



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94632** (13) **C2**
(51) **МПК (2011.01)**
C07D 327/00
C07C 323/20 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ N-[3-[(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)СУЛЬФАНІЛ]-2-МЕТИЛПРОПІЛ]-3,4-ДИГІДРО-2Н-1,5-БЕНЗОКСАТІЄПІН-3-АМІНУ

1

(21) a200905810

(22) 06.11.2007

(24) 25.05.2011

(86) PCT/FR2007/001831, 06.11.2007

(31) 06 09815

(32) 08.11.2006

(33) FR

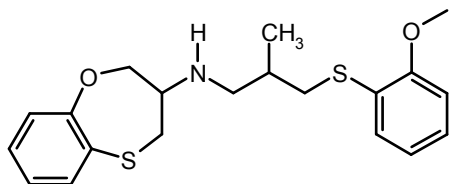
(46) 25.05.2011, Бюл.№ 10, 2011 р.

(72) ВАШЕ БЕРНАР, FR, БРЮНЕЛЬ ІВ, FR, МО-РЕЛЬ ЖАН-ЛУІ, FR

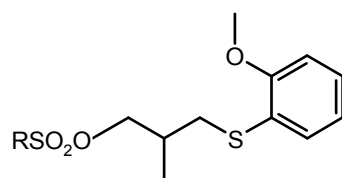
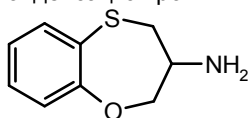
(73) ПЬЕР ФАБР МЕДІКАМАН, FR

(56) WO 2005103027 A

(57) 1. Спосіб одержання N-[3-[(2-метоксифеніл)сульфаніл]-2-метилпропіл]-3,4-дигідро-2Н-1,5-бензоксатієпін-3-аміну загальної формули (1)



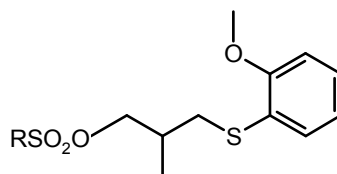
який відрізняється тим, що в ньому здійснюють конденсацію проміжних сполук формул (2) і (3)



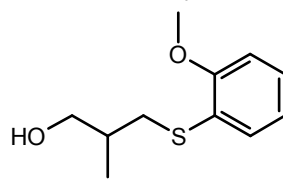
де R являє собою метил або переважно 4-метилфеніл.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що проміжні сполуки формули (3), де R являє собою метил або переважно 4-метилфеніл,

2



одержують здійсненням реакції 3-[(2-метоксифеніл)сульфаніл]-2-метилпропанолу

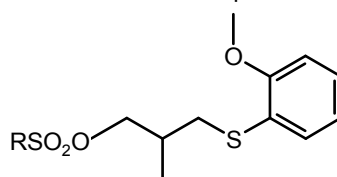


з сульфонілхлоридом, прийнятим для одержання сполуки формули (3).

3. Спосіб одержання N-[3-[(2-метоксифеніл)сульфаніл]-2-метилпропіл]-3,4-дигідро-2Н-1,5-бензоксатієпін-3-аміну формули (1) за п. 1 або 2, який відрізняється тим, що сполука (1) має абсолютну конфігурацію (R) відносно асиметричного атома вуглецю фрагмента 3,4-дигідро-2Н-1,5-бензоксатієпіну і абсолютну конфігурацію (S) відносно асиметричного атома вуглецю пропільного ланцюжка.

4. Спосіб одержання N-[3-[(2-метоксифеніл)сульфаніл]-2-метилпропіл]-3,4-дигідро-2Н-1,5-бензоксатієпін-3-аміну формули (1) за будь-яким з пп. 1-3, який відрізняється тим, що асиметричний атом вуглецю проміжної сполуки загальної формули (3), що використовується, має абсолютну конфігурацію (S).

5. Проміжні сполуки формули (3), в якій R являє собою метил або переважно 4-метилфеніл,



6. Застосування проміжних сполук формули (3) для одержання сполук формули (1).

(13) **C2**

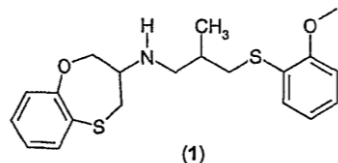
(11) **94632**

(19) **UA**

7. Проміжні сполуки загальної формули (3) за п. 5, в яких асиметричний атом вуглецю пропільного

ланцюжка має абсолютну конфігурацію (S).

Даний винахід стосується нового способу одержання похідного формули (1)



його адитивних солей і гідратів таких адитивних солей з фармацевтично прийнятними неорганічними або органічними кислотами, а також їх таутомерних форм, енантіомерів, сумішей енантіомерів і стереоізомерів в чистому вигляді або в рацемічній або нерацемічній суміші. Новий спосіб переважно стосується сполуки (1), в якій асиметричний атом вуглецю фрагмента 3,4-дигідро-2H-1,5-бензоксатієпіну має абсолютну конфігурацію (R), а асиметричний атом вуглецю пропільного ланцюжка має абсолютну конфігурацію (S). Дескриптори (R) і (S), що використовуються для уточнення абсолютної конфігурації асиметричних атомів, що містяться в сполуці формули (1), визначені відповідно до правила пріоритету Cahn-Ingold-Prelog (E.L. Eliel and S.H. Wilen. Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., chap. 5, 104-12, 1994).

В особливо переважному варіанті здійснення даного винаходу стереоізомер сполуки (1) вибраний з:

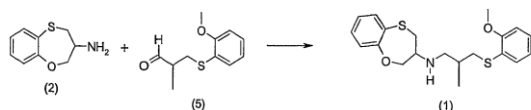
(3R)-N-((2S)-3-[(2-метоксифеніл)сульфаніл]-2-метилпропіл)-3,4-дигідро-2H-1,5-бензоксатієпін-3-аміну;

її адитивних солей і гідратів таких адитивних солей з фармацевтично прийнятними неорганічними або органічними кислотами. У даному винаході стереоізомер вважається чистим, якщо він містить менше 1% іншого стереоізомера або суміші інших стереоізомерів (тобто, діастереоізомерна чистота ($\geq 98\%$, L'actualité chimique, 2003, 11/12, 10-4).

Сполука формули (1) описана в заявці на патент WO 02/081464, в якому вона заявлена як прийнятна при лікуванні стабільної стенокардії, нестабільної стенокардії, серцевої недостатності, природженого синдрому Романо-Уорда, інфаркту міокарда і розладів серцевого ритму.

У згаданій заявці сполуку формули (1) одержують реакцією відновного амінування між сполукою формули (2) і альдегідом формули (5) згідно з наведеною далі схемою I.

Схема I



Однак така реакція відновного амінування створює проблеми внаслідок хімічної і стереохімічної нестабільності альдегіду формули (5). До того ж, відносно природи деяких реагентів, що викорис-

товуються, а також деяких побічних продуктів, що утворюються, така послідовність є складною для реалізації в промисловому масштабі.

У способі синтезу, описаному в заявці WO 05/103027, сполуку формули (1) одержують відповідно до схеми II відновленням хімічно і стереохімічно стабільного амиду формули (6). Перевага даного способу по суті полягає в тому, що він є надійним, реалізовуваним в промисловому масштабі і, таким чином, при необхідності прийнятним для використання для виробництва великих кількостей сполуки (1) в протилежність способу, описаному в WO 02/081464.

Схема II



Однак, хоча даний спосіб є таким, що реалізовується в промисловому масштабі, він має два великих недоліки, які значно обмежують або ускладнюють експлуатацію.

- На останній стадії способу WO 05/103027 застосовується відновлення амідогрупи до відповідної аміногрупи за допомогою комплексу борану ($\text{BH}_3\cdot\text{TGF}$) при нагріванні. В експериментальних умовах, що вимагаються для здійснення згаданої реакції відновлення, з гідриду бору (BH_3) може утворюватися диборан B_2H_6 , що є токсичним і надто вогне- і вибухонебезпечним (INRS, FT n°188, 1987).

Внаслідок можливих ризиків отруєнь, пожеж і вибухів, що обумовлюються можливим утворенням B_2H_6 , під час маніпуляцій з комплексом $\text{BH}_3\cdot\text{TGF}$ потрібно вживання особливих заходів обережності і захисту, що значно ускладнює експлуатацію.

У той же час, виявляється, що відновлення амиду (6) до аміну (1) за допомогою інших відновлювальних агентів, відмінних від комплексу борану (тобто таких, які не можуть утворювати B_2H_6), є незадовільним.

- Інший обмежувачий фактор зумовлений тим, що в способі, описаному в WO 05/103027, як початкова сполука в синтезі проміжної сполуки (6) використовується метил-(R)-3-гідрокси-2-метилпропаноат [72657-23-9], що є малодоступним в промисловому масштабі.

Таким чином, розробка способу синтезу, здійсненого в промисловому масштабі без описаних раніше недоліків, є необхідною для одержання лікарських засобів, прийнятних при лікуванні стабільної стенокардії, нестабільної стенокардії, серцевої недостатності, природженого синдрому Романо-Уорда, інфаркту міокарда і розладів серцевого ритму.

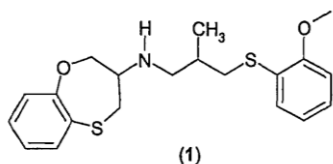
Таким чином, об'єктом даного винаходу є новий спосіб синтезу сполуки (1), що не володіє описаними раніше обмеженнями.

Так, наприклад, спосіб за даним винаходом, в протилежність способу, описаному в WO 05/103027, не включає в себе відновлення амідогрупи за рахунок застосування відновлювального агента типу комплексу борану. Внаслідок цього безпека нового способу підвищується значною мірою.

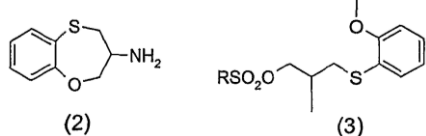
Іншим важливим поліпшенням способу за даним винаходом є використання як початкової сполуки похідного типу (S)-3-галоген-2-метилпропанолу, що є в більшій мірі доступним, ніж метил-(R)-3-гідрокси-2-метилпропаноат, який використовується в способі, описаному в WO 05/103027.

Таким чином, в плані безпеки експлуатації і в економічному плані спосіб за даним винаходом володіє помітними перевагами в порівнянні зі способом, описаним в заявці на патент WO 05/103027.

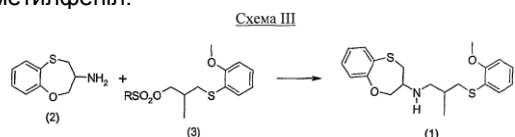
Таким чином, в першому аспекті даний винахід стосується поліпшення способу синтезу сполуки формули (1)



Дану сполуку одержують відповідно до схеми III конденсацією сполук формул (2) і (3)



де R являє собою метил або переважно 4-метилфеніл.



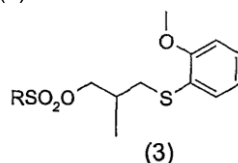
Переважним стереоізомером сполук формул (1), (2) і (3) у всіх випадках є ізомер, в якому асиметричні атоми вуглецю фрагмента 3,4-дигідро-2H-1,5-бензоксатієпіну і ланцюжка мають абсолютну конфігурацію (R) і (S), відповідно.

Згідно з новим способом за даним винаходом амін (2) при нагріванні переважно в інтервалі 100-200°C взаємодіє з похідним формули (3), переважно тозилатом, в присутності основи, наприклад ненуклеофільної азотвмісної основи, такої як діізопропілетиламін або триетиламін, в інертному розчиннику, такому як толуол або ксилол.

Заміщення тозилатної групи первинним аміном являє собою реакцію, добре відому в органічній хімії, див., наприклад, Organic Process Research & development, 2005, 9(3), 314. Однак несподіваним чином реакція аміну (2) з тозилатом (3) виявилася на диво ефективною. Насправді, в ході згаданої реакції не спостерігається утворення речовини, що одержується в результаті діалкілювання аміну (2) тозилатом (3), і побічних продуктів, що одержуються внаслідок відщеплення п-

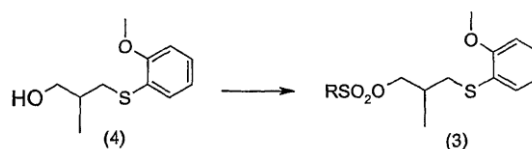
толуолсульфонової кислоти від сполуки (3). До того ж, в умовах реакції не відбувається істотна рацемізація як проміжних сполук (2) і (3), так і сполуки (1), що утворюється. Наслідком цього є те, що сполуку формули (1) одержують із задовільними виходом і стереохімічною чистотою. У технічному відношенні проведення реакції і обробка реакційної суміші є легкоздійснюваними. Таким чином, спосіб за даним винаходом є особливо прийнятним для виробництва великих кількостей сполуки формули (1).

У другому аспекті даний винахід стосується способу синтезу нової проміжної сполуки формули (3)

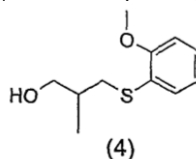


відповідно до схеми IV

Схема IV



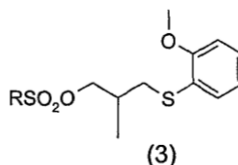
в якій сполуку формули (4), що являє собою 3-(2-метоксифенілсульфоніл)-2-метилпропанол



обробляють метансульфонілхлоридом або паратолуолсульфонілхлоридом в присутності органічної або неорганічної основи, такої як, наприклад, піридин, триетиламін, карбонат калію або крихта безводного гідроксиду калію, для одержання сполуки формули (3). Так, наприклад, функціональну спиртову групу 3-(метоксифеніл)сульфаніл-2-метилпропанолу формули (4) для одержання нової сполуки формули (3) активують переважно переведенням в тозилат. Переважним енантіомером сполук формули (3) є енантіомер, в якому асиметричний атом вуглецю має абсолютну конфігурацію (S).

Потім сполуку формули (3) конденсують з аміном (2) для одержання сполуки (1) (схема III).

В іншому аспекті даний винахід стосується проміжної сполуки загальної формули (3)



де R являє собою метил або переважно 4-метилфеніл.

Більш переважно даний винахід стосується проміжної сполуки загальної формули (3), такої, як описано раніше, в якій асиметричний атом вугле-

цю пропільного ланцюжка має абсолютну конфігурацію (S).

Наведені далі приклади призначені для пояснення даного винаходу, однак без обмеження об'єму патентної охорони.

Приклад 1

(S)-3-(2-метоксифеніл)сульфаніл-2-метилпропанол-4-метилбензолсульфонат (3)

У тригорлу колбу в інертній атмосфері вносять 10 мл метиленхлориду, 2 г (9,4 ммоль) (S)-3-(2-метоксифенілсульфаніл)-2-метилпропанолу, 2 г (10,5 ммоль) паратолуолсульфонілхлориду, 115 мг (0,94 ммоль) 4-диметиламінопіридину і 1,2 г (12,1 ммоль) триетиламіну, що додаються по краплях. Після перемішування протягом 2 год. при кімнатній температурі додають 10 мл демінералізованої води. Значення pH доводять до 6,5 додаванням 2Н розчину соляної кислоти. Шари розділяють і потім органічний шар промивають 10 мл демінералізованої води. Органічний шар концентрують при зниженому тиску. Одержану маслоподібну речовину жовтого кольору (3,2 г) розчиняють в суміші 4,8 мл метиленхлориду і 19,2 мл ізопропілового ефіру. Одержаний осад відділяють фільтруванням, промивають ізопропіловим ефіром 2 рази по 10 мл і сушать при 40°C при зниженому тиску. Одержують згадану в заголовку сполуку (3) у вигляді порошку білого кольору в кількості 2,6 г (75%).

$R_f=0,56$ (гептан/АсОEt: 60/40; діоксид кремнію Merck 254).

$t_{пл}=86-87^\circ\text{C}$.

ЯМР ^1H (CDCl_3) δ : 1,03 (д, 3H, J=7,0 Гц); 2,02 (м, 1H); 2,43 (с, 3H); 2,71 (дд, 1H, J=6,8 Гц, J=13,0 Гц); 2,89 (дд, 1H, J=6,7 Гц, J=13,0 Гц); 3,87 (с, 3H); 4,01 (д, 2H, J=5,6 Гц); 6,84 (д, 1H, J=7,6 Гц); 6,88 (дд, 1H, J=7,1 Гц, J=7,6 Гц); 7,10 (д, 1H, J=7,6 Гц); 7,18 (дд, 1H, J=7,1 Гц, J=7,6 Гц); 7,32 (д, 2H, J=8,1 Гц); 7,77 (д, 2H, J=8,1 Гц).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ : 16,26; 21,62; 32,95; 35,14; 55,73; 73,37; 110,60; 121,02; 123,63; 127,62; 127,88 (2C); 129,81 (2C); 130,21; 132,88; 144,70; 157,64.

ВЕРХ, колонка chiralcel OD (250x4,6 мм), елюент (гексан/етанол/діетиламін, 97/3/0,1), 1 мл/хв., $t_{вид}$ (S)=21,02 хв.; $t_{вид}$ (R)=19,77 хв. Хиральна чистота (ізомер S), визначена по площі під кривою: 99%.

МС (APCI+) m/z : 367 (M+H), 195 (M-TsO).

Приклад 2

(3R)-N-[(2S)-3-[(2-метоксифеніл)сульфаніл]-2-метилпропіл]-3,4-дигідро-2H-1,5-бензоксатієпін-3-амін (1)

У тригорлу колбу в інертній атмосфері вносять 6,5 г (35,9 ммоль) (R)-3,4-дигідро-2H-1,5-бензоксатієпін-3-аміну і 11 г (30 ммоль) (S)-3-(2-метоксифенілсульфаніл)-2-метилпропіл-4-метилбензолсульфонату в 33 мл толуолу. Додають 6 г (60 ммоль) триетиламіну і потім реакційну суміш нагрівають при 105°C при перемішуванні протягом 24 год. Після охолодження до кімнатної температури додають 33 мл толуолу. Органічний шар промивають демінералізованою водою два рази по 66 мл, а потім знебарвлюють при перемішуванні протягом години в присутності 2 г Noir CXV. Після концентрування при зниженому тиску промивають 33 мл 100%-го етанолу. Одержують згадану в заголовку сполуку у вигляді маслоподібної речовини жовтого кольору (8,85 г; 79%).

$R_f=0,53$ (гептан/АсОEt: 60/40; діоксид кремнію Merck 254).

8,85 г (23,5 ммоль) сполуки (1) вносять в 53 мл суміші 100%-й етанол/метил-трет-бутиловий ефір (2/4 об./об.). 62%-й розчин бромоводневої кислоти (3 г; 23,5 ммоль) повільно підливають при кімнатній температурі до розчину аміну, а потім після перемішування протягом двох годин при кімнатній температурі одержану тверду речовину відділяють фільтруванням і промивають метил-трет-бутиловим ефіром 3 рази по 15 мл. Після висушування протягом 12 год. при 50°C одержують 7,3 г (68%) гідроброміду сполуки (1).

$t_{пл} = 129-131^\circ\text{C}$.

ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,12 (д, 3H), 2,19 (м, 1H), 2,82 (дд, 1H), 3,05 (уш.м, 1H), 3,12 (дд, 1H), 3,23 (уш.м, 1H), 3,32 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,90 (уш.с, 1H), 4,39 (дд, 1H), 4,52 (дд, 1H), 6,98 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 7,23 (м, 3H), 7,40 (дд, 1H), 8,88 (уш.с, 2H обмінні).

ВЕРХ, колонка chiralcel OJ (250x4,6 мм), елюент (метанол/етанол/діетиламін: 50/50/0,1) 1 мл/хв., $t_{вид}$ (R, S)=24,37 хв.; $t_{вид}$ (R, R)=16,80 хв.; $t_{вид}$ (S, S)=19,79 хв.; $t_{вид}$ (S, R)=15,05 хв. Хиральна чистота (ізомер R, S), визначена по процентній частці площі під кривою: 98%.