



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **74862** (13) **C2**
(51) **МПК**
C07D 413/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

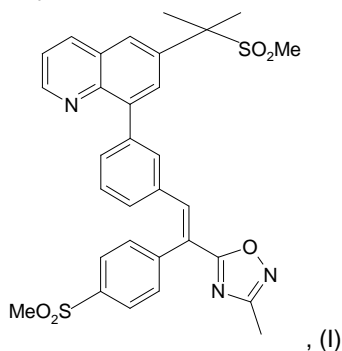
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

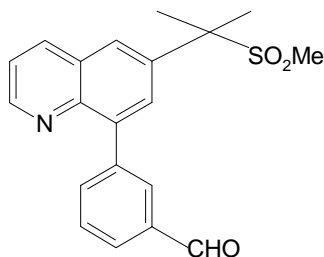
(54) СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ 8-АРИЛХІНОЛІНУ ТА ЙОГО СОЛІ БЕНЗОЛСУЛЬФОНОВОЇ КИСЛОТИ

1

(21) 2003076826
(22) 14.12.2001
(24) 15.02.2006
(86) PCT/US01/48385, 14.12.2001
(31) 60/256,799
(32) 20.12.2000
(33) US
(46) 15.02.2006, Бюл. № 2, 2006 р.
(72) Десмонд Річард , US, Конлон Девід А., US, Драю Антуанетт , US, Хо Гуо-Дзіє , US, Пайпик Бренда , US, Леблонд Карл , US, Вайлая Анант , US
(73) МЕРК ЕНД КО., ІНК., US
(56) WO 0146151, A1, 28.06.2001
EP 1 052 254, A1, 15.11.2000
WO 9535283, A1, 28.12.1995
US 4 006137, A, 01.02.1977
(57) 1. Спосіб одержання 6-[1-метил-1-(метилсульфоніл)етил]-8-[3-[(E)-2-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]етеніл]феніл]хіноліну формули:

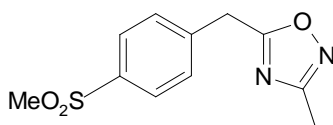


який включає взаємодію сполуки



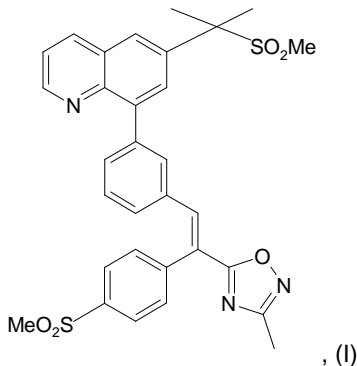
із сполукою

2



в присутності достатньої кількості основного ініціатора.

2. Спосіб одержання солі бензолсульфонової кислоти 6-[1-метил-1-(метилсульфоніл)етил]-8-[3-[(E)-2-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]етеніл]феніл]хіноліну формули (I), що характеризується піками 10.0, 19.5, 21.4, 22.4 і 30.5 дифракції рентгенівських променів порошку:



що полягає в:

доданні достатньої кількості бензолсульфонової кислоти до сполуки (I) в достатній кількості складноєфірного розчинника для утворення реакційної суміші;

доданні достатньої кількості спиртового розчинника до вказаної реакційної суміші для утворення реакційного розчину;

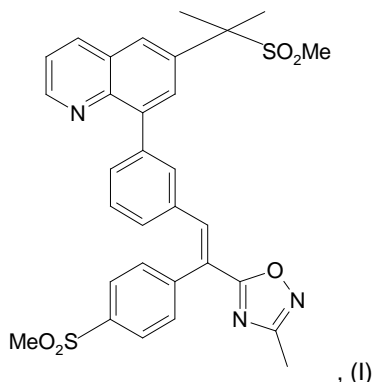
проведення кристалізації з утворенням кристалів, які характеризуються піками 10.0, 19.5, 21.4, 22.4 і 30.5 дифракції рентгенівських променів порошку.

3. Спосіб одержання солі бензолсульфонової кислоти 6-[1-метил-1-(метилсульфоніл)етил]-8-[3-[(E)-2-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]етеніл]феніл]хіноліну формули (I), що характеризується піками 14.4, 17.7, 20.0, 20.2, 23.7 і 28.9 дифракції рентгенівських променів порошку:

(13) **C2**

(11) **74862**

(19) **UA**



Даний винахід відноситься до способу одержання бензолсульфонової солі заміщених 8-арилхінолінів. Більш точно, даний винахід відноситься до способу одержання 6-[1-метил-1-(метилсульфоніл)етил]-8-[3-[(E)-2-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]етеніл]феніл]хінолінію бензолсульфонату, що є інгібітором фосфодіестерази-4.

Гормони являють собою сполуки, що різними шляхами впливають на клітинну активність. У багатьох відношеннях, гормони діють як месенджери, що ініціюють певні клітинні реакції і типи активності. Однак, багато які дії, що здійснюються гормонами, не є слідством дії виключно тільки гормону. Навпаки, спочатку гормони зв'язуються з рецептором, таким чином, ініціюючи звільнення вторинної сполуки, яка потім впливає на клітинну активність. У такій схемі, гормон відомий як первинний месенджер, в той час як вторинна речовина називається вторинним месенджером. Циклічний аденозинмонофосфат (аденозин 3',5'-цикломонофосфат, "цАМФ" або "циклічний АМФ") відомий як вторинний месенджер гормонів, що включають адреналін, глюкагон, кальцитонін, кортикотропін, ліпотропін, лютеїнізуючий гормон, норепінефрин (норадреналін), паратиреоїдний гормон, тиреотропний гормон, і вазопресин. Таким чином, цАМФ є посередником клітинної відповіді на дію гормонів. Циклічна АМФ також опосередковує клітинну відповідь на різні нейромедіатори.

Фосфодіестерази ("ФДЕ") є сімейством ферментів, які в ході обміну перетворюють 3', 5' циклічні нуклеотиди в 5'нуклеозидмонофосфати, таким чином, придушуючи активність цАМФ, як вторинного месенджера. Викликають істотний інтерес такі ФДЕ, як фосфодіестераза-4 ("ФДЕ4", також відома як "ФДЕIV"), що володіє високою спорідненістю, цАМФ специфічна, ФДЕ типу IV, як потенційна мішень для розробки нових антиастматичних і протизапальних сполук. Відомо, щонайменше, існування чотирьох ізоензимів ФДЕ4, кожний з яких кодується окремим геном. Передбачається, що кожний з цих чотирьох відомих продуктів гена ФДЕ4 грає різні ролі в алергічних і/або запальних реакціях. Таким чином, вважається, що інгібування ФДЕ4, і особливо специфічних ізоформ ФДЕ4, що

який полягає в:

додання достатньої кількості бензолсульфонової кислоти до сполуки (I) в достатній кількості з приблизно рівних об'ємів суміші складноефірного і спиртового розчинників для утворення реакційної суміші;

витримування реакційної суміші до розчинення твердих компонентів для утворення реакційного розчину;

проведення кристалізації, яка веде до утворення кристалів, що характеризуються піками 14.4, 17.7, 20.0, 20.2, 23.7 і 28.9 дифракції рентгенівських променів порошку.

викликають небажані реакції, може благотворно впливати на алергію і запальні симптоми. Було б бажано забезпечити нові речовини і сполуки, які придушують активність ФДЕ4.

Речовини, які придушують активність ФДЕ4, є придатними для лікування ссавців, наприклад, у випадках астми, хронічних бронхітів, хронічної обструктивної хвороби легенів (ХОХЛ), еозинофільної гранулеми, псоріазу і інших доброякісних або злоякісних проліферативних шкіряних захворювань, ендотоксичного токсичного шоку (і пов'язаних станів таких як ламініти і коліки у коней), септичного шоку, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, реперфузійних пошкоджень міокарда і головного мозку, запальних артритів, остеопорозу, хронічних гломерулонефритів, атонічних дерматитів, кропивниці, респіраторного дистрес-синдрому дорослих, респіраторного дистрес-синдрому немовлят, хронічної обструктивної хвороби легенів (ХОХЛ) у тварин, нецукрового діабету, алергічного риніту, алергічного кон'юнктивіту, весняного кон'юнктивіту, артеріального рестинозу, атеросклерозу, нейрогенного запалення, болю, кашлю, ревматичного артриту, анкілозуючого спондилоартриту, відторгнення трансплантату і реакцій "трансплантат проти хазяїна", підвищеної секреції шлункового соку, сепсису або септичного шоку, індукованого бактеріями, грибом або вірусом, запалення і цитокін-опосередкованої хронічної дегенерації тканини, остеартритів, карциноми, кахексії, гіпотрофії м'язів, депресії, порушення пам'яті, монополярної депресії, гострого і хронічного нейродегенеративного розладу із запальним компонентом, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, спинномозкової травми, пошкодження голови, розсіяного склерозу, зростання новоутворень і злоякісної інвазії нормальних тканин. Основну заклопотаність при використанні інгібіторів ФДЕ4 викликає побічний ефект у вигляді блювоти, який спостерігається у деяких речовин-кандидатів, як це описане в С. Burnouf et al., ("Burnouf"), Ann. Rep. In Med. Chem., 33:91-109 (1998). В. Hughes et al., Br.J.Pharmacol., 118:1183-1191 (1996); M.J. Perry et al., Cell Biochem.Biophys., 29:113-132 (1998); S.B. Christensen et al., J. Med. Chem., 41:821-835 (1998), Burnouf також описав широкий діапазон по тяжкості небажаних побічних дій, що виявляються

різними сполуками. Як показано в M.D.Houslay et al., Adv. In Pharmacol., 44:3 3-89(1998), and D.Spina et al., Adv. In Pharmacol., 44:33-89(1998), існує великий інтерес і інтенсивні дослідження відносно терапії за допомогою інгібіторів ФДЕ4.

Міжнародна патентна заявка W09422852 описує хіноліни як інгібітори ФДЕ4.

A.H.Cook, et al., J.Chem.Soc, 413-417(1943) описує γ -піридилхіноліни. Інші сполуки хінолінів описані у Kei Manabe et al., J.Org.Chem., 58(24): 6692-6700 (1993); Kei Manabe et al., J.Am.Chem.Soc, 115(12):5324-5325(1993); і Kei Manabe et al., J.Am.Chem.Soc, 114 (17): 6940-6941 (1992).

Різними дослідниками описані сполуки, що включають кільцеві системи, як ефективні в ряді випадків терапії. Наприклад, Міжнародна патентна заявка W098/25883 описує кетобензаміди як інгібітори калпаїну, Європейська патентна заявка EP 811610 і патентні заявки США 5,679,712, 5,693,672 і 5,747,541 описують заміщений бензоілгуанідин як блокатор натрієвих каналів, патентна заявка США 5,736,297 описує кільцеві системи, що використовуються як фоточутливі складі.

Патентні заявки США 5,491,147, 5,608,070, 5,622,977, 5,739,144, 5,776,958, 5,780,477, 5,786,354, 5,798,373, 5,849,770, 5,859,034, 5,866,593, 5,891,896 і Міжнародна патентна заявка W095/35283 описують інгібітори ФДЕ4, що є тризаміщеними арил- або гетероарилфенілопохідними. Патентна заявка США 5,580,888 описує інгібітори ФДЕ4, які є стиріл-похідними. Патентна заявка США 5,550,137 описує інгібітори ФДЕ4, що є феніламінокарбонілопохідними. Патентна заявка США 5,340,827 описує інгібітори ФДЕ4, що являють собою сполуки фенілкарбоксамідів. Патентна заявка США 5,780,478 описує інгібітори ФДЕ4, що є тетразаміщеними фенілопохідними. Міжнародна патентна заявка W096/00215 описує похідні заміщених оксимів, які використовуються як інгібітори ФДЕ4. Патентна заявка США 5,633,257 описує інгібітори ФДЕ4, які є цикло(алкіл і алкеніл)фенілалкеніл(арил і гетероарил)-сполуками.

Однак, зберігається потреба в нових речовинах і сполуках, які з мінімальною побічною дією терапевтично інгібують ФДЕ4. Крім того залишається необхідність в ефективних способах виробництва сполук, що терапевтично інгібують ФДЕ4.

Даний винахід відноситься до способу синтезу 6-[1-метил-1-(метилсульфоніл)етил]-8-[3-[(E)-2-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]етеніл]феніл]-хіноліну і його бензолсульфонатної солі.

Фіг.1 - діаграма залежності кількості відліків від $^{\circ}\theta$ при дифракції X-променів на порошку поліморфу форми А солі бензолсульфонової кислоти (БСК) і 6-[1-метил-1-(метилсульфоніл)етил]-8-[3-[(E)-2-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]етеніл]феніл]хіноліну.

Фіг.2 - діаграма залежності кількості відліків від $^{\circ}\theta$ при дифракції X-променів на порошку поліморфу форми Б солі БСК і 6-[1-метил-1-(метилсульфоніл)етил]-8-[3-[(E)-2-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]етеніл]феніл]-хіноліну.

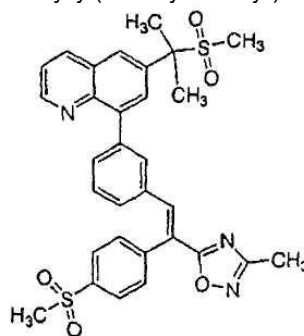
Фіг.3 - порівняння дифракції X-променів на по-

рошку поліморфу форми А (нижня лінія) і форми Б (верхня лінія) солі БСК і 6-[1-метил-1-(метилсульфоніл)етил]-8-[3-[(E)-2-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]етеніл]феніл]-хіноліну.

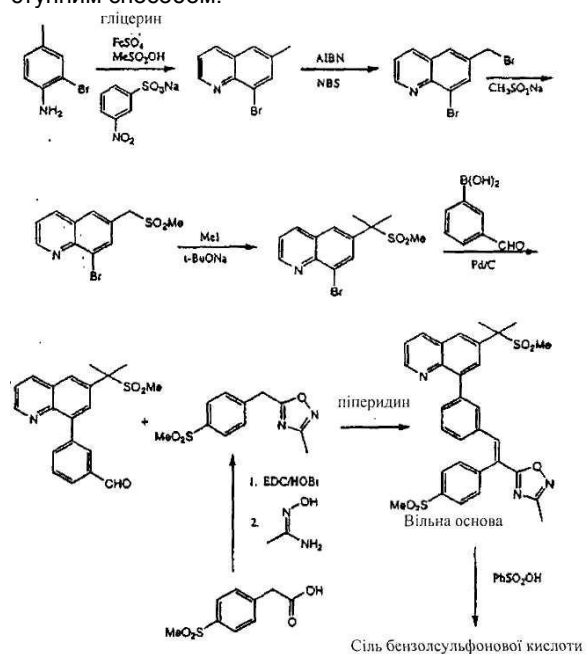
Фіг.4 - діаграма характерних піків дифракції X-променів на порошку поліморфу форми А солі БСК і 6-[1-метил-1-(метилсульфоніл)етил]-8-[3-[(E)-2-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]етеніл]феніл]хіноліну.

Фіг.5 - діаграма характерних піків дифракції X-променів на порошку поліморфу форми Б солі БСК і 6-[1-метил-1-(метилсульфоніл)етил]-8-[3-[(E)-2-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]етеніл]феніл]хіноліну.

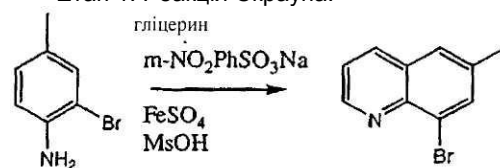
Відповідно до даного винаходу одержують сполуку ("вільну основу")



6-[1-метил-1-(метилсульфоніл)етил]-8-[3-[(E)-2-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]етеніл]феніл]хінолін наступним способом:



Етап 1. Реакція Скраупа.



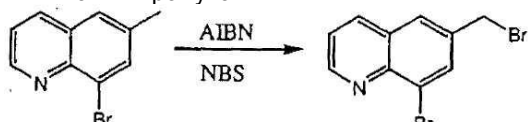
До метансульфонової кислоти (8-10еквів.) при 20°C був доданий м-нітробензолсульфонат натрію

(0,6-0,8еквів.), з подальшим додаванням гептагідрату сульфату заліза (0,01-0,05еквів.). До одержаної суміші був доданий 2-бром-4-метиланілін (1еквів.).

Додали гліцерин (2-3еквів.), одержаний розчин нагрівався до 120-140°C і витримувався до повного завершення реакції.

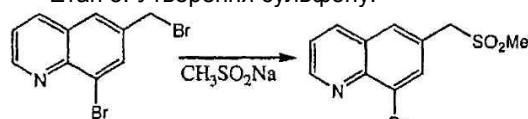
Суміш була охолоджена до 70-90°C і розбавлена водою. Потім розчин був охолоджений до 20°C, і нейтралізований водним розчином NaOH і бікарбонатом натрію. Був доданий MTBE (метил-трет-бутиловий ефір), суміш була відфільтрована і фази розділені (продукт знаходився в шарі MTBE).

Етап 2. Бромовання.



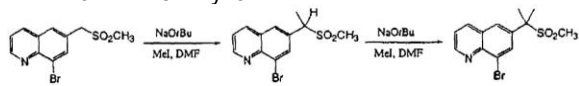
У розчині з MTBE етапу 1 замінили розчинник на хлорбензол. Після фільтрації через силікагель і часткового упарювання, були додані N-бромсукцинімід (NBS, 0,6-0,8еквів.) і 2,2'-азо-біс-ізобутилнітріл (AIBN, 0,01-0,1еквів.). Суміш, що дегазується, нагрівали при 55-85°C. Одержану суміш розбавили циклогексаном. Додатково були додані NBS (0,3-0,5еквів.) і AIBN (0,01-0,05еквів.). Суміш, що дегазується, нагрівалася при температурі приблизно 55-85°C до повного завершення реакції. Одержану суміш охолодили до 10-40°C, розбавили циклогексаном і витримали. Тверду речовину відділяли фільтрацією.

Етап 3. Утворення сульфону.



До розчину бромметил-бромхіноліну (продукт попереднього етапу, 1еквів.) в DMF був доданий порошкоподібний метансульфінат натрію (1,0-1,5еквів.) при 10-15°C. Суміш нагрівали до приблизно 50-70°C протягом 30хв. Суміш розбавляли водою при підтримці температури приблизно близько 50-70°C, при інтенсивному перемішуванні, потім суміш охолодили до 10-20°C і витримали. Суміш була відфільтрована і тверда речовина промита послідовно 1:4 DMF/водою і потім водою і висушена.

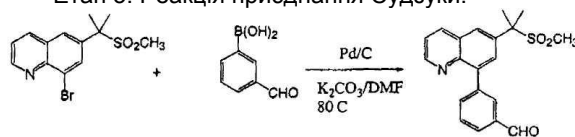
Етап 4. Метилювання.



Розчин сульфону (продукт попереднього етапу, 1еквів.) в DMF був охолоджений до температури приблизно від -10 до 0°C. Був доданий трет-бутилат натрію (~1еквів.). Розчин метилйодиду/розчин DMF (~1еквів. MeI) додавався повільно, і протягом цього часу підтримувалася температура приблизно від -10 до 0°C.

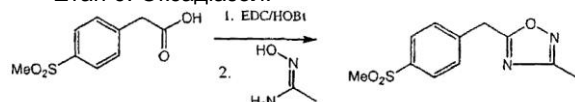
Була додана друга частина твердого трет-бутилату натрію (~1еквів.), потім додавався метилйодид/розчин DMF (~1еквів. MeI) протягом цього часу підтримували температуру приблизно від -5 до 10°C (якщо реакція не завершиться, додатково можуть бути додані основа і MeI). Реакцію гасили додаванням води, продукт кристалізувався, після чого його відділяли і висушували.

Етап 5. Реакція приєднання Судзуки.



До розчину сульфону з попереднього етапу (1еквів.) був доданий Pd/C (5-10ваг. %, 0,005-0,1еквів.), карбонат калію (2-3еквів.) і 3-формілфенілборонова кислота (1-2еквів.). Реакційна суміш, що дегазується, нагрівалася до 60-120°C до повного завершення реакції. Суміш відфільтровували, і фільтрат був розведений у воді. Продукт кристалізували, відділяли і висушували.

Етап 6. Оксидіазол.

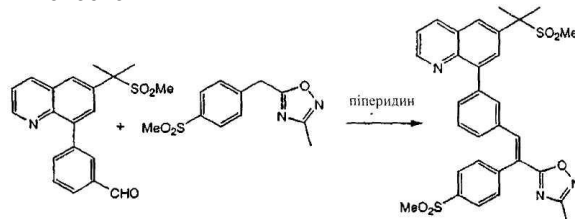


До суміші гідрату гідроксибензотриазолу ("HOBt") (1-1,5еквів.), 4-метилсульфонілфенілоцтової кислоти (1еквів.) в ацетонітрилі був доданий EDC гідрохлорид (1-1,5еквів.). Суспензію витримували при температурі приблизно 20-30°C протягом 30хв.

Замість HOBt також можуть використовуватися інші N-OH сполуки, наприклад N-гідроксифталімід, 2-гідроксипіридин N-оксид, N-гідроксисукцинімід. Інші карбодііміди, такі як дициклогексилкарбодіімід і діізопропілкарбодіімід можуть бути використані замість EDC гідро хлориду (етилдиметиламінопропілкарбодііміду гідрохлорид).

До суспензії був доданий оксим ацетаміду (1-1,5еквів.). Потім одержана суміш нагрівалася в колбі із зворотним холодильником доти, поки реакція повністю не завершилася. Одержаний розчин був упарений і розбавлений етилацетатом. Одержана суміш була промита водним розчином бікарбонату натрію. Була зроблена заміна розчинника на 2-пропанол, продукт був кристалізований при охолодженні, відділений і висушений.

Етап 7. Реакція конденсації для одержання вільної основи.



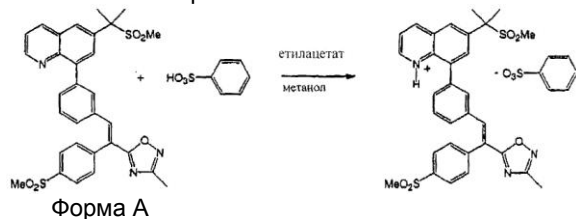
До суспензії альдегіду (1еквів.) з етапу 5, описаного вище, в 2-пропанолі був доданий оксидіазол (1-1,5еквів.), з етапу 6, описаного вище, з подальшим додаванням піперидину (0,2-1,5еквів.).

Замість 2-пропанолу, можуть бути використані інші розчинники, наприклад, DMF, ацетонітрил, 1-пропанол, толуол, складні ефіри і інші спирти. Піперидин служить як основний ініціатор. Замість піперидину можуть бути використані інші основні аміни, особливо вторинні аміни.

Одержана суміш нагрівалася в колбі із зворотним холодильником над молекулярними ситами до повного завершення реакції. Потім охолоджений продукт був відділений фільтрацією і висушений.

Сіль вільної основи і бензолсульфонової кислоти (БСК) існує в двох кристалічних формах ("Форма А" і "Форма Б"). Форми були синтезовані наступними способами:

Етап 8. Утворення солі.



Форма А

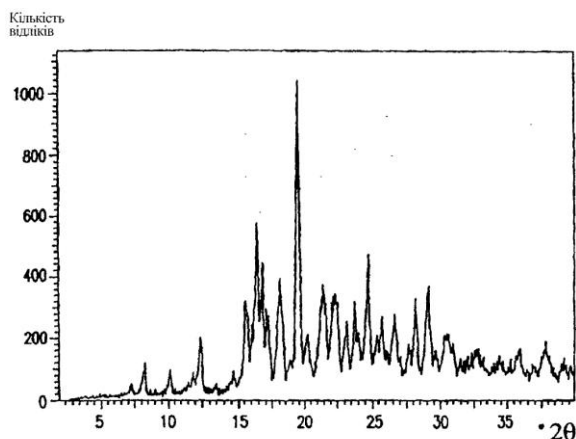
До суспензії вільної основи (1еквів.) з етапу 7, описаного вище, в етилацетаті була додана бензолсульфо кислота (1-1,2еквів.). Замість етилацетату може бути використані інші складні ефіри. Був доданий метанол, і одержану суміш нагрівали до повного розчинення твердої речовини. Замість метанолу можуть бути використані інші спирти, такі як етанол або пропанол.

Одержаний розчин відфільтрували і упарили. Під час упарювання продукт кристалізувався. Одержана суміш була розбавлена етилацетатом і витримана. Жовта тверда речовина була зібрана шляхом фільтрації. ВЕРХ (високоефективна рідинна хроматографія) показала молярне співвідношення 1:1 6-[1-метил-1-(метилсульфоніл)етил]-8-[3-[(E)-2-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]етеніл]феніл]-хіноліну і бензолсульфонової кислоти.

Точка плавлення по ДСК (диференціальний скануючий калориметр): 193°C.

Спектрограма дифракції рентгенівських променів на порошку ("ДРПП") для Форми А приведена на Фіг.1. Ідентифікуючі піки зведені в таблицю нижче і показані на Фіг.4.

Піки, що ідентифікують поліморф Форми А (°2θ)	
10,0	
19,5	
21,4	



Фіг. 1

22,4
30,5

Форма Б

До суспензії вільної основи (1еквів.) з етапу 7, описаного вище, в суміші ізопропілацетату (i-PrOAc) і метанолу(1:1) була додана БСК (1-1,2еквів.). Замість i-PrOAc може бути використані інші складні ефіри, і замість метанолу можуть бути використані інші спирти такі, як етанол або пропанол. Суміш витримували при 20-50°C до повного розчинення твердої речовини. Одержану суміш фільтрували і переганяли, протягом цього часу підтримувався об'єм шляхом додання 9:1 (об./об.) суміші i-PrOAc /метанол. Продукт кристалізувався під час перегонки.

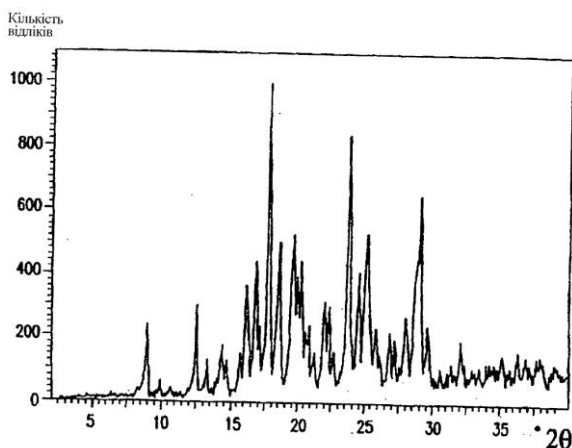
Одержану суміш витримували при 20-70°C протягом 2-10 годин до забезпечення завершення утворення Форми Б. Одержана, білувата, тверда речовина була виділена шляхом фільтрації і висушена.

ВЕРХ показала 1:1 молярне співвідношення 6-[1-метил-1-(метилсульфоніл)етил]-8-[3-[(E)-2-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]етеніл]феніл]хіноліну і БСК.

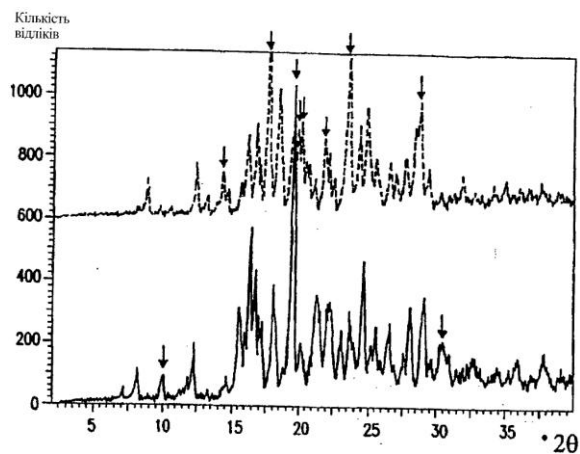
Точка плавлення по ДСК: 210°C.

Спектрограма дифракції рентгенівських променів на порошку ("ДРПП") для Форми Б показана на Фіг.2. Ідентифікуючі піки зведені в таблицю нижче і показані на Фіг.5. На Фіг.3 спектри порівнюються з ідентифікуючими піками, вказаними стрілками.

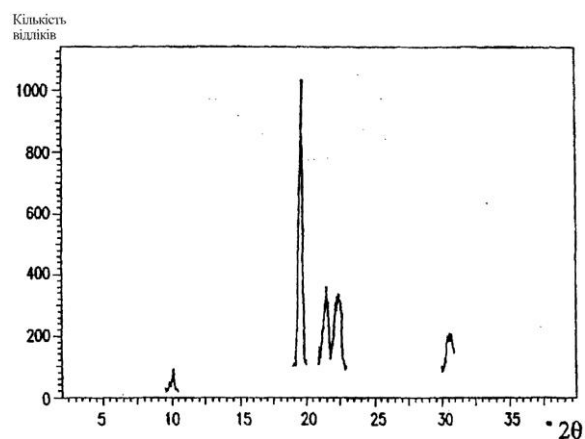
Піки, що ідентифікують поліморф Форми Б (°2θ)	
14,4	
17,7	
20,0	
20,2	
23,7	
28,9	



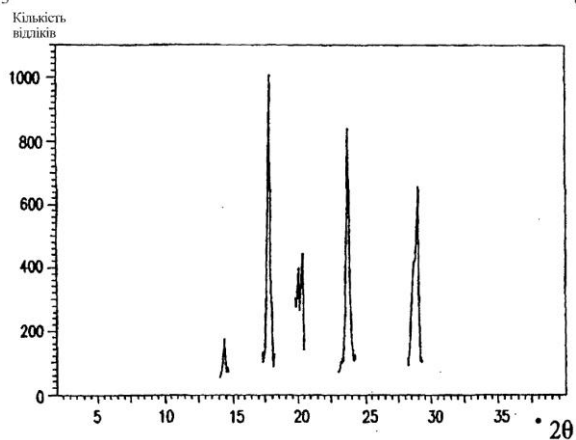
Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5