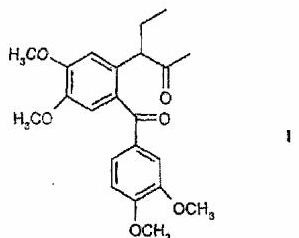
[НУ 187161] спрямована на усунення згаданих недоліків відомих методик. Згідно НУ 187161, з метою уникнути застосування хрому в процесі, сполуку формули I одержують взаємодією 3-(3,4-диметокси-феніл)-пентан-2-ону з 3,4-диметокси-бензоіл хлоридом у присутності хлориду алюмінію (III) і розкладом утвореної солі бензопирилію в лужному середовищі.

Недоліком вищеписаного способу є те, що використовуваний як вихідна речовина 3,4-диметокси-бензоіл хлорид дуже піддається розкладу, і продукт, що утвориться в цій реакції, по Фріделю-Крафтсу виходить сильно забрудненим, важким для роботи, і його очищення викликає серйозні проблеми.

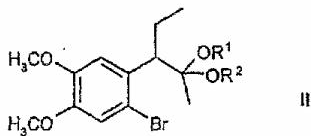
У задачу даного винаходу входить запропонувати спосіб одержання 3-[2-(3,4-диметокси-бензоіл)-4,5-диметокси-феніл]-пентан-2-ону формули I, який не використовує хром, що не мав би вищевказаних недоліків відомих методик, не був би агресивний стосовно навколишнього середовища і давав би більший вихід і велику чистоту сполуки формули I у порівнянні з відомими способами.

Зазначена задача вирішується способом, запропонованим згідно із даним винаходом.

Згідно із даним винаходом, запропонований спосіб одержання 3-[2-(3,4-диметокси-бензоіл)-4,5-диметокси-феніл]-пентан-2-ону формули

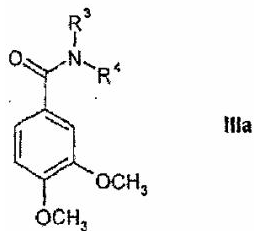


у якому вихідною сполукою є сполука загальної формули



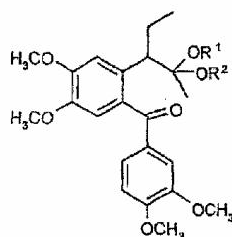
де R^1 і R^2 , кожний, позначають C_{1-4} алкіл або разом утворюють C_{2-6} алкілен, при якому

а) у сполуці загальної формули II заміщують атом броду на атом лужного металу чи магнію; отримана в такий спосіб сполука з лужним металом чи магнієм приводять у взаємодію з приблизно еквімолярною кількістю аміду кислоти загальної формули



де R^3 і R^4 являють собою C_{1-4} алкіл,

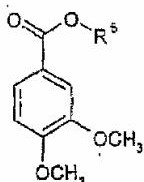
і здійснюють гідроліз отриманої у такий спосіб сполуки загальної формули



IV

де R¹ і R² такі як визначено вище; або

б) у сполуці загальної формули II заміщують атом бром у на атом лужного металу чи магнію; отримана в такий спосіб сполука з лужним металом чи магнієм приводить у взаємодію з приблизно еквімолярною кількістю ефіру загальної формули



IIIb

де R⁵ являє собою C₁₋₄алкіл,

і здійснюють гідроліз отриманої у такий спосіб сполуки формули IV.

Терміни, які використовуються в даному патентному документі, необхідно інтерпретувати таким чином.

Термін «C₁₋₄алкіл» відноситься до алкільних груп з прямим чи розгалуженим ланцюгом, що містить 1-4 атома вуглецю (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил і т.п.).

Термін «C₂₋₆алкілен» відноситься до алкіленових груп з прямим чи розгалуженим ланцюгом, що містить 2-6 атомів вуглецю (наприклад, етилен, триметилен і т.п.).

Синтез і характеристика кеталей 3-(2-бром-4,5-диметокси-феніл)-пентан-2-ону загальної формули II розкритий в [угорських патентних заявках №№01/05326 і 01/05327, поданих 13 грудня 2001р.], які знаходяться в процесі одночасного розгляду.

У звичайно використовуваному способі діарил-кетони одержують арил-металеві сполуки, здійснюючи взаємодію зазначеної арил-металевої сполуки з ароматичним нітрилом і проводячи гідроліз утвореного іміну. Однак, згаданий спосіб не можна застосовувати для одержання 3-[2-(3,4-диметокси-бензоіл)-4,5-диметокси-феніл]-пентан-2-ону, тому що, як впливає з рівня техніки, скоріше варто було б очікувати утворення не 3-[2-(3,4-диметокси-бензоіл)-4,5-диметокси-феніл]-пентан-2-ону формули I, а хінолінової похідної [Khim. Geterosikl. Soedin, (1998), (1), 134-5].

Утворення сполуки загальної формули IV можна очікувати для реакції арил-металевих сполук із широко застосовуваними амідами Вейнреба (N-метил-N-метокси-амід.). Однак, застосування зазначеного реагенту робить цей синтез дуже дорогим і неекономічним [Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (1993), 1991-2].

Синтез сполук загальної формули IV взаємодією арил-металевих сполук із хлорангідридами кислот не підходить, через те, що хлорангідриди кислот легко піддаються розкладанню і звичайно, забруднені неорганічними кислотами, що значно знижує вихід і підвищує швидкість побічних реакцій.

Раптово було виявлено, що сполуки загальної формули IV можна легко одержати з використанням амідів загальної формули IIIa і ефірів загальної формули IIIb, причому зазначені сполуки загальних формул IIIa і IIIb дотепер не мали широкого застосування в метал-органічній хімії для утворення кетонів.

Даний винахід заснований на тому відкритті, що бажаний 3-[2-(3,4-диметокси-бензоіл)-4,5-диметокси-феніл]-пентан-2-он формули I можна легко одержати, здійснюючи взаємодію сполуки лужного металу чи магнію, утвореного з кеталю 3-(2-бром-4,5-диметокси-феніл)-пентан-2-ону загальної формули II, зі сполукою загальної формули IIIa чи IIIb, після чого проводячи гідроліз отриманого в такий спосіб кеталю 3-[2-(3,4-диметокси-бензоіл)-4,5-диметокси-феніл]-пентан-2-ону загальної формули IV.

Відповідно до варіанта (а) способу по винаходу, атом бром у складі загальної формули II заміщають на атом лужного металу чи магнію, після чого отриману в такий спосіб сполуку лужного металу чи магнію приводять у взаємодію з N,N-діалкіл-амідом 3,4-диметокси-бензойної кислоти загальної формули IIIa; зазначену сполуку можна одержати з 3,4-диметокси бензойної кислоти відомим методом.

Атом бром у складі загальної формули II заміщають на атом лужного металу (наприклад, натрію, калію чи літію) чи на атом магнію в реакції Грін'єра. Переважно, можна проводити реакцію обміну бром→літій. Її можна здійснювати, приводячи сполуку загальної формули II у взаємодію з алкіллітієм (переважно з н-бутиллітієм чи н-гексиллітієм). Алкіллітієву сполуку краще використовувати в розчині з алканом, переважно н-гексаном. Заміщення атома бром на атом літій можна здійснювати при температурі між -78°C та -10°C, переважно приблизно при -10°C в безводному тетрагідрофурані. Сполуку лужного металу чи магнію, що утворюється, - краще сполуку літій - потім приводять у взаємодію з приблизно еквімолярною кількістю (переважно 1,0-1,2 молярних еквіваленти) амід у загальної формули IIIa. Взаємодія сполуки літій зі сполукою загальної формули IIIa можна проводити без виділення, у реакційній суміші, отриманій при утворенні зазначеної сполуки літій. Реакцію можна проводити при температурі нижче 0°C, переважно приблизно при -20°C. Утворену в такий спосіб сполуку загальної формули IV можна виділити з реакційної суміші.

Відповідно до варіанта (б) способу по даному винаходу, атом бром у сполуці загальної формули II заміщають на атом лужного металу чи магнію, після чого отриману в такий спосіб сполуку лужного металу чи магнію приводять у взаємодію з алкіл-3,4-диметокси-бензоатом загальної формули IIIb, одержуючи сполуку загальної формули IV.

Сполуку загальної формули IV, отриману в реакції у варіанті (а) чи (б), можна виділити й очистити шляхом перекристалізації. Виділений кеталь загальної формули IV піддають гідролізу до кетона формули I за допомогою неорганічної кислоти відомим самим по собі методом.

Гідроліз кеталю загальної формули IV можна переважно проводити за допомогою неорганічної кислоти, зокрема, розведеної сірчаної кислоти чи розведеної соляної кислоти, найбільш переважно - розведеною сірчаною кислотою. Цю реакцію можна проводити в реакційній суміші, що складається з двох фаз, переважно, при температурі 20-40°C. Одну фазу зазначеної двофазної системи складає органічний розчинник, що не змішується з водою, (переважно ароматичний вуглеводень, наприклад, бензол, толуол чи ксилол; чи аліфатичний галогенований вуглеводень, наприклад, дихлорметан), а друга фаза складається з водяного кислотного розчину. Реакцію можна проводити, додаючи кизельгель у 2-5-кратній кількості стосовно сполуки загальної формули IV.

Сполука формули I, тобто без виділення сполуки загальної формули IV. Взаємодію можна проводити, обробляючи утворену сполуку загальної формули IV *in situ* кислотою. У цьому випадку виділяють і очищують тільки сполуку формули I.

Сполуку формули I, отриману таким чином, можна очистити, якщо необхідно, перекристалізацією з придатного розчинника. Як розчинник для перекристалізації найкраще використовувати С₄ аліфатичні спирти з прямим чи розгалуженим ланцюгом. Одержана в такий спосіб сполука формули I має чистоту 98% і дуже добре підходить для одержання кінцевого продукту - фармацевтично активної речовини тофізопама.

Перевагою способу за даним винаходом є те, що він дозволяє одержувати проміжну сполуку 3-[2-(3,4-диметокси-бензоїл)-4,5-диметокси-феніл]-пентан-2-он формули I, корисний для виробництва тофізопама з високим виходом і з використанням неагресивних у відношенні навколишнього середовища речовин.

Інші подробиці винаходу можна знайти в нижченаведених прикладах, що не обмежують обсяг захисту.

Приклад 1

Етиленкеталь 3-[2-(3,4-диметокси-бензоїл)-4,5-диметокси-феніл]-пентан-2-ону
(IV)

17,26г (0,05моль) етиленкеталю 3-(2-бром-4,5-диметокси-феніл)-пентан-2-ону (II) розчиняють у 173мл безводного тетрагідрофурану, після чого розчин прохолоджують до -78°C, прохолоджуючи зовні за допомогою сухого льоду. 2,5 молярний розчин бутиллітію (0,06моль) у 24мл гексана додають при перемішуванні протягом 45 хвилин. Після завершення додавання суміш перемішували протягом 2 годин при -78°C, після чого додавали 10,46г (0,05моль) N,N-диметиламід 3,4-диметокси-бензойної кислоти (III). Через 20 хвилин після реакції температура повільно піднялася до кімнатної температури. Через 2 години протікання реакції суміш змішували з насиченим розчином хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Етилацетатну фазу промивали насиченим розчином хлориду амонію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і фільтрат упарювали. Неочищений продукт очищали перекристалізацією. У такий спосіб одержали 9,0г зазначеної в заголовку сполуки. Вихід: 42%. Т.пл. 165-166°C.

ИК(KBr): 1638см⁻¹.

Н-ЯМР (ДМСО-d₆, TMC, i400): 7.35 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=1.9, 8.4 Hz, Ш), 7.08 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.80-3.50 (m, 4H), 3.02 (dd, J=3.7, 11.2 Hz, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.56 (t, J=7.4 Hz, 3H) м.д.

С-ЯМР (ДМСО-d₆, TMC, i400): 197.1, 154.6, 151.1, 149.9, 147.4, 134.8, 134.2, 132.1, 127.2, 113.1, 112.9, 112.7, 112.4, 112.0, 66.3, 65.5, 57.3, 57.0, 56.9, 50.8, 24.6, 24.0, 13.8 м.д.

Приклад 2

Етиленкеталь 3-[2-(3,4-диметокси-бензоїл)-4,5-диметокси-феніл]-пентан-2-ону
(IV)

Одержання здійснювали як описано в прикладі 1, за тим виключенням, що реакцію здійснювали при -20°C. У такий спосіб одержали 6,9г зазначеної в заголовку сполуки. Вихід 32%. Т.пл. 164-166°C.

Приклад 3

Етиленкеталь 3-[2-(3,4-диметокси-бензоїл)-4,5-диметокси-феніл]-пентан-2-ону
(IV)

Одержання здійснювали як описано в прикладі 1, за тим виключенням, що замість 2,5 молярного розчину бутиллітію в гексані використовували 2,5 молярний розчин гексиллітію в гексані; реакцію проводили при -78°C. У такий спосіб одержали 8,6г зазначеної в заголовку сполуки. Вихід 40%.

Приклад 4

Етиленкеталь 3-[2-(3,4-диметокси-бензоїл)-4,5-диметокси-феніл]-пентан-2-ону
(IV)

Одержання здійснювали як описано в прикладі 1, за тим виключенням, що замість 2,5 молярного розчину бутиллітію в гексані використовували 2,5 молярний розчин гексиллітію в гексані і реакцію проводили при -20°C. У такий спосіб одержали 6,2г зазначеної в заголовку сполуки. Вихід 29%.

Приклад 5

Етиленкеталь 3-[2-(3,4-диметокси-бензоїл)-4,5-диметокси-феніл]-пентан-2-ону
(IV)

Одержання здійснювали як описано в прикладі 1, за тим виключенням, що замість 1*N*-диметиламід 3,4-диметокси бензойної кислоти (IIIa) використовували 9,8г (0,05моль) метил-3,4-диметокси-бензоату. У такий спосіб одержали 6,9г зазначеної в заголовку сполуки. Вихід 32%. Т.пл.: 164-166°C.

Приклад 6

3-[2-(3,4-диметокси-бензоїл)-4,5-диметокси-феніл]-пентан-2-он (I)

До суміші 25,0г кизельгеля, 100мл дихлорметану і 2,5мл 15% (мас/об.) розчин сірчаної кислоти додавали 6,46г (0,015моль) етиленкеталю 3-[2-(3,4-диметокси-бензоїл)-4,5-диметокси-феніл]-пентан-2-ону. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 години, після чого відфільтровували кизельгель і промивали дихлорметаном. Дихлорметановий розчин сушили над сульфатом магнію й упарювали. Неочищений продукт

перекристалізовували. У такий спосіб одержали 5,4г зазначеної в заголовку сполуки. Вихід 93%. Т.пл. 158-159°C.

Приклад 7

3-[2-(3,4-диметокси-бензоіл)-4,5-диметокси-феніл]-пентан-2-он (I)

Одержання здійснювали як описано в прикладі 6, за тим виключенням, що сполуку формули IV не очищували, але для кислотного гідролізу використовували неочищений продукт, отриманий способом, описаним у кожному із прикладів 1-5. Перекристалізацією очищали тільки сполуку формули I. У такий спосіб одержали 6,2-9,6г зазначеної в заголовку сполуки. Вихід 32-50% (з розрахунку на сполуку формули II).

Приклад 8

Етиленкенталь 3-(2-бром-4,5-диметокси-феніл)-пентан-2-ону (II)

34,3г (0,11моль) 3-(2-бром-4,5-диметокси-феніл)-пентан-2-ону розчиняли в 250мл толуолу. До розчину додавали 11,2мл (0,20моль) етиленгліколю і 1,5г п-толуолсульфонової кислоти. Реактор був постачений водовіддільником, і реакційну суміш перемішували, нагріваючи до кипіння, доти, поки не відокремилася теоритично розрахована кількість води. Воду видаляли, толуоловий розчин, який не має кислоти, промивали розчином карбонату натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й упарювали у вакуумі. У такий спосіб одержали 38г неочищеного продукту, що потім піддавали перегонці при 149-152°C/12Па. У такий спосіб одержали 36,2г хроматографічно однорідні продукти, зазначені в заголовку. Вихід 92%. Т.пл. 44-45°C.

ІК (плівка): 2962 (CH₃), 591 (C-Br) см⁻¹.

Н-ЯМР (ДМСО-d₆, TMS, i400): 7.09 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.94-3.77 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (Sj 3H), 3.27 (dd, J=3.4, 11.5 Hz, 1H). 1.92-1.85 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.63 (t, J=7.4 Hz, 3H) м.д.

С-ЯМР CAMCO-d₆, TMS, i400): 148.3, 148.1, 132.1, 116.6, 115.1, 111.9, 110.8, 65.2, 64.4, 55.8, 55.7, 53.3, 23.3, 22.8, 11.9 м.д.

Елементний аналіз: розраховано: С 52.19%, Н 6.13%. Вг 23.14%; знайдено: С 52.36%, Н6.12%, Вг23.23%