



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 113979

(13) C2

(51) МПК

C07C 69/618 (2006.01)

C07C 67/313 (2006.01)

C07C 255/38 (2006.01)

C07C 253/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 11200	(72) Винахідник(и):	Вілніс Лієпіньш (LV), Альбіна Лівдане (LV), Скатеріна Рєвьюк (LV)
(22) Дата подання заявки:	14.10.2014	(73) Власник(и):	ОЛАЙНФАРМ, А/С, Rupnicu iela 5, Olaine, Olaines nov., LV-2114, Latvia (LV)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.04.2017	(74) Представник:	Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	P-13-154	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	Платэ А. Ф. Синтезы органических препаратов / А. Ф. Платэ. – 1952. – С.501 Реутов О. А. Теоретические основы органической химии / О. А. Реутов. – 1964. – С. 330 Rodionow W. M. Chemische Berichte / W. M. Rodionow, - 1927, - Vol. 60, - P. 804-805 Gu Jian-Xin, Herbert L. Holland A convenient synthesis of 3-arylbutanolides and 3- arylbutenolides / Jian-Xin Gu, Holland L. Herbert L. // Synthetic Communications, - 1998, 2 pages Allen C. F. H., Sprangler F. W. Ethyl benzalmalonate / C. F. H., Allen, F. W. Sprangler // Organic Syntheses. - 1945, - Vol. 25, - P. 42
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	15.10.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	LV		
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.04.2015, Бюл.№ 8		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.04.2017, Бюл.№ 7		

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ НАПІВПРОДУКТУ ВИРОБНИЦТВА ФЕНІБУТУ

(57) Реферат:

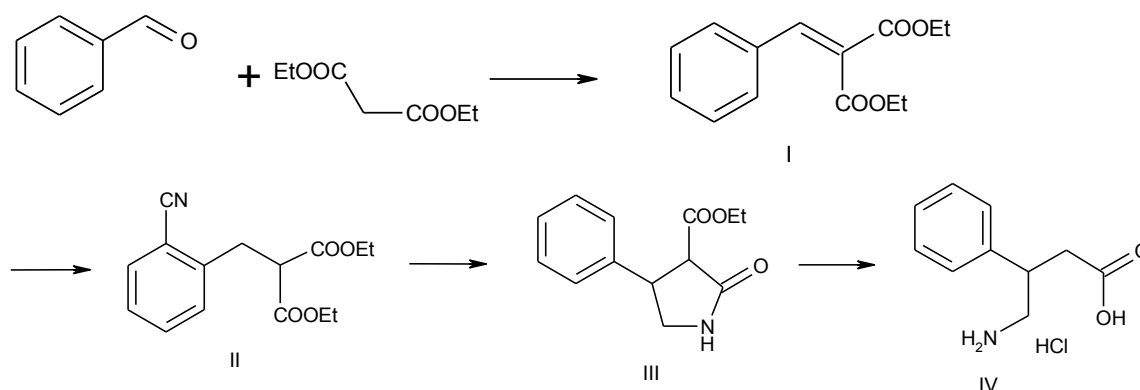
Винахід описує новий, технологічно простий спосіб одержання діетилового ефіру бензальмалонової кислоти з бензальдегіду і діетилмалонату, у якому виділення цільового продукту здійснюють шляхом виливання реакційної суміші в етиленгліколь із подальшим фільтруванням осаду, що утворився.

UA 113979 C2

Винахід належить до способу одержання напівпродуктів виробництва фенібуту. Конкретно, до способу одержання 4-феніл-3-карбетоксипіролідону-2 (III).

4-феніл-3-карбетоксипіролідон-2 є істотним напівпродуктом виробництва фармацевтичного препарату Ноофен® (Phenibutum, INN). Активним інгредієнтом медикаменту Ноофен® є фенібут (IV), що є ноотропним препаратом, який поліпшує процеси обміну речовин у головному мозку. Фенібут належить до похідних гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) і гамма-фенілетиламіну. Фенібуту властива як ноотропна, так і анксіолітична активність. Він зменшує тривожність, занепокоєння, почуття страху та поліпшує сон, тому цей медикамент можна використовувати для лікування неврозів, а також перед операціями. Фенібут продовжує та підсилює дію снотворних, наркотичних, нейролептичних і протипаркінсонічних препаратів. Фенібут істотно зменшує прояву астенії та вазовегетативні симптоми, утому числі головні болі, відчуття важкості в голові, порушення сну, дратівливість, емоційну нестабільність, підвищує працездатність. Фенібут впливає на поліпшення психологічних показників - уваги, пам'яті, швидкості сенсоромоторних реакцій та точності. У пацієнтів, що страждають астеною й емоційною нестабільністю, фенібут із перших днів лікування поліпшує суб'єктивне самопочуття, підвищує зацікавленість й ініціативність, трудову мотивацію, не роблячи при цьому небажаної седативної або збудливої дії.

Виробництво фенібуту є багатостадійним процесом, при якому в першу чергу одержують діетиловий ефір бензальмалонової кислоти (I), який далі перетворюють у діетиловий ефір ціанобензилмалонової кислоти (II). Відновленням діетилового ефіру (II) воднем одержують 4-феніл-3-карбетоксипіролідон-2 (III). При гідролізі та декарбоксилюванні цієї сполуки в кислому середовищі одержують фенібут (IV). Синтез проводять за наступною схемою:



Лабораторний спосіб синтезу 4-феніл-3-карбетоксипіролідону-2 описаний у науковій літературі (Zelle, R. E. Synthesis, 1991, 1023-1026). Головним недоліком цього способу є те, що в ході синтезу використовується ціанід калію в оцтовій кислоті. Тому що оцтова кислота сильніше ціановодневої кислоти, з реакційного середовища виділяється ціаністий водень, що є вкрай токсичною та летучою речовиною. Такі реакційні умови неприйнятні для промислового виробництва. Крім того, вихідною речовиною для синтезу є діетиловий ефір бензальмалонової кислоти (I), при одержанні якого використовується канцерогенний розчинник бензол (Spangler, A.; Org. Synth, 1945, 25, 43), не застосовний при промисловому виробництві. Реакційну суміш, яку одержують за описаною методикою, промивають кислотою й основою, і одержуваний технічний продукт очищають за допомогою вакуумної перегонки. Ці маніпуляції винятково трудомісткі та неефективні при виробництві у промислових об'ємах, що призводить до сильного збільшення собівартості виробленого продукту.

У зв'язку з цим, задачею винаходу було знайти такий спосіб одержання 4-феніл-3-карбетоксипіролідону-2, при якому немає необхідності застосовувати небезпечні реагенти та розчинники, який відрізняється стабільним високим виходом, легко масштабується, легко реалізується у промислових масштабах і дозволяє одержувати фенібут високого ступеня чистоти.

Автори даного винаходу знезацька виявили, що діетиловий ефір бензальмалонової кислоти (I) можна одержати реакцією конденсації бензальдегіду з діетилмалонатом у присутності піперидину і бензойної кислоти. У ході реакції з реакційної суміші відокремлюється вода, зміщуючи рівновагу хімічної реакції у бік утворення продукту. Як розчинники для реакції можна використовувати розчинники, що утворюють з водою азеотропні суміші, наприклад толуол або циклогексан. Перевага циклогексану в тому, що він є нетоксичним розчинником, який добре

підходить для масштабного виробництва. Автори даного винаходу зненацька виявили, що чистий продукт можна одержати, виливаючи реакційну суміш в етиленгліколь та відфільтровуючи осад, що утворився. Таким чином, діетиловий ефір бензальмалонової кислоти можна одержувати у промислових об'ємах з бензальдегіду і діетилмалонату, використовуючи як

розчинник циклогексан, і використовуючи етиленгліколь для виділення продукту.

У літературній методиці (Zelle, R.E. Synthesis, 1991, 1023-1026) для одержання діетилового ефіру ціанобензилмалонової кислоти (II) використовується ціанід калію в оцтовій кислоті. Задачею даного винаходу було знайти спосіб одержання, який не супроводжується виділенням легколетучих токсичних сполук. Це зненацька вдалося реалізувати одержавши діетиловий ефір ціанобензилмалонової кислоти реакцією діетилового ефіру бензальмалонової кислоти з ціангідрином ацетону в присутності основи. Як основу можна використовувати луг або карбонати, наприклад гідроксид калію або карбонат калію. Значення pH реакційного середовища контролюється та не знижується нижче 9. Це означає, що реакційне середовище є основним і виділення токсичного ціаністого водню неможливе. Цільовий продукт виділяють з реакційної суміші за допомогою кристалізації та фільтрації. Такі реакційні умови застосовні для промислового виробництва діетилового ефіру ціанобензилмалонової кислоти. Відповідно до даного винаходу, діетиловий ефір ціанобензилмалонової кислоти одержують з високим виходом і високим ступенем чистоти. Одержуваний діетиловий ефір ціанобензилмалонової кислоти можна додатково очистити за допомогою перекристалізації з придатного розчинника.

Далі, 4-феніл-3-карбетоксипіролідон-2 одержують з діетилового ефіру ціанобензилмалонової кислоти шляхом відновлення ціаногрупи воднем у присутності придатного каталізатора. Як каталізатор можна використовувати, наприклад, нікель Ренея. Первинний амін, що виділяється в реакційному середовищі, внутрішньомолекулярно атакує складноєфірну групу з утворенням етанолу і цільового продукту-4-феніл-3-карбетоксипіролідону-2. Реакція проводиться в автоклаві при підвищеному тиску водню, використовуючи як розчинник, наприклад, ізопропіловий спирт. Одержуваний 4-феніл-3-карбетоксипіролідон-2 далі можна легко перетворити у фенібут шляхом гідролізу в кислому середовищі, використовуючи як кислота сильну мінеральну кислоту, наприклад, соляну кислоту.

Таким чином, даний винахід представляє новий, зручний і економічний спосіб одержання 4-феніл-3-карбетоксипіролідону-2 у промислових об'ємах. Одержуваний продукт далі можна використовувати для виробництва різних фармацевтично активних сполук.

Нижченаведені приклади використовуються для ілюстрації даного винаходу та не можуть розглядатися як обмежуючі його.

Приклади

Наступні приклади служать для пояснення, але не для обмеження даного винаходу.

Приклад 1. Діетиловий ефір бензальмалонової кислоти.

У тригорлу колбу об'ємом 0,5 л, обладнану мішалкою, конденсатором, насадкою Діна-Старка та термометром, помістили 100 мл циклогексану і додали 36,3 мл (0,354 моль) бензальдегіду, 1,7 мл піперидину, 52,5 мл (0,342 моль) діетилового ефіру малонної кислоти та 1,1 г бензойної кислоти. Реакційну суміш нагрівали та відганяли азеотропну суміш вода-циклогексан. Хід реакції контролювали за допомогою тонкошарової хроматографії. По закінченні реакції, реакційну суміш охолоджують.

У тригорлу колбу об'ємом 0,5 л, обладнану мішалкою та термометром, помістили 100 мл етиленгліколю та додали раніше отриману реакційну суміш. Осад, що випав, відфільтрували, промили на фільтрі водою та висушили. Отриманий технічний продукт кристалізували з діетилового спирту, одержавши чистий діетиловий ефір бензальмалонової кислоти з температурою плавлення 28,0-33,0 °C.

$^1\text{H-KMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,73 (s, 1H), 7,42-7,53 (m, 5H), 4,21-4,33 (m, 4H), 1,18-1,28 (m, 6H). $^{13}\text{C-KMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 165,9; 163,4; 141,4; 132,3; 130,9; 129,3; 129,0; 125,9; 61,42; 61,40; 14,0; 13,7.

Приклад 2. Діетиловий ефір ціанобензилмалонової кислоти

У тригорлу колбу об'ємом 0,5 л, обладнану мішалкою та термометром, помістили 90 мл ізопропілового спирту та додали 65,0 г (0,254 моль) діетилового ефіру бензальмалонової кислоти, 32 мл розчину карбонату калію та 24,8 мл (0,272 моль) ацетонціангідрину, перемішували при кімнатній температурі та контролювали pH, значення якого підтримували не нижче 9. Закінчення реакції контролювали за допомогою тонкошарової хроматографії, при необхідності реакційну суміш трохи підігрівали. Реакційну суміш остудили, осад, що випав, відфільтрували та промили на фільтрі ізопропіловим спиртом і водою. Отриманий продукт перекристалізували зі спирту, одержавши чистий діетиловий ефір ціанобензилмалонової кислоти з температурою плавлення 45,0-50,0 °C.

^1H -KMR (300 MHz, DMSO-d6) δ : 7,34-7,50 (m, 5H), 4,78 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,11-4,18 (m, 2H), 4,00-4,11 (m, 2H), 1,13 (t, 3H), 1,03 (t, 3H). ^{13}C -KMR (75 MHz, DMSO-d6) δ : 166,1; 165,7; 132,6; 128,8; 128,6; 128,3; 119,1; 61,7; 54,5; 35,3; 13,8; 13,6.

Приклад 3. 4-Феніл-3-карбетоксипіролідон-2

- 5 У придатний автоклав помістили 50 мл ізопропілового спирту та додали 1,8 г попередньо зневодненого нікелю Ренея, після чого до суспензії додали 10,0 г діетилового ефіру ціанобензилмалонової кислоти. Автоклав закрили та замінили в ньому атмосферу на водень. Гідрування проводили при підвищеному тиску (5-15 бар), при необхідності реакційну суміш підігрівали. Коли споживання водню закінчилося, каталізатор відфільтрували й отриманий
- 10 фільтрат упарили при зниженому тиску до мінімального об'єму. Осад, що випав, відфільтрували, промили на фільтрі холодним ізопропанолом і висушили. Одержали чистий 4-феніл-3-карбетоксипіролідон-2 з температурою плавлення 122,0-126,0 °C.

- 15 ^1H -KMR (300 MHz, DMSO-d6) δ : 8,14 (s, 1H), 7,22-7,36 (m, 5H), 4,09 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,59-3,66 (m, 2H), 3,25 (t, 1H), 1,15 (t, 3H). ^{13}C -KMR (75 MHz, DMSO-d6) δ : 171,2; 169,7; 139,7; 128,6; 127,2; 127,1; 60,7; 54,9; 46,6; 44,9; 14,0.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 20 1. Спосіб одержання діетилового ефіру бензальмалонової кислоти з бензальдегіду і діетилмалонату, який **відрізняється** тим, що виділення цільового продукту здійснюють шляхом виливання реакційної суміші в етиленгліколь із подальшим фільтруванням осаду, що утворився.
2. Спосіб за п. 1, у якому розчинником є циклогексан.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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