



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87507 (13) C2
(51) МПК
C07D 243/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 3-(4-ПІПЕРИДИНИЛ)-2,3,4,5-ТЕТРАГІДРО-1,3-БЕНЗОДІАЗЕПІН-2(1H)-ОНУ

1

(21) а200701639

(22) 16.07.2005

(24) 27.07.2009

(86) РСТ/ЕР2005/007778, 16.07.2005

(31) 04017424.5

(32) 23.07.2004

(33) ЕР

(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.

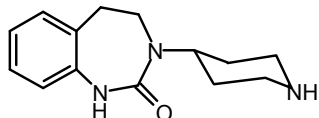
(72) ШНАУБЕЛЬТ ЮРГЕН, DE, РАЛЛЬ ВЕРНЕР, DE, ЗОЙКА РАЙНЕР, DE/DE, БІРК НОРБЕРТ, DE, ГУТШЕРА ЛУДВІГ, DE, ХАЙМРОТ ХАЙДЕЛОРЕ, DE, КРЮГЕР ТОМАС, DE, ПРЬОЛЛЬ АРМІН, DE
(73) БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ, DE

(56) US 3 474 090 A 21.10.1969

MAYER P. ET AL: J. MED. CHEM., Bd. 43, 2000, Seiten 3653-3664, XP001183987

WO 00/55154 A 21.09.2000

(57) 1. Спосіб одержання сполуки формули



(I)

який відрізняється тим, що

(а) у присутності агентів конденсації 2-нітрофенілоцтову кислоту піддають взаємодії з 4-аміно-N-фенілметилпіперидином,

(б) карбонільну групу одержаного 2-нітро-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]фенілацетаміду переводять за рахунок додавання відповідного відновника в метиленову групу,

(в) одержаний проміжний N-[2-(2-нітрофеніл)етил]-1-(фенілметил)-4-амінопіперидин після відновлення нітрогрупи у присутності нікелю Ренея як каталізатора піддають циклізації за рахунок додавання агентів конденсації з одержанням 3-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-2(1H)-ону, та

2

(г) 3-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-2(1H)-он за рахунок відщеплення бензильної захисної групи переводять у сполуку формули (I).

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що на стадії (а) 4-аміно-N-фенілметилпіперидин додають у вигляді розчину та одержаний продукт цієї реакції викристалізують розведенням водою.

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що на стадії (б) 2-нітро-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]фенілацетамід розчиняють у полярному апротонному органічному розчиннику та реакцію відновлення проводять при температурі в інтервалі від 20 до 70 °С, необов'язково при додаванні кислоти Льюїса, іншої кислоти або галогену.

4. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що на стадії (в) вихідну сполуку попередньо додають у диметилформамід, додають каталізатор у вигляді водної суспензії та потім гідрують при температурі в інтервалі від 20 до 60 °С та надлишковому тиску водню максимум 3 бар.

5. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що на стадії (г) вихідну речовину розчиняють у полярному розчиннику та після додавання агента гідрування гідрують у розрахованому на роботу під тиском реакторі при температурі в інтервалі від 40 до 80 °С та надлишковому тиску водню максимум 3 бар.

6. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що одержаний на стадії (б) проміжний N-[2-(2-нітрофеніл)етил]-1-(фенілметил)-4-амінопіперидин осаджують за рахунок додавання водного розчину сильної кислоти та виділяють у вигляді солі.

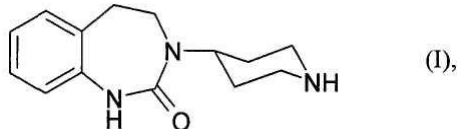
7. Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що одержаний 3-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-2(1H)-он осаджують шляхом розведення водою та спиртом.

(13) C2

(11) 87507

(19) UA

Даний винахід стосується способу одержання 3-(4-піперидиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-2(1H)-ону формули



який являє собою структурний фрагмент CGRP-антагоністів, (від англ. "calcitonin gene related protein", протеїн, зв'язаний з геном кальцитоніну), які можуть застосовуватися насамперед для терапії мігрені шляхом їх прийому усередину.

Приклади сполук із властивостями CGRP-антагоністів, які містять як їх структурний фрагмент сполуку формули (I), описані в РСТ/ЕР97/04862, РСТ/ЕР00/02004, РСТ/ЕР00/13236, РСТ/ЕР03/02417, РСТ/ЕР03/11762 і РСТ/ЕР03/11763.

Як вихідна речовина для одержання сполуки формули I може використовуватися 2-нітрофенілоцтова кислота. На першій стадії цю кислоту піддають взаємодії з еквімолярним розчином 4-аміно-N-фенілметилпіперидину у присутності принаймні одного еквівалента, краще 1,1-1,5 еквівалента, особливо краще 1,1 еквівалента, агента конденсації, такого як карбонілдіімідазол, карбонілдитриазол, н-пропанфосфоновий ангідрид, дициклогексилкарбодіїмід, тіонілхлорид, ТБТУ [тетрафтороборат O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію] або 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодіїмід, з одержанням 2-нітро-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]фенілацетаміду. Придатними для проведення зазначеної реакції розчинниками є полярні апротонні розчинники, такі як тетрагідрофуран, диметоксетан, толуол, диметилформамід або N-метилпіролідінон. Продукт можна викристалізовувати, наприклад, розведенням реакційної суміші водою та після відділення кристалів шляхом фільтрації або центрифугування піддавати їх сушінню. На наступній основній стадії 2-нітро-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл] фенілацетамід спочатку розчиняють у полярному апротонному органічному розчиннику, такому, наприклад, як тетрагідрофуран або диметоксетан, після чого карбонільну групу додаванням принаймні одного еквівалента, краще 2,0-4,0 еквівалентів, відповідного відновника переводять у метиленову групу. Як відновник при цьому можна використовувати, наприклад, боран, борогідрид літію або борогідрид натрію, необов'язково при додаванні принаймні 0,5 еквівалента, краще 2,0-4,0 еквівалентів, кислоти Льюїса, іншої кислоти або галогену, наприклад, при додаванні сірчаної кислоти, хлорриметилсилану або йоду. Реакцію відновлення можна проводити при температурі в інтервалі від 20 до 70°C, краще від 60 до 70°C.

Потім нітрогрупу одержаного таким шляхом проміжного N-[2-(2-нітрофеніл)етил]-1-(фенілметил)-4-амінопіперидину гідрують у присутності нікелю Ренея як каталізатора. Для такого гідрування вихідну речовину додають у диметилформамід, а потім додають каталізатор у вигляді водної суспензії. Подібне гідрування краще прово-

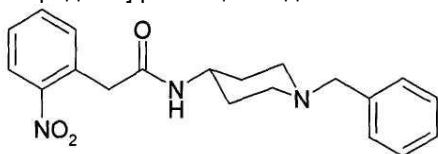
дити при температурі в інтервалі від 20 до 60°C та надлишковому тиску водню максимум 3 бар. Після відфільтровування каталізатора продукт гідрування можна концентрувати за рахунок відгону розчинника. Після цього проводять реакцію циклізації, для чого одержаний описаним вище шляхом сирий продукт додають до суспензії принаймні одного еквівалента, краще 1,1-1,75 еквівалента, особливо краще 1,1 еквівалента, агента конденсації, такого, наприклад, як карбонілдіімідазол або карбонілдитриазол. Як розчинники при цьому можна використати полярні апротонні розчинники, такі як тетрагідрофуран, етилацетат, 2-метилтетрагідрофуран, диметилформамід або N-метилпіролідінон. Одержаний таким шляхом 3-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-2(1H)-он можна осаджувати, наприклад, за рахунок розведення водою та спиртом, таким як метанол, етанол або ізопропанол, краще метанол, і після відділення речовини, яка випала в осад, шляхом фільтрації або центрифугування піддавати її сушінню.

При необхідності проміжний N-[2-(2-нітрофеніл)етил]-1-(фенілметил)-4-амінопіперидин можна осаджувати за рахунок додавання принаймні 2 еквівалентів водного розчину сильної кислоти та виділяти у вигляді солі. Як приклади придатних для використання для цього кислот можна назвати соляну кислоту, бромистоводневу кислоту або сірчану кислоту, насамперед соляну кислоту, при застосуванні якої одержують дигідрохлорид. Із цією метою реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та змішують з відповідним спиртом, таким, наприклад, як метанол, етанол або ізопропанол, краще метанол. Після додавання деякого надлишку водної кислоти суміш повторно нагрівають зі зворотним холодильником і потім знову охолоджують. Далі суміш підігрівають водним розчином відповідної основи, наприклад, гідроксиду літію, гідроксиду натрію, аміаку або гідроксиду калію, і після розділення фаз органічну фазу змішують із надлишком водної кислоти, що супроводжується викристалізовуванням необхідної солі. Одержаний продукт можна потім відокремлювати шляхом фільтрації або центрифугування та піддавати сушінню.

На третій стадії відщеплюють бензильну захисну групу 3-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-2(1H)-ону. Із цією метою вихідну речовину розчиняють у полярному розчиннику, такому, наприклад, як метанол, етанол, вода, ацетон, тетрагідрофуран, диметилформамід або пропанол, і гіднують у розрахованому на роботу під тиском реакторі. Як агент гідрування можна використовувати, наприклад, Pd/C або Pd(OH)₂. Таке гідрування краще проводити при температурі в інтервалі від 40 до 80°C та надлишковому тиску водню максимум 3 бар. Після відфільтровування каталізатора одержаний як продукт гідрування 3-(4-піперидиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-2(1H)-он формули (I) можна кристалізувати за рахунок випарювання розчинника та наступного додавання ацетону або води й потім відфільтровувати та сушити.

Експериментальна частина

Приклад 1: 2-нітро- N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]фенілацетамід



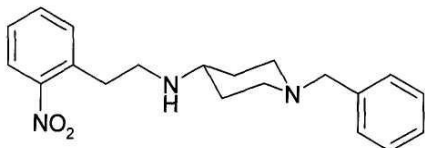
11,81 кг (72,87 моль, 1,1 екв.) 1,1-карбонілдіімідазолу (КД) попередньо завантажують у реактор при 20°C і потім додають 18 л тетрагідрофурану. Далі протягом 15 хв додають 12,00 кг (66,24 моль, 1,0 екв.) 2-нітрофенілоцтової кислоти, розчиненої в 24 л тетрагідрофурану. Живильну ємність промивають 9 л тетрагідрофурану й реакційну суміш перемішують протягом 30 хв (супроводжується виділенням газоподібного CO₂). Потім для видалення надлишкового CO₂ двічі вакуумують до залишкового тиску 300 мбар.

До розчину при 20°C додають 12,61 кг (66,24 моль, 1,0 екв.) 4-аміно-N-фенілметилпіперидину в 6 л тетрагідрофурану (екзотермічна реакція). Після цього реакційну суміш перемішують ще протягом 2 год при 20°C. Далі додають 144 л води, вводячи в розчин після додавання 1/4 від усієї кількості використовуваної води 2-нітро-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]фенілацетамід як затравку. Одержану суспензію охолоджують до температури 0-5°C та для повноти кристалізації перемішування продовжують ще протягом 1 год. Потім продукт відокремлюють центрифугуванням, промивають холодною сумішшю з 160 л води та 9 л тетрагідрофурану і сушать у сушильній камері у струмі інертного газу при 45°C.

Вихід: 18,21 кг (77,8% від теорії).

Хімічна чистота згідно з ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія): 99,8%.

Приклад 2: Дигідрохлорид N-[2-(2-нітрофеніл)етил]-1-(фенілметил)-4-амінопіперидину



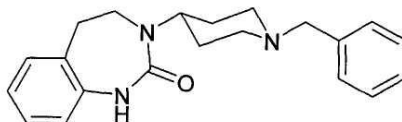
10,00 кг (28,29 моль, 1,0 екв.) 2-нітро-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл] фенілацетаміду із прикладу 1 попередньо додають в 60 л тетрагідрофурану та нагрівають до 60°C. Потім протягом 15 хв при температурі 60-65°C додають 11,06 кг (101,84 моль, 3,6 екв.) хлортриметилсилану та 14,79 кг (67,90 моль, 2,4 екв.) 10%-вого розчину борогідриду літію в ТГФ (реакція супроводжується виділенням газу). Далі реакційну суміш перемішують протягом 4 год, потім охолоджують до 20°C та змішують з 7 л метанолу. Після додавання 14,80 кг (121,65 моль, 4,3 екв.) 30%-вої технічної соляної кислоти суміш протягом 2,5 год перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником, після чого охолоджують до 20°C та значення рН встановлюють на 9,2 додаванням 8,38 кг (104,67 моль, 3,7 екв.) 50%-вого розчину технічного гідроксиду натрію. Водну фазу відокремлюють, а органічну фазу змішують з 6,89 кг (56,58 моль, 2,0 екв.) 30%-вої технічної соляної кислоти (рН 1,5) і протягом 1 год

перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником. Одержану суспензію протягом 3 год охолоджують до 0°C. Для повноти кристалізації суспензію перемішують протягом 1 год при 0°C. Після цього продукт відокремлюють центрифугуванням, промивають 20 л тетрагідрофурану та сушать у сушильній камері в струмі інертного газу при 50°C.

Вихід: 7,78 кг (66,7% від теорії).

Хімічна чистота згідно з ВЕРХ: 99,3%.

Приклад 3: 3-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-2(1H)-он

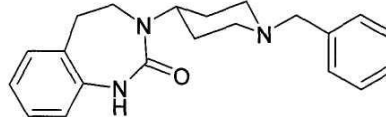


10,00 кг (24,25 моль, 1,0 екв.) дигідрохлориду N-[2-(2-нітрофеніл)етил]-1-(фенілметил)-4-амінопіперидину із прикладу 2 попередньо додають у толуол і воду, узяті порціями по 30 л. Потім додають 5,82 кг (72,75 моль, 3,0 екв.) 50%-вого розчину технічного гідроксиду натрію та двофазову суміш протягом 1 год перемішують при 50°C. Водну фазу відокремлюють, а органічну фазу промивають 12 л води й після цього концентрують у вакуумі. Залишок змішують з 50 л метанолу. Частину використовуваного метанолу відганяють. Розчин, який залишається, гідрують у присутності 860 г нікелю Ренея при 50°C. Каталізатор відфільтровують і продукт гідрування промивають 16 л метанолу. Розчинник відганяють і залишок змішують з 30 л тетрагідрофурану. Половину використовуваного тетрагідрофурану відганяють і розчин, що залишився, протягом 1,5 год дозують при 20°C у суспензію з 6,88 кг (42,44 моль, 1,75 екв.) 1,1-карбонілдіімідазолу в 15 л тетрагідрофурану. Далі протягом 1,5 год перемішують при цій температурі. Потім додають 20 л води, вводять затравку і додають ще 17 л води. Одержану суспензію охолоджують до 0°C. Для повноти кристалізації суспензію перемішують протягом 1,5 год при 0°C. На завершення продукт відокремлюють шляхом центрифугування, промивають 30 л води та сушать у сушильній камері у струмі інертного газу при 45°C.

Вихід: 6,38 кг (78,4% від теорії).

Хімічна чистота згідно з ВЕРХ: 98,5%.

Приклад 4: 3-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-2(1H)-он



17,00 кг (48,10 моль, 1,0 екв.) 2-нітро-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]фенілацетаміду з прикладу 1 суспендують в 170 л диметилового ефіру етиленгліколю й охолоджують до температури 0-5°C. При цій температурі спочатку порціями додають 7,28 кг (192,40 моль, 4,0 екв.) борогідриду натрію, а потім розчин 9,91 кг (101,01 моль, 2,1 екв.) технічної сірчаної кислоти в 17 л диметилового ефіру етиленгліколю. Після цього промивають 6,8 л диметилового ефіру етиленгліколю. Далі реакційну суміш протягом 1 год нагрівають до 70°C та

протягом 4 год перемішують при цій температурі. Після охолодження до 55°C додають розчин з 29 л води та 11,69 кг (96,20 моль, 2,0 екв.) 30%-вої технічної соляної кислоти. Після додавання цієї кислоти промивають 5 л води. Перемішування продовжують ще протягом 1,5 год при 70°C. Потім реакційну суміш охолоджують до 20°C та змішують з 30,0 кг (375,18 моль, 7,8 екв.) 50%-вого розчину технічного гідроксиду натрію та 17 л води. Після розділення фаз органічну фазу концентрують у вакуумі до утворення маслянистого залишку, який змішують із 43 л диметилформаміду. Одержаний описаним вище шляхом розчин зливають із реактора у відповідну ємність і з неї подають у реактор гідрування.

1,35 кг суспензії нікелю Ренея як каталізатор, що попередньо тричі змішували з диметилформамідом, використовуваним порціями по 3 л, і розділяли декантацією, суспендують в 3 л диметилформаміду та піддають вакуум-фільтрації. Потім суміш гідрують при тиску 3 бар та внутрішній температурі 50°C до повного припинення поглинання водню. Після цього каталізатор відфільтровують і продукт гідрування промивають 17 л диметилформаміду. Потім у вакуумі відганяють принаймні 46 л розчинника. Якщо вміст води в дистилаті після відгону цієї кількості перевищує 1%, то відгін варто продовжувати до досягнення необхідного показника.

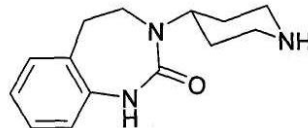
8,58 кг (52,91 моль, 1,1 екв.) 1,1-карбонілдіімідазолу попередньо завантажують у реактор і змішують із 32 л диметилформаміду. Потім при температурі 20°C протягом 2 год додають розчин для гідрування (з попередньої стадії реакції). Після 30-хвилинного перемішування перевіряють повноту хімічного перетворення. Потім нагрівають до 50°C та протягом 35 хв додають суміш із 34 л метанолу та 136 л води. Для повноти

кристалізації при 50°C додатково додають ще 34 л води, після чого суспензію протягом 1 год охолоджують до 10°C та протягом 30 хв перемішують при цій температурі. На завершення осад відокремлюють шляхом центрифугування, промивають 85 л води та сушать при 50°C у сушильній камері.

Вихід: 12,73 кг (78,9% від теорії).

Хімічна чистота згідно з ВЕРХ: 96,0%.

Приклад 5: 3-(4-піперидиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-2(1H)-он



10,00 кг (29,81 моль, 1,0 екв.) 3-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-2(1H)-ону з прикладу 3 розчиняють в 100 л метанолу, змішують із 1,00 кг 10%-вого Pd/C і гідрують у розрахованому на роботу під тиском реакторі при температурі 70°C та тиску 3 бар. Після завершення поглинання водню каталізатор відфільтровують і продукт гідрування промивають 30 л метанолу. Фільтрат концентрують у вакуумі та залишок суспендують в 100 л ацетону. Після цього суспензію нагрівають зі зворотним холодильником, перемішують протягом 15 хв також при нагріванні зі зворотним холодильником і потім при нормальному тиску відганяють половину ацетону. Після відгону ацетону суміш охолоджують до 0°C та перемішування продовжують ще протягом 1 год. На завершення продукт відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають 20 л ацетону та сушать при 50°C.

Вихід: 6,17 кг (84,3% від теорії).

Хімічна чистота згідно з ВЕРХ: 99,8%.