



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76944 (13) C2

(51) МПК

C07D 295/08 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

C07D 295/112 (2006.01)

C07D 295/205 (2006.01)

C07D 307/85 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 5-(1-ПІПЕРАЗИНІЛ)БЕНЗОФУРАН-2-КАРБОКСАМІДУ (ВАРІАНТИ) ТА ПРО-
МІЖНА СПОЛУКА

1

2

(21) 2002075518

(22) 29.11.2000

(24) 16.10.2006

(86) PCT/EP00/11980, 29.11.2000

(31) 199 58 496.6

(32) 04.12.1999

(33) DE

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

(72) Бате Андреас, DE, Еммерт Стеффен, DE,
Хелферт Берн, DE, Бьотчер Хеннінг, DE

(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) EP 0738722, A, 23.10.1996

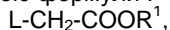
EP 0846676, A, 10.06.1998

EP 0802173, A, 22.10.1997

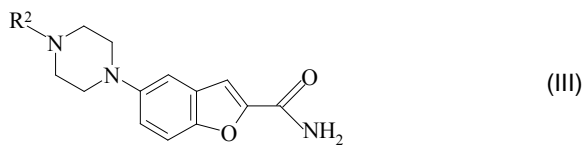
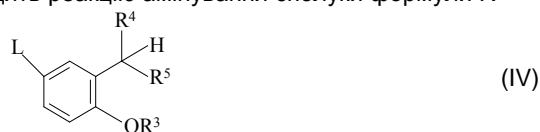
Nishiyama M. et al. Tetrahedron Letters, NL,
Elsevier Sci. Publ., Amsterdam, Bd. 39, n.7, 1998.
S.617-620

US 4210646, A, 01.07.1980

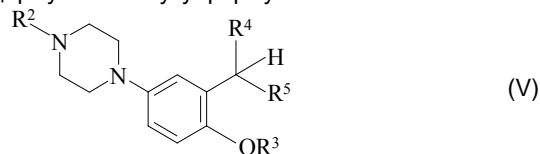
US 4814262, A, 21.03.1989

(57) 1. Спосіб одержання 5-(1-
піперазиніл)бензофуран-2-карбоксаміду, який **від-
різняється** тим, що в одному реакторі проводять
реакцію 5-бромсаліцилальдегіду спочатку зі спо-
лукою формули I

(I)

в якій L означає Cl, Br, I або реакційноздатну ете-
рифіковану групу OH, а R¹ означає алкіл, що міс-
тить від 1 до 6 атомів вуглецю, або бензил,а потім з формамідом та одержують 5-L-
бензофуран-2-карбоксамід (II), в якому L означає
Cl, Br, I або реакційноздатну етерифіковану групу
OH,далі (II) піддають амінуванню з каталізаторами з
перехідних металів, при якому проводять його ре-
акцію з R²-піперазином, у якому R² означає H або
амінозахисну групу, та одержують сполуку форму-
ли IIIв якій R² означає H або амінозахисну групу,
і далі, якщо R² ≠ H, то R² відщеплюють.2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що L у
сполуці формули I означає Br.3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що за-
стосовують каталітичну систему з перехідним ме-
талом, якою є Pd(OAc)₂/P(трет-бутил)₃.4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що в
реакції 5-бромсаліцилальдегіду зі сполукою фор-
мули I як розчинник використовують N-
метилпіролідон.5. Спосіб одержання 5-(1-піперазиніл)бензофуран-
2-карбоксаміду, який **відрізняється** тим, що про-
водять реакцію амінування сполуки формули IVв якій L означає Cl, Br, I або реакційноздатну ете-
рифіковану групу OH, R³ означає H або CH₂R⁶, R⁴
та R⁵ разом є карбонілом, R⁶ означає CN, COOH,
COOR⁷ або CONH₂, R⁷ означає алкіл, що містить
від 1 до 6 атомів вуглецю,з каталізаторами з перехідних металів з R²-
піперазином, у якому R² означає H або амінозахи-
сну групу,

і одержують сполуку формули V

в якій R² означає H або амінозахисну групу, R³
означає H або CH₂R⁶, R⁴ та R⁵ разом є карбонілом,

(13) C2

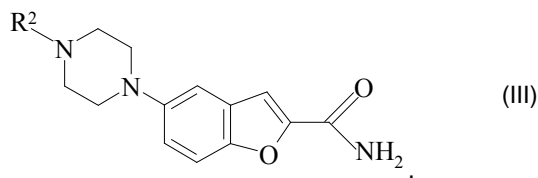
(11) 76944

(19) UA

R^6 означає CN, COOH, COOR⁷ або CONH₂, R^7 означає алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, і потім проводять її реакцію в одному реакторі спочатку зі сполукою формули I

L-CH₂-COOR¹, (I)

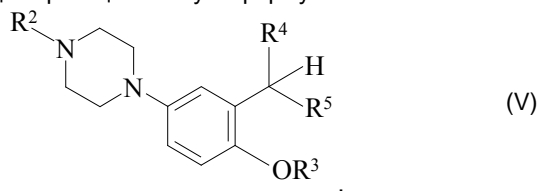
в якій L означає Cl, Br, I або реакційноздатну етерифіковану групу OH, та R^1 означає алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або бензил, а далі - з формамідом та одержують сполуку формули III



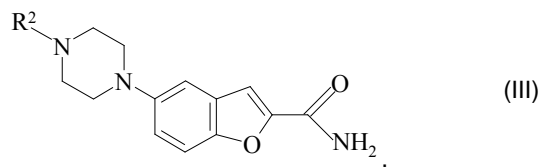
в якій R^2 означає H або амінозахисну групу, і потім, якщо $R^2 \neq H$, то R^2 відщеплюють.

6. Спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що використовують каталітичну систему з перехідним металом, якою є Pd(OAc)₂/P(трет-бутил)₃.

7. Спосіб одержання 5-(1-піперазиніл)бензофуран-2-карбоксаміду, який **відрізняється** тим, що проводять реакцію сполуки формули V

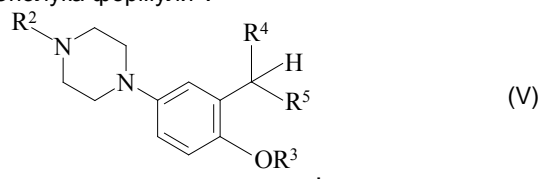


в якій R^2 означає амінозахисну групу, R^3 означає H або CH₂R⁶, R^4 та R^5 разом є карбонілом, R^6 означає CN, COOH, COOR⁷ або CONH₂, R^7 означає алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, з хлорацетамідом та одержують сполуку формули III



в якій R^2 означає амінозахисну групу, і потім R^2 відщеплюють.

8. Сполука формули V



в якій

R^2 означає H або амінозахисну групу,

R^3 означає H або CH₂R⁶,

R^4 та R^5 разом є карбонілом,

R^6 означає CN, COOH, COOR⁷ або CONH₂,

R^7 означає алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

R^8 означає феніл, що може бути незаміщеним або моно- чи бізаміщеним R^7 , OR⁷, SR⁷ або Hal,

n означає 2 або 3,

а також її солі та сольвати.

Винахід відноситься до способу одержання 5-(1-піперазиніл)бензофуран-2-карбоксаміду, який відрізняється тим, що

а) в одному реакторі проводять реакцію 5-бромсалицилальдегіду спочатку зі сполукою з формулою I

L-CH₂-COOR¹ (I)

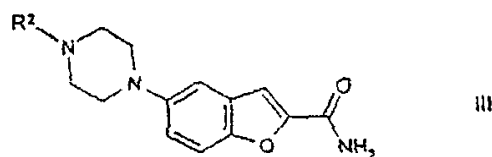
в якій

L означає Cl, Br, I або реакційноздатну етерифіковану групу OH, та

R^1 означає алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю або бензил,

а потім з формамідом, та одержують 5-L-бензофуран-2-карбоксамід (II), в якому L представляє собою Cl, Br, I або реакційноздатну етерифіковану групу OH,

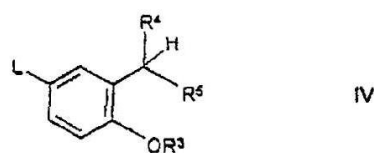
(II) далі піддають амінуванню з каталізаторами з перехідних металів, при якому проводять його реакцію з R^2 -піперазином, у якому R^2 представляє собою H або амінозахисну групу, та одержують сполуку з формулою III



в якій R^2 означає H або амінозахисну групу,

і далі, якщо $R^2 \neq H$, то R^2 відщеплюють, або

б) проводять реакцію сполуки з формулою IV



в якій

L означає Cl, Br, I або реакційноздатну етерифіковану групу OH,

R^3 означає H або CH₂R⁶,

R^4 та R^5 кожен, незалежно один від одного, представляють собою OR⁷, OR⁸, SR⁷ або SR⁸,

R^4 та R^5 разом представляють собою, альтернативно, карбоніл, =S, =N-C(R⁷)₂, =N-C(R⁸)₂, =N-OH, =N-OR⁷, =N-N[(R⁷)₂], =N-N[(R⁸)₂] або -O-(CH₂)_n-O-,

R^6 означає CN, COOH, COOR⁷ або CONH₂,

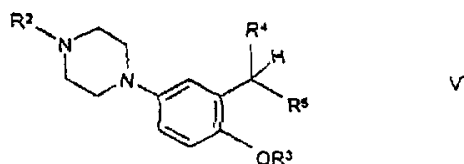
R^7 означає алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

R^8 означає феніл який може бути незаміщеним або моно- чи бізаміщеним R^7 , OR⁷, SR⁷ або Hal,

n означає 2 або 3,

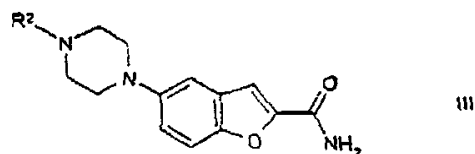
при амінуванні з каталізаторами з перехідних

металів, з R²-піперазином, в якому R² означає H або амінозахисну групу, і одержують сполуку з формулою V



в якій
R² означає H або амінозахисну групу,
R³ означає H або CH₂R⁶,
R⁴ та R⁵ кожен, незалежно друг від друга, представляють собою, OR⁷, OR⁸, SR⁷ або SR⁸,
R⁴ та R⁵ разом представляють собою, альтернативно, карбоніл, =S, =N-C(R⁷)₂, =N-C(R⁸)₂, =N-OH, -N-OR⁷, =N-N[(R⁷)₂], =N-N[(R⁸)₂] або -O-(CH₂)_n-O-,
R⁶ означає CN, COOH, COOR⁷ або CONH₂,
R⁷ означає алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,
R⁸ означає феніл, що може бути незаміщеним або моно- чи бізаміщеним R⁷, OR⁷, SR⁷ або Hal, n означає 2 або 3,
і потім проводять його реакцію в одному реакторі спочатку зі сполукою I з формулою I
L-CH₂-COOR¹ (I)

в якій
L означає Cl, Br, I або реакційноздатну етерифіковану групу OH, та
R¹ означає алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або бензил,
а далі - з формамідом, та одержують сполуку з формулою III

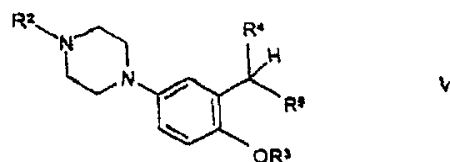


в якій R² означає H або амінозахисну групу, і потім, якщо R² ≠ H, то R² відщеплюють, або
с) проводять реакцію сполуки з формулою V в якій

R² означає амінозахисну групу,
R³ означає H або CH₂R⁶,
R⁴ та R⁵ кожен, незалежно друг від друга, означають OR⁷, OR⁸, SR⁷ або SR⁸,
R⁴ та R⁵ разом представляють собою, альтернативно, карбоніл, =S, =N-C(R⁷)₂, =N-C(R⁸)₂, =N-OH, =N-OR⁷, =N-N[(R⁷)₂], =N-N[(R⁸)₂] або -O-(CH₂)_n-O-,
R⁶ означає CN, COOH, COOR⁷ або CONH₂,
R⁷ означає алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,
R⁸ означає феніл, що може бути незаміщеним, або моно- чи бізаміщеним R⁷, OR⁷, SR⁷ або Hal, n означає 2 або 3,
з хлорацетамідом, та одержують сполуку з формулою III,
в якій R² означає амінозахисну групу, і потім R² відщеплюють,

та/або тим, що 5-(1-піперазиніл)бензофуран-2-карбоксамід перетворюють в одну з його солей за допомогою обробки кислотою.

Винахід відноситься також до сполук з формулою V



в якій
R² означає H або амінозахисну групу,
R³ означає H або CH₂R⁶,
R⁴ та R⁵ кожен, незалежно друг від друга, представляють собою, OR⁷, OR⁸, SR⁷ або SR⁸,
R⁴ та R⁵ разом представляють собою, альтернативно, карбоніл, =S, =N-C(R⁷)₂, =N-C(R⁸)₂, =N-OH, =N-OR⁷, =N-N[(R⁷)₂], =N-N[(R⁸)₂] або -O-(CH₂)_n-O-,
R⁶ означає CN, COOH, COOR⁷ або CONH₂,
R⁷ означає алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,
R⁸ означає феніл, що може бути незаміщеним або моно- чи бізаміщеним R⁷, OR⁷, SR⁷ або Hal, n означає 2 або 3,
а також їх солей та сольватів.

5-(1-піперазиніл)бензофуран-2-карбоксамід представляє собою важливу проміжну сполуку для одержання активних фармацевтичних інгредієнтів. Це описано, наприклад, у DE 19730989, WO 9857953, EP 738722, EP 736525, DE 4414113, DE 4333254 або DE 4101686.

Похідні бензофурану як попередники описані, наприклад, у DE 19514567.

Способи одержання гетероциклічних ароматичних амінів або ариламінів, в яких як каталізатори застосовуються перехідні метали, відомі й описані, наприклад, в EP 0802173.

Реакції амінування як такі описані в оглядовій статті [J.F. Martinez в Angew. Ch. Int. 37, 2046-2062]. Інші способи одержання третинних ариламінів із застосуванням каталізаторів, виготовлених із триалкілфосфіну та паладія, розкриті в JP 10-310561 (Kokai application), Заявка No. 9-119477 або JP 11-80346 (Kokai application), Заявка No. 9-245218.

Спосіб каталітичного одержання ариламінів з каталізаторами з перехідних металів був описаний S.L. Buchwald т ін. у US 5,576,460. Інший спосіб одержання ароматичних амінів із хлорованих ароматичних сполук у присутності паладієвого каталізатора описаний в EP 0846676, J.F. Hartwig та ін. у [J. Org. Chem. 1999, pp.5575-5580, або S.L. Buchwald та ін. у J.A.C.S. 1999, 121, 9550-9561].

У [Tetrahedron Letters 39 (1998) 617-620, M. Nishiyama] описує синтез N-арилпіперазинів з арилгалогенідів та піперазину з каталізаторами з перехідних металів.

У ході досліджень синтезу медичних препаратів, описаних, наприклад, у DE 4333254 (EP 0648767), зненацька було виявлено, що 5-(1-піперазиніл)бензофуран-2-карбоксамід можна одержувати, принаймні, з порівнянним або більш

високим загальним виходом, ніж у прототипі, причому необхідно відзначити, що при цьому з'являються значні переваги, найбільш істотні з яких - простота проведення реакції і, отже, простота виділення продукту.

Іншим наслідком цього є низьке споживання розчинника й енергії.

Якщо L у сполуках з формулами I, II або IV означає реакційноздатну етерифіковану групу OH, то це повинна бути, переважно, алкілсульфонілоксигрупа, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю (переважно, метилсульфонілоксигрупа або трифторметилсульфонілоксигрупа), арилсульфонілоксигрупа, яка містить 6-10 атомів вуглецю (переважно, феніл- або p-толілсульфонілоксигрупа, а, крім того, також 2-нафталінсульфонілоксигрупа) або, альтернативно, фторсульфонілоксигрупа.

R¹ представляє собою алкіл або бензил. Алкіл у даному випадку містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, переважно, 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю, особливо переважно, наприклад, метил або етил, крім того, пропіл, ізопропіл, а також бутил, ізобутил, бутил або трет-бутил.

У сполуках з формулою I, L означає переважно Cl, крім того, також Br.

R² означає H або амінозахисну групу. Особливо переважно, щоб R² представляв собою амінозахисну групу.

Термін "амінозахисна група" є загальновідомим та відноситься до груп, що придатні для захисту (блокування) аміногруп від хімічних реакцій, але які легко піддаються видаленню після того, як бажана хімічна реакція проведена на інших положеннях молекули. Звичайно такими групами є, зокрема, ацилова, арилова, аралкоксиметилова або аралкілова групи. Оскільки амінозахисні групи видаляють після проведення бажаної реакції (чи послідовності реакцій), їхній тип та розмір не мають істотного значення; проте, переважними є ті, котрі містять 1-20, особливо 1-8 атомів вуглецю. Термін "ацилова група" в описі даного способу та даних сполук варто розуміти в самому широкому змісті. Він охоплює ацилові групи, витягнуті з аліфатичних, араліфатичних, ароматичних або гетероциклічних карбонових кислот або сульфононих кислот і, зокрема, алкоксикарбонільну, арилоксикарбонільну й особливо аралкоксикарбонільну групи. Прикладами ацилових груп цього типу є алканойли, такі, як ацетил, пропіоніл, бутирил; аралканойли, такі, як фенілацетил; ароїли, такі, як бензоїл або толіл; арилоксіалканойли, такі, як феноксіацетил; алкоксикарбоніли, такі, як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, BOC (трет-бутоксикарбоніл), 2-йодуетоксикарбоніл; аралкілоксикарбоніли, такі, як CBZ (карбобензоксикарбоніл), на який також посилаються як на "Z", 4-метоксикарбонілоксикарбоніл, FMOC (9-фторенілметоксикарбоніл); арилсульфоніли, такі, як Mtr (4-метокси-2,3,6-триметилфенілсульфоніл).

Особливо переважно, якщо R² представляє собою бензил або BOC.

Амінозахисну групу можна видалити зі сполуки з формулою III - у залежності від типу використаної захисної групи - за допомогою, наприклад, си-

льних кислот, переважно за допомогою TFA (трифтороцтової кислоти) або хлорної кислоти, а також за допомогою інших сильних неорганічних кислот, таких, як соляна кислота або сірчана кислота, а також сильних органічних карбоксильних кислот, таких, як трихлороцтова кислота, або сульфононих кислот, таких, як бензол- або p-толуолсульфонова кислота. Допустимо додатково присутність інертного розчинника, але це не завжди необхідно. Придатними інертними розчинниками є, переважно, органічні розчинники, наприклад карбоксильні кислоти, такі, як оцтова кислота, ефіри, такі, як тетрагідрофуран або діоксан, аміді, такі, як диметилформамід, галогеновані вуглеводні, такі, як дихлорметан, крім того, також спирти, такі, як метанол, етанол або ізопропанол, та вода. Крім того, придатними є суміші зазначених вище розчинників. TFA застосовують, переважно, у надлишку, без додавання інших розчинників, а хлорну кислоту застосовують, переважно, у виді суміші оцтової кислоти та 70% хлорної кислоти в співвідношенні 9:1. Температури реакцій знаходяться, переважно, в інтервалі від близько 0 та до близько 50°, переважно, між 15 та 30°. Групу BOC переважно відщеплюють із застосуванням TFA у дихлорметані або за допомогою від 3 до 5N соляної кислоти в діоксані при 15-30°.

Захисні групи, які можна видаляти гідрогенолізом (наприклад CBZ або бензил), можна відщеплювати, наприклад, за допомогою обробки воднем у присутності каталізатора (наприклад, каталізатора з шляхетних металів, таких, як паладій, переважно, на підложці, такий, як графіт).

Придатними для цих цілей розчинниками є перераховані вище, особливо, наприклад, спирти, такі, як метанол або етанол, або аміді, такі, як DMF. В загальному випадку, гідрогеноліз проводять при температурах між 0 та 100° та тисках між приблизно 1 та 200бар, переважно, при 20-30° та 1-10бар.

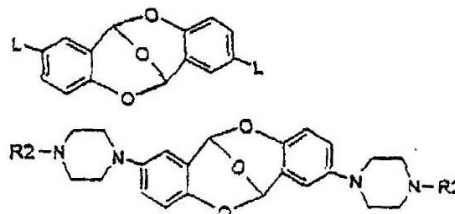
R³ переважно означає H.

R³ та R⁴ переважно означають метокси-, етокси-, пропокси- або феноксигрупу.

R⁴ та R⁵ разом представляють собою, зокрема, карбоніл.

У сполуках з формулою IV, Hal переважно означає Br.

Сполуки з формулою IV та V можуть знаходитися також у виді димерів, які можна знову розщепити на відповідні саліцилальдегіди, в яких L та R² приймають зазначені вище значення:



R⁷ означає алкіл. У даному випадку, алкіл містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, переважно, 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю, особлива перевага віддається, наприклад, метилу або етилу, і, крім того, пропілу, ізопропілу, а також бутилу, ізобути-

лу, сек-бутилу або трет-бутилу.

У сполуках з формулами IV та V,
 $=N-C(R^7)_2$ означає, переважно, $=N-C(CH_3)_2$,
 $=N-C(R^8)_2$ означає, переважно, $=N-O(феніл)_2$,
 $=N-OR^7$ означає, переважно, $=N-OCH_3$,
 $=N-N[(R^7)_2]$ означає, переважно, $=N-N[(CH_3)_2]$,
 $=N-N[(R_3)_2]$ означає, переважно, $=N-N[(феніл)_2]$.

Сполуки з формулами I та IV або відомі, або їх можна одержати за методиками, які відомі самі по собі та описані в літературі [наприклад, у класичних роботах, таких, як Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme Verlag, Stuttgart], та їх можна одержати при реакційних умовах, що відомі та є придатними для названих реакцій. Можна застосовувати також варіанти цих реакцій, що самі по собі відомі, але тут докладно не описуються.

Спосіб: варіант а)

Реакцію 5-бромсаліцилальдегіду спочатку з сполукою з формулою I, а потім з формамідом, проводять в одному реакторі в придатному інертному розчиннику з додаванням основи.

Прикладами придатних інертних розчинників є вуглеводні, такі, як гексан, петролейний ефір, бензол, толуол або ксилол; хлоровані вуглеводні, такі, як трихлоретилбензол, 1,2-дихлоретан, тетрахлорметан, хлороформ або дихлорметан, ефіри, такі, як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран (THF) або діоксан; гліколеві ефіри, такі, як етиленгліколь монометиловий або моноетиловий ефір, етиленгліколя диметиловий ефір (диглім); кетони, такі, як ацетон або бутанон; нітрили, такі, як ацетонітрил; сульфоксиди, такі, як диметилсульфоксид (DMSO); сірковуглець; нітросполуки, такі, як нітродиметан або нітробензол; можна також застосовувати суміші названих розчинників один з одним.

Час протікання реакції, в залежності від застосовуваних умов, може складати від декількох хвилин до 14 днів, а температура реакції знаходиться в діапазоні від близько 0° до 150°, переважно, між 60° та 120°.

Найбільше переважно, щоб час протікання реакції знаходився в інтервалі від 4 до 20 годин, а температура - між 90 та 115°.

Придатними основами є такі сполуки, як, наприклад, карбонати Na, K або Cs.

Потім однореакторну реакцію проводять з формамідом, переважно, в присутності органічної основи, переважно, алкоксиду лужного металу, такого, як, наприклад, трет-бутоксид Na, та його відповідний спирт, та в результаті одержують 5-Hal-бензофуран-2-карбоксамід (II). В (II), Hal означає, переважно, Br.

Реакцію переважно проводять при температурах від 0 до 60°.

Інші способи одержання (II) описані, наприклад, у [Bull. Soc. Chim. Fr., 1971; 4329, та O. Dann та ін. у Justus Liebigs Ann. Chem. 1975; 160-194]. Описана вище однореакторна реакція протікає з кращим виходом, ніж ці зазначені реакції.

Для одержання сполуки з формулою III, проводять реакцію (II) з R²-піперазином в придатному інертному розчиннику, в присутності основи та каталізатора з перехідного металу.

Придатні для застосування комплекси перехідних металів включають PdCl₂ або Pd(OAc)₂ або інші похідні Pd²⁺, попередньо відновлені за допомогою, наприклад, NaSH₄ або фосфінів (цей етап може бути опущений у випадку надлишку ліганду R₃P) або сполуки типу Pd(O), такі, як, наприклад, Pd(DBA)₂ або Pd₂(DBA)₃ (DBA = дибензиліденацетон).

До комплексів паладія цього ряду можна додати відповідні комплекси лігандів нікелю або міді. Крім того, можна застосовувати такі ліганди, як солі N,N-діарилімідазолію за методикою, описаною [J. Huang та ін., Org. Lett. I, 1999, 1307-1309].

В число придатних для застосування лігандів фосфіну або аза/фосфіну входять трис-орто-толілфосфін

трициклогексилфосфін

1-(2-дифенілфосфіно-1-нафтил)ізохінолін (QUINAP)

1,3-біс(диметиламіно)нафталін

Phe₂P-CH₂-PPhe₂

Зокрема, також P(трет-бутил)₃ = P(t-Bu)₃

1,1'-біс(дифенілфосфано)ферроцен (DPPF у виді комплексу DPPFxPdCl₂)

2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (= BINAP)

(S)-дибутофос = 1-(2-ди-трет-бутилфосфанілфеніл)етилдиметиламін

1-(N,N-диметиламіно)-1'-

(дициклогексилфосфіно)біфеніл

1-(ди-т-бутилфосфіно)біфеніл

1,1'-біс(ди-т-бутилфосфіно)біфеніл

(t-Bu)₂P-(CH₂)_n-P(t-Bu)₂ n = 1, 2, 3

(t-Bu)₂P-(CH₂)_m-X-(CH₂)_n-P(t-Bu)₂ m, n = 1, 2, 3;

X = O,

...

або альтернативно

DB¹PF = 1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)ферроцен.

Прикладами придатних розчинників є вуглеводні, такі, як бензол, толуол, ксилол; хлоровані вуглеводні, такі, як, наприклад, дихлорметан; кетони, такі, як ацетон, бутанон; ефіри, такі, як тетрагідрофуран (THF) або діоксан; нітрили, такі, як ацетонітрил, можуть бути придатними також суміші цих розчинників один з одним.

В залежності від застосовуваних умов, час протікання реакції може варіюватися від декількох хвилин до 14 днів, та а температура реакції звичайно підтримується в інтервалі між 0° та 180°, звичайно між 30° та 130°.

Прикладами придатних основ є алкоксиди лужних металів, такі, як, наприклад, Na трет-бутоксид.

Спосіб: варіант b)

Реакцію сполук з формулою IV з R²-піперазином проводять при умовах, описаних вище у варіанті а).

R⁴ та R⁵ можуть бути перетворені в карбонільну групу. Наступну однореакторну реакцію сполуки з формулою V зі сполукою з формулою I та потім з формамідом теж проводять при описаних вище умовах. Видалення R², якщо R² ≠ H, теж роблять при описаних вище умовах.

Основу з формулою I або з формулою V може бути перетворено в асоційовану сіль з кислотним

залишком за допомогою кислоти, наприклад, за допомогою реакції еквівалентних кількостей основи та кислоти в інертному розчиннику, такому, як етанол, з наступним випарюванням. Особливо придатними для цієї реакції кислотами є такі, котрі приводять до одержання фізіологічно прийнятних солей. Таким чином, можна застосовувати неорганічні кислоти, наприклад сірчану кислоту, азотну кислоту, гідрогалогенідні кислоти, такі, як соляна кислота або бромистоводнева кислота, фосфорні кислоти, такі, як ортофосфорна кислота, сульфамінова кислота, крім того, органічні кислоти, особливо аліфатичні, аліциклічні, ароматичні, гетероциклічні або моноосновні або поліосновні карбоксильні, сульфонові або сірчані кислоти, наприклад мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, півалова кислота, діетилоцтова кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, пімелова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, молочна кислота, виннокисляна кислота, яблучна кислота, лимонна кислота, глюконова кислота, аскорбінова кислота, нікотинова кислота, ізонікотинова кислота, метан- або етансульфонова кислота, етандисульфонова кислота, 2-гідроксіетансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, р-толуолсульфонова кислота, нафталенмоно- та -дисульфонова кислоти, лаурилсернокислі кислоти. Солі з фізіологічно неприйнятними кислотами, наприклад, пікрати, можна застосовувати для виділення і/чи очищення сполук з формулою I.

Вище та нижче всі температури зазначені в °C. В приведених нижче прикладах термін "звичайна обробка" означає, що, якщо потрібно, додають воду, якщо необхідно - доводять pH до значень від 2 до 10, в залежності від складу кінцевого продукту, продукт екстрагують етилацетатом або дихлорметаном, розділяють фази, органічну фазу сушать над сульфатом натрію та випарюють, та продукт очищують хроматографією на силікагелі і/чи за допомогою кристалізації.

Приклад 1

1) Синтез 5-бромбензофуран-2-карбоксаміду



Проведення реакції з етилбромацетатом: 200г 5-бром-2-гідроксибензальдегіду розчиняють в 2000мл NMP при перемішуванні, та додають 144г карбонату калію та 175г етилбромацетату. Суміш перемішують при 105° в атмосфері азоту протягом 15 годин. Отриманий жовтогогарячий розчин із укріпленнями кристалів охолоджують до 25°, додають 135г формаміду, та перемішують суміш ще протягом 30 хвилин. Далі, протягом 15 хвилин вводять 557мл метоксиду натрію (30% у MeOH), без охолодження. Через 3 години маємо коричнюватий розчин із укріпленнями кристалів. Його вливають у 6 літрів демінералізованої води (10°), та перемішують суміш ще протягом 30 хвилин. Кристали відфільтровують з відсмоктуванням, промивають у 1 літрі демінералізованої води, повторно суспендують у 4 літрах демінералізованої води, відфільт-

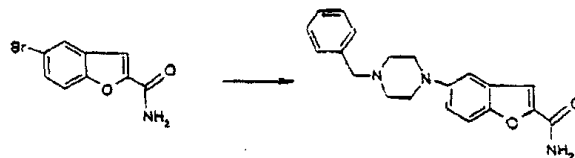
ровують з відсмоктуванням та повторно промивають у 1 літрі демінералізованої води.

Кристали сушать протягом ночі, до припинення зміни ваги, при зниженому тиску та 60°C (вага продукту: 113г світлобежевих кристалів; т. топл. 210-213°; CAS 35351-21-4).

Фізичні та спектроскопічні характеристики відповідають даним, опублікованим у: [Rene; Royer; BSCFAS; Bull. Soc. Chim. Fr; 1971; 4329, та Dann, O. та ін.; JLABF; Justus Liebig's Ann. Chem.; GE; 1975; 160-194].

Таким чином можна одержувати з порівнянними виходами 5-хлорбензофуран-2-карбоксамід (т. топл. 200-202°), 5-фторбензофуран-2-карбоксамід та 5-йодбензофуран-2-карбоксамід.

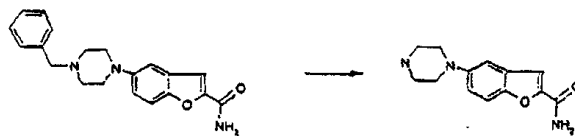
2) Синтез 5-(4-бензил-1-піперазиніл)бензофуран-2-карбоксаміду шляхом амінування з каталізаторами з перехідних металів 5-бромбензофуран-2-карбоксаміду з застосуванням бензилпіперазину



Для ілюстрації проведення синтезу застосовується каталітична система Pd(OAc)₂/P(t-Bu)₃:

0,30г P(t-Bu)₃, 4,5г 5-бромбензофуран-2-карбоксаміду, 4,9г бензилпіперазину та 5,0г Na t-OBu додають до суспензії 0,085г ацетату Pd(II) у 150мл ксилолу після того, як остання перемішувалася протягом 15 хвилин, та суміш витримують при 125°C протягом 12-18 годин під захисним газоподібним азотом. Після охолодження, суміш додають до 500мл 2N соляної кислоти, та тричі проводять екстракцію водної фази за допомогою 200мл етилацетату. Водну фазу доводять до pH 10 за допомогою водного розчину NaOH (20%) при контролі pH та температури (20-25°C), та отриманий у виді твердої фази 5-(4-бензил-1-піперазиніл)бензофуран-2-карбоксамід відфільтровують та кристалізують, наприклад, з етанолу/води (вага продукту: 4,0г/64%/т. топл. 277-279°).

3) Синтез 5-(1-піперазиніл)бензофуран-2-карбоксаміду 5-(4-бензил-1-піперазиніл)бензофуран-2-карбоксаміду



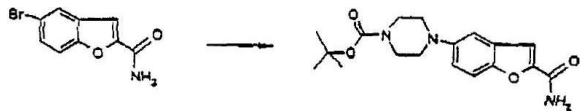
Спосіб проведення гідрогенізації:

5,0г 5-(4-бензил-1-піперазиніл)бензофуран-2-карбоксаміду додають до 300мл етанолу, а потім вводять у систему 9г паладія на активованому вугіллі (5%) та 5г HOAc (100%), та проводять дебензилювання до кінця при 20-30°C за допомогою водню. В результаті фільтрації та видалення розчинника при зниженому тиску, наступний кристалізації з спирту або води та висушування при 60°C при зниженому тиску, можна виділити продукт (3,1г/85%/т. топл. 252-255°), спектроскопічно іден-

тичний матеріалу, який одержують за описаними раніше методиками, у тому числі, у DE 4101686/розкритий 23.7.92; DE 4333254/розкритий 6.4.95; EP 0648767/опублікований 19.4.95; EP 0738722/опублікований 23.10.96).

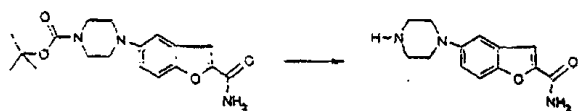
Приклад 2

1) Синтез 5-(4-трет-бутоксикарбоніл-1-піперазиніл)бензофуран-2-карбоксаміду з 5-бромбензофуран-2-карбоксаміду



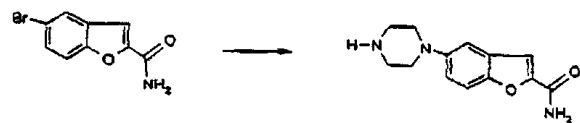
0,9г 5-бромбензофуран-2-карбоксаміду, 1,1г ВОС-піперазину та 1,45г Na t-ОВи додають до суспензії 0,06г Pd(DBA)₂ та 0,25г P(t-Bu)₃ у 40мл диметилового ефіру діетиленгліколю, та суміш витримують при 120-130°C протягом 16 годин в атмосфері захисного газу. Після охолодження, суміш додають до води, органічну фазу розбавляють за допомогою 100мл MTBE та тричі промивають у 50мл води. Розчинник випарюють, та продукт, що утворився у виді твердої фази, відфільтровують та очищують кристалізацією з етанолу (вага продукту: 0,7г/55%/т. топл. 210-213°).

Наступні стадії видалення захисної групи ВОС за допомогою соляної кислоти й одержання 5-(1-піперазиніл)бензофуран-2-карбоксаміду, що представлено нижче тільки у виді рівнянь реакцій, можна здійснити за методиками, які описані, наприклад, у [GREENE T.W. та WUTS P.G.M., PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS].



Приклад 3

Синтез 5-(1-піперазиніл)бензофуран-2-карбоксаміду з 5-бромбензофуран-2-карбоксаміду

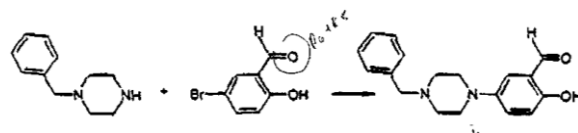


0,9г 5-бромбензофуран-2-карбоксаміду, 0,97г піперазину та 2,20г Na t-ОВи додають до суспензії 0,06г Pd(DBA)₂ та 0,07г 1-(N,N-диметиламіно)-1'-(дициклогексилфосфіно)біфенілу в 50мл толуолу, та суміш витримують при 120-130° протягом 16 в атмосфері захисного газу. Після охолодження, реакційну суміш додають до суміші 50мл води та 10мл 37% соляної кислоти, потім додають 100мл етилацетату та перемішують суміш протягом 20 хвилин. Видаляють невелику кількість продукту, який не розчинився, та відокремлюють органічну фазу. Водну фазу ще раз промивають шляхом струшування в 50мл етилацетату та звільняють від залишків розчинника при зниженому тиску, потім очищують за допомогою вугілля та фільтрують. Кристалічний продукт осаджують з фільтрату

при 20-22° за допомогою 20-25мл 32% розчину гідроокису натрію. Потім продукт відфільтровують та сушать (вага продукту: 0,65г/70%/т. топл. 252-255°).

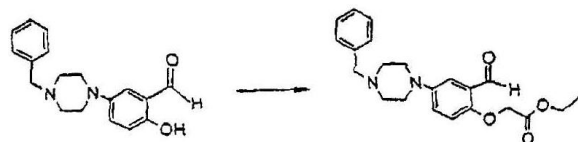
Приклад 4

1) Синтез 5-(4-бензилпіперазин-1-іл)-2-гідроксибензальдегіду



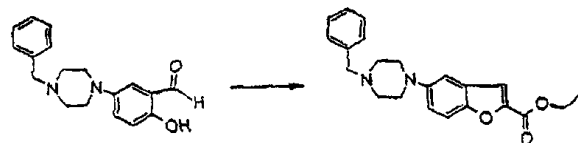
0,6г біс(добензиліденацетон)палладія та 0,16г три-трет-бутилфосфіну додають в атмосфері азоту до 200мл толуолу, та отриманий темно-червоний розчин перемішують при 20° протягом 20 хвилин. Потім додають 10г 5-бром-2-гідроксибензальдегіду, 9,7г 1-бензилпіперазину та 7,2г трет-бутоксиду натрію. Суміш перемішують при 60° протягом 24 годин, потім охолоджують, додають 800мл води, та двічі екстрагують суміш за допомогою 500мл етилацетату. Органічні фази поєднують та промивають у 300мл води, потім видаляють розчинник - при 30° та при зниженому тиску. Темно-жовтогарячу олію, що залишилася, (9,7г) очищують за допомогою хроматографії (300г силікагелю; МТВ ефір/гептан 5:1; 1,5 літра). Залишається 9,9г світло-жовтих кристалів (67%). т. топл. 101-103°; MS 296 (M+), 205, 119, 91 (100%).

2) Синтез етил 4-(4-бензилпіперазин-1-іл)-2-формілфеноксиацетату



В атмосфері азоту 0,5г 5-(4-бензилпіперазин-1-іл)-2-гідроксибензальдегіду розчиняють у 5мл NMP при 20°C при перемішуванні, потім додають 0,25г карбонату калію та 0,2мл етилбромацетату. Суміш перемішують при 110° протягом 4 годин та охолоджують до 15°, потім до суміші додають 30мл води та 30мл етилацетату, розділяють фази, та водну фазу екстрагують за допомогою 30мл етилацетату. Поєднують органічні фази, двічі промивають їх у 30мл води та звільняють від розчинника при зниженому тиску. Жовту олію, що залишилася, (0,7г) піддають хроматографії на 10г силікагелю (МТВ ефір/гептан 5:1), та одержують 0,45г продукту (70%; жовтувата олія), MS 382 (M+), 296, 263, 199, 149, 119, 91 (100 %). Приклад 5

1) Синтез етил 5-(4-бензилпіперазин-1-іл)бензофуран-2-карбоксилату



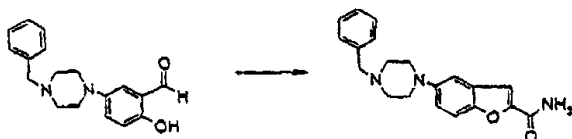
При перемішуванні, 0,5г 5-(4-бензилпіперазин-1-іл)-2-гідроксибензальдегіду додають при 20° до

5мл NMP, потім до розчину додають 0,25г карбонату калію та 0,2мл етилбромацетату. Суміш перемішують при 105° протягом 15 годин, потім охолоджують до 25°. Отриману порцію додають до 30мл води (10°) при перемішуванні, потім водну фазу тричі екстрагують при 10° за допомогою 50мл етилацетату, поєднують органічні фази, промивають їх у 50мл води та звільняють від розчинника при зниженому тиску (1,2г жовтогарячої олії). За допомогою колоночної хроматографії на 30г силікагелю (MTB ефір/гептан 5:1) одержують 0,43г світло-жовтих кристалів (71%), т. топл. 105-107°; MS 364 (M+), 268, 204, 146, 119, 91 (100%).

Зразки відповідного гідрохлориду (т. топл. 219-222°) можна одержати за допомогою розчинення в етанолі, з наступним додаванням водного розчину 1N соляної кислоти, виділенням отриманої твердої фази та її висушуванням при зниженому тиску.

Приклад 6

1) Синтез 5-(4-бензилпіперазин-1-іл)бензофуран-2-карбоксаміду

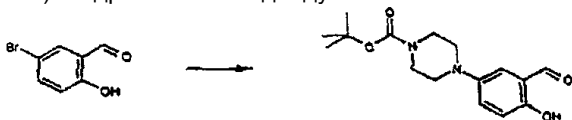


При перемішуванні, 500мг 5-(4-бензилпіперазин-1-іл)-2-гідроксибензальдегіду додають при 20° в атмосфері азоту до 5мл NMP, потім до розчину додають 0,25г карбонату калію та 0,2мл етилбромацетату. Суміш перемішують при 105° протягом 15 годин та охолоджують до 25°. Потім до суміші додають 0,2мл формаміду, та перемішують протягом ще 30 хвилин. Далі при 25° протягом 15 хвилин додають 1мл метоксиду натрію (30% розчин у метанолі), після чого суміш перемішують при 25-30° ще протягом 3 годин. Потім реакційну суміш вливають у 30 мл води (10°), тричі екстрагують водну фазу при 10° за допомогою 50 мл етилацетату, поєднують органічні фази, промивають їх у 50мл води, та видаляють розчинник при зниженому тиску (0,7г жовтогарячої олії). Роблять рекристалізацію олії з 10мл толуолу (375мг світло-жовтих кристалів; 66%), т. топл. 206-208°; MS 335 (M+), 244, 189, 146, 91 (100%).

Після видалення захисних груп одержують 5-(1-піперазиніл)бензофуран-2-карбоксамід.

Приклад 7

1) Синтез 5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-2-гідроксибензальдегіду



0,58г біс(дибензиліденацетон)палладія та 0,16г три-трет-бутилфосфіну додають в атмосфері азоту до 200мл толуолу, та отриманий розчин, що набуває темно-червоного кольору, перемішують при 20° протягом 30 хвилин. Потім додають 10г 5-бром-2-гідроксибензальдегіду, 10,2г трет-бутил 1-піперазинкарбоксилату та 7,2г трет-бутоксиду натрію. Суміш перемішують при 60° протягом 24 годин та охолоджують, потім додають 800мл води та

двічі екстрагують суміш за допомогою 500мл етилацетату. Органічні фази поєднують та промивають у 300мл води, потім видаляють розчинник при 30° та при зниженому тиску. Темно-жовтогарячу олію, що залишилася, (11г) очищують за допомогою хроматографії (300г силікагелю; MTB ефір/гептан 5:1; 1-5 літрів); залишається 7,8г світло-жовтих кристалів (51%), т. топл. 84-86°; MS 306 (M+), 250 (100%), 233, 176, 164.

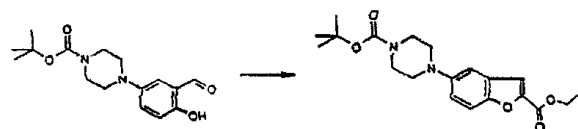
2) Синтез етил 4-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-2-формілфеноксиацетату



В атмосфері азоту 0,5г 5-(4-трет-бутоксипіперазин-1-іл)-2-гідроксибензальдегіду розчиняють при перемішуванні в 5мл NMP при 20°, потім додають 0,25г карбонату калію та 0,2мл етилбромацетату. Суміш перемішують при 110° протягом 30 хвилин та охолоджують до 25°. Потім до суміші додають 30мл води та 30мл етилацетату, та розділяють фази, після чого водну фазу екстрагують за допомогою 30мл етилацетату. Органічні фази поєднують та промивають у 30мл води, потім звільняють від розчинника при зниженому тиску. До суспензії кристалів, що залишилася, додають 30мл толуолу, 30мл води та 5мл 1N HCl, потім толуолову фазу видаляють при зниженому тиску, кристалічний осад відокремлюють та при 40° сушать при зниженому тиску (0,48г; 75 %), т. топл. 93-94°С; MS 392 (M+), 336 (100 %), 250/249, 57.

Приклад 8

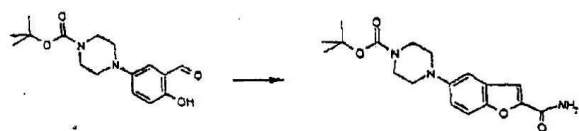
1) Синтез етил 5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)бензофуран-2-карбоксилату



520мг 5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-2-гідроксибензальдегіду додають при 20° в атмосфері азоту при перемішуванні до 5мл NMP, потім до розчину додають 0,25г карбонату калію та 0,2мл етилбромацетату. Суміш перемішують при 105° протягом 3 годин, потім охолоджують до 25°. Отриману порцію додають до 30мл води (10°) при перемішуванні, водну фазу тричі екстрагують при 10° за допомогою 30мл етилацетату, органічні фази поєднують та промивають спочатку в 30мл насиченого розчину NaCl, потім у 30мл води та звільняють від розчинника при зниженому тиску (0,6г жовтогарячої олії з кристалічними компонентами). Після хроматографії на 30г силікагелю (MTB ефір/гептан 5:1), можна виділити 0,45г світло-жовтих кристалів (70%), т. топл. 116-117°; MS 374 (M+), 318 (100%), 244, 232.

Приклад 9

1) Синтез етил 5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-бензофуран-2-карбоксаміду



При 20° 1,04г 5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-2-гідроксибензальдегіду в атмосфері азоту при перемішуванні додають до 10мл NMP, потім до розчину додають та 0,5г карбонату калію та 0,4мл етилбромацетату. Суміш перемішують при 120° протягом 5 годин та охолоджують до 25°. Потім до суміші додають 0,4мл формаміду, та продовжують перемішувати протягом ще 30 хвилин. Потім протягом 15 хвилин, без охолодження, додають 1,9мл метоксиду натрію (30% розчин у метанолі), та продовжують перемішування ще протягом години при 25-30°. До цієї партії додають 30мл води та 30мл етилацетату, розділяють фази, та водну фазу екстрагують за допомогою 30мл етилацетату. Органічні фази поєднують, промивають у 30мл води, та видаляють розчинник при зниженому тиску (1,1г жовтогарячої кристалічної суспензії). Після кристалізації з застосуванням 20мл толуолу, залишається 500мг світло-бежевих кристалів. Маточний розчин випарюють, та олію, яка залишилася, розчиняють у 10мл толуолу. Після 3 годин при 0°, утворюються нові світло-бежеві кристали (ідентичні з першими кристалами; 70мг). Сумарний вихід (0,57г) складає 49%, т. топл. 202-204°, MS 345

(M+), 289 (100 %), 272, 244, 215,203.

Після видалення групи ВОС по вже описаному способу, одержують 5-(1-піперазиніл)бензофуран-2-карбоксамід.

Приклад 10

1) Синтез 5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-бензофуран-2-карбоксаміду

5мл 1-метил-2-піролідону, 0,16г хлорацетаміду та 0,25г карбонату калію при 20°С додають при перемішуванні в атмосфері азоту до 0,5г 5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-2-гідробензальдегіду. Суміш перемішують при 60°С протягом 16 годин, охолоджують, та потім фільтрують, після чого видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок поміщають у МТВ ефір, повторно фільтрують та концентрують, потім залишок кристалізують з толуолу. Вихід виділеного продукту складає 0,34г (60%).

2) Синтез 5-(4-бензилпіперазин-1-іл)бензофуран-2-карбоксаміду

10мл 1-метил-2-піролідону, 0,4г хлорацетаміду та 0,8г карбонату калію додають при 20°С при перемішуванні в атмосфері азоту до 1,0г 5-(4-бензилпіперазин-1-іл)-2-гідроксибензальдегіду. Суміш перемішують при 60° протягом 16 годин, охолоджують, потім фільтрують, після чого видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок поміщають у МТВ ефір, повторно фільтрують та концентрують, потім залишок кристалізують з толуолу. Вихід виділеного продукту складає 0,73г (65%).