



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20040016A A2

HR P20040016A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **G 07 D 487/04**

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 09.01.2004.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.10.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US02/18567

Datum podnošenja međunarodne prijave 12.06.2002.

(87) Broj međunarodne objave: WO 02/100828

Datum međunarodne objave 19.12.2002.

(31) Broj prve prijave: 60/297,635

(32) Datum podnošenja prve prijave: 12.06.2001.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

Biogal Gyogyszergyar Rt., Pallagi 13, 4042 Debrecen, HU

(72) Izumitelji:

Erika Feher, Kishegyesi ut 6, 4031 Debrecen, HU

Erika Magyar, Boszormenyi ut 91 IV/13, 4032 Debrecen, HU

Ferenc Korodi, Hadhazi ut 147 fsz. 2., 4028 Debrecen, HU

(74) Punomoćnik:

Damir MIJATOVIĆ, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

POSTUPAK ZA PROIZVODNJU N-[3-(3-CIJANOPIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDIN-7-IL)FENIL]-N-ETILACETAMIDA (ZALEPLON)

(57) Sažetak: Predmetni izum pruža postupak za proizvodnju N-[3-(3-cijanopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil]-N-etilacetamida (zaleplon), aktivnog sastojka koji je odobren za liječenje nesanice. Postupak uključuje reakciju N-[3-[3-(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-N-etilacetamida ili njegove soli s 3-amino-4-cijanopirazolom ili njegovom soli u kiselim uvjetima u reakcijskom mediju koji obuhvaća smjesu vode i organskog spoja koji se miješa s vodom.

HR P20040016A A2

OPIS IZUMA

Reference srodnih prijava

- 5 Ova prijava poziva se na privremenu prijavu broj Serial Number 60/297,635, predano 12. 06. 2001.

Područje izuma

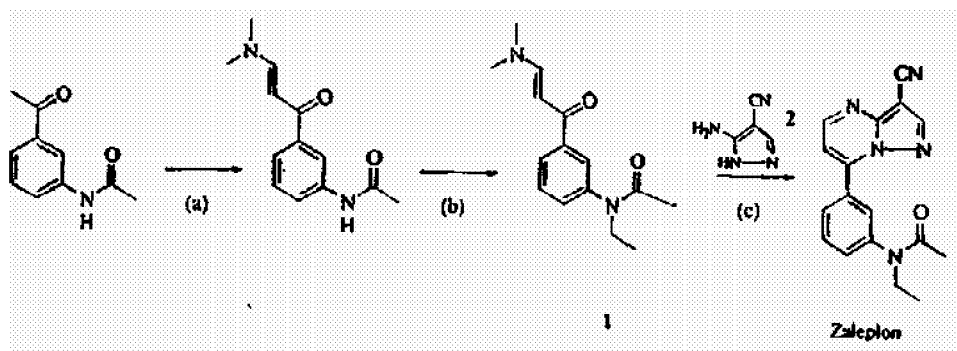
- 10 Predmetni izum odnosi se na poboljšani postupak za proizvodnju N-[3-(3-cijanopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil]-N-
-etilacetamida.

Pozadina izuma

- 15 Zaleplon, čiji sistematski kemijski naziv je N-[3-(3-cijanopirazolo[1,5a]pirimidin-7-il)fenil]-N-etilacetamid, ima
anksiolitička, antiepileptička, sedativna i ne hipnotička svojstva. Odobrila ga je ustanova U. S. Food and Drug
Administration za kratkoročno liječenje nesanice.

- 20 Zaleplon i postupak za njegovu preparaciju su izneseni u U. S. Patent No. 4,626,538 koji je uključen ovdje putem
reference. U postupku '538 patenta, prikazanom na shemi, N-(3-acetilfenil)etanamid se kondenzira s dimetilformamid
dimetil acetalom da nastane N-[3-[3-(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]acetamid. Primarni amid acetamida se
onda alkilira etil jodidom te tako nastane N-[3-[3-(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-N-etilacetamid 1. Za
preparaciju zaleplona u zadnjem koraku, etilacetamid 1 se kondenzira s 3-amino-4-cijanopirazolom 2 zagrijavanjem
reaktanata uz refluks u glacijalnoj octenoj kiselini osam sati.

- 25 Shema 1



- (a) dimetilformamid dimetil acetal, refl.;
(b) etil jodid, natrij hidrid, DMF;
(c) glacijalna octena kiselina, refl.

- 30 U.S. Patent No. S,714,607 iznosi poboljšanje postupka u postupku '538 patenta. Prema '607 patentu, zaleplon se može
dobiti uz poboljšano iskorištenje i čistoću ako se završni korak postupka u '538 patentu modificira dodavanjem vode u
octenu kiselinu kao otapalo u iznosu oko 10% do oko 85% (v/v). Također je objavljeno da je reakcija brža kada se doda
voda. Kako je rečeno u '607 patentu, poboljšani uvjeti skraćuju vrijeme reakcije od oko 3 - 3.5 do oko 1 - 3.5 sati. Prema
35 tablici 1 '607 patenta, zaleplon je dobiven u iskorištenju u rasponu od 81.7 - 90 % i uz HPLC čistoću u rasponu od 98.77
do 99.4%.

- 40 Usprkos tome, razvoj postupka s više prednosti za proizvodnju zaleplona u kiselim uvjetima polazeći od etilacetamida i
3-amino-4-cijanopirazola uz visoko iskorištenje i čistoću te u kratkom vremenu još je uvijek poželjan.

- Kako bi se dobilo odobrenje za iznošenje novog lijeka kao proizvoda na tržište, proizvođači trebaju podnijeti nadležnoj
45 vlasti dokaz koji pokazuje da je proizvod prihvatljiv za primjenu na ljudima. Takav podnesak mora uključivati, među
drugim, analitičke podatke koji pokazuju profil nečistoća produkta kako bi se pokazalo da nema nečistoća, ili da su
prisutne u zanemarivoj količini. Za takvu demonstraciju postoji potreba za analitičkim metodama koje imaju sposobnost
detekcije nečistoća i referentnih markera za njihovu identifikaciju i ispitivanje.

Sažetak izuma

Predmetni izum pruža postupak za proizvodnju zaleplona reakcijom N-[3-[3-(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-N-
 -etilacetamida i 3-amino-4-cijanopirazola u tekućoj reakcijskoj sredini sastavljenoj od vode i organskog spoj a koji se
 5 miješa s vodom u kiselim uvjetima. Reakcija se odvija kroz iminski intermedijer koji ima sklonost taloženju iz vode. Iminski intermedijer ostaje otopljen u reakcijskoj sredini ovog i žurna. Postupak se odvij a brzo pri temperaturi okoline da se dobije zaleplon visoke čistoće uz veliko iskorištenje, postupak je prikladan za proizvodnju čistog zaleplona na veliko i na malo.

10 U drugoj izvedbi, predmetni izum odnosi se na čisti zaleplon koji ima čistoću, kako je određeno putem HPLC, najmanje 98.5%.

U još jednom drugom aspektu, predmetni izum odnosi se na čisti zaleplon koji ima čistoću najmanje 99% kako je određeno putem HPLC.

15 U drugom aspektu, predmetni izum odnosi se na postupak za preparaciju novog kemijskog spoja, N-[3-(3-cijano pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)fenil]-N-etilacetamida, koji je regioizomer i glavna nečistoća zaleplona nastala u postupku. Ovaj novi spoj, koji je karakteriziran NMR i MS istraživanjima, može se koristiti kao referentni marker pri analizi zaleplona.

20 U još jednom daljem aspektu, predmetni izum odnosi se na analitičke postupke za ispitivanje i prikazivanje profila nečistoća zaleplona. Ovi postupci su također pogodni za analizu i ispitivanje zaleplona i njegove glavne nečistoće koja, u postupcima izuma, služi kao referentni marker.

Kratak opis crteža

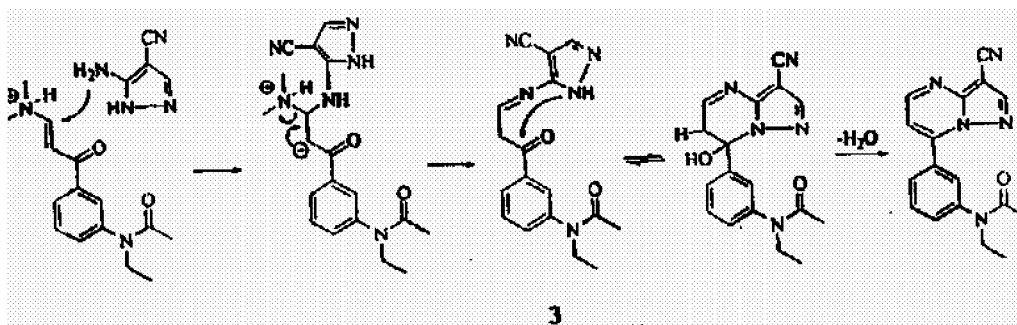
Slika 1 prikazuje tipični HPLC kromatogram za zaleplon proizveden postupkom predmetnog izuma

Slika 2 prikazuje HPLC kromatogram novog spoja N-[3-(3-cijanopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)fenil]-N-etilacetamida proizvedenog postupkom predmetnog izuma.

Detaljan opis izuma

Predmetni izum temelji se na mehanističkoj studiji i novim opažanjima u vezi reakcije N-[3-[3-(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-N-etilacetamida 1 s 3-amino-4-cijanopirazolom 2 koja vodi do zaleplona. Naša opažanja uključuju
 35 identifikaciju reakcijskog intermedijera, imina 3 putem tekućinske kromatografije visokog učinka (high performance liquid chromatographa)-masene spektroskopije. Naši rezultati, uključujući identifikaciju iminskog intermedijera, su u skladu a reakcijskim mehanizmom koji je prikazan u shemi 2.

Shema 2



40 Prema shemi 2, etilacetamid 1 prolazi adiciju Michaelttipa 3-amino skupine pirazola 2. α -eliminacija dimetilamina iz prelaznog intermedijera s razdvojenim naboj ima obnavlja dvostruku vezu koja se precureduje da nastane iminski intermedijer 3. Atom dušika na položaju 2 pirazolnog prstena ciklizira na keto skupinu uz uklanjanje vode tako da nastane zaleplon.

45 I reakcija adicije i reakcija ciklizacije događaju se u prisutnosti kiseline. Dimetilamin oslobođen u prvom koraku eliminacije veže jedan ekvivalent kiseline. Kao posljedica, potreban je suvišak kiseline da ovaj niz konverzija kataliziranih kiselinom proslijedi do završetka.

50 Polazna tvar, iminski intermedijer i produkt imaju značajno različitu polarnost. Za vrijeme naše studij e postalo je očito da, dok je vodena otopina mineralne kiseline dobro otapalo za obadviije polazne tvare 1 i 2, ona nije dobro otapalo za iminski intermedijer 3 ili zaleplon. Iminski intermedijer 3 ima sklonost da se izdvoji iz vodenih otopina mineralnih

kiselina koje ne sadrže značajnu količinu organskog otapala koje se miješa s vodom i tvori uljasti talog te tako sprečava da reakcija prosljedi do potpunosti. Polazne tvari i iminski intermedijer su topljive u nizu protičkih i polarnih aprotičkih organskih otapala. Nažalost, brzina reakcije ovisi o otapalu i puno je manja u organskim otapalima koje smo isprobali nego što je u vodi.

Predmetni izum nadvladava gore spomenute probleme s topljivošću i pruža postupak za proizvodnju zaleplona gdje etilacetamid 1 ili njegova kiselinska adicijska sol reagira s 3-amino-4-cijanopirazolom 2 ili njegovom kiselinskom adicijskom soli u vodenoj reakcijskoj sredini i uz barem jedan organski spoj koji se miješa s vodom te uz prisutnost kiseline. Količina vode, organskog otapala i kiseline može se podesiti neovisno. Organsko otapalo koje se miješa s vodom može imati sklonost da otapa iminski intermedijer 3. Kako je prije rečeno, jedan ekvivalent ili više kiseline mora biti prisutan da održi kisele uvjete za vrijeme trajanja reakcije. Uključivanjem barem jednog organskog spoja koji se miješa s vodom, moć otapanja reakcijske sredine postaje neovisna o izboru kiseline. Ova fleksibilnost ima prednost zato što omogućava optimizaciju postupka proizvodnje istovremeno s obzirom na iskorištenje i brzinu reakcije. Takva fleksibilnost nije moguća u prijašnjim postupcima u području. U postupku koji je opisan u '607 patentu, variranje količine kiseline je jedini način za mijenjanje svojstava otapanja reakcijske sredine.

Određenje, reakcijska sredina za proizvodnju zaleplona iz spojeva 1 i 2 prema ovom izumu je smjesa vode i najmanje jednog organskog otapala koje se miješa s vodom (organsko kootapalo). Organska kootapala prikladna za izvođenje predmetnog izuma uključuju organske spojeve koji nemaju karboksilne kiselinske skupine, kao što su C₁-C₆ monohidroksilni i polihidroksilni alkoholi (npr. metanol, etanol, propanol), nitrili (npr. acetonitril, propionitril), eteri (npr. tetrahidrofuran, dioksan), nitro spojevi (npr. nitrometan, nitroetan), amidi (npr. formamid, dimetilformamid, acetamid, dimetilacetamid, heksametilfosforamid i heksametilfosfortriamid), sulfoksidi (npr. dimetilsulfoksid) i drugi organski spojevi koji se miješaju s vodom i inertni su prema reagensima i/ili produktu. Bilo koje od gore navedenih kootapala može se koristiti samo ili bilo koje od njih može se koristiti u bilo kojoj kombinaciji.

Omjer organskog kootapala prema vodi u reakcijskoj sredini je preferirano od oko 10% do oko 90% (v/v) organskog kootapala u vodi, više preferirano od oko 30% do oko 40% (v/v) organskog kootapala u vodi. Najviše preferirano, reakcijska sredina je smjesa od oko 36% (v/v) metanola u vodi.

Kako je ovdje upotrijebljeno u vezi sa sastavom vode i organskog kootapala u reakcijskoj sredini, volumni % (vol-%), % v/v i N% v/v (gdje N je broj od 1 do uključivo 100) su sinonimi i računaju se kako slijedi (ilustrirano za tvar A):

$$\text{vol-\%}_A = W_{tA} \times \rho_A / (W_{tA} \times \rho_A + W_{tB} \times \rho_B)$$

gdje:

W_{tA} i W_{tB} su mase u gramima 2a tvar A i B, istim redom, i
 ρ_A i ρ_B su gustoće u g/ml za tvar A i B, istim redom.

Prikladne kiseline za primjenu u provođenju postupka predmetnog izuma uključuju anorganske kiseline kao što je kloridna kiselina, bromidna kiselina, sulfatan kiselina, fosforna kiselina i borna kiselina, i organske kiseline koje se miješaju s vodom kao što je mravlja kiselina, octena kiselina, propionska kiselina, oksalna kiselina, malonska kiselina i vinska kiselina. Kiselina bi se trebala koristiti najmanje u količini koja u stanju da protonira sav oslobođeni dimetilamin i tako održava barem umjereno kiselu sredinu za zatvaranje prstena iminskog intermedijera 3 i dovršavanje reakcije nastajanja zaleplona. Kiselina se može dodavati samostalno kao takva u reakcijsku smjesu. Alternativno, kiselina se može dodati kao protondonorska komponenta kiselinske adicijske soli etilacetamida 1 ili pirazola 2. Tako, stručnjaci u području će uzeti u obzir da se mogu dodati do oko dva ekvivalenta kiseline korištenjem kiselinskih adicijskih soli polaznih tvari. Stoga odvojeno pojedinačno dodavanje kiseline kao takve nije strogo neophodno da se postignu kiselinski uvjeti.

Preferirane kiseline uključuju kloridnu kiselinu i fosfornu kiselinu, od kojih je bilo koja preferirano prisutna u reakcijskoj smjesi u količini od oko jedan do oko dva molarna ekvivalenta s obzirom na ograničavajući reagens. Polazne tvari 1 i 2 mogu se koristiti u bilo kojem omjeru. Onaj koji je prisutan u manjoj molarnoj količini čini ograničavajući reagens prema kojem se mora uspoređivati količina kiseline. Polazne tvari se preferirano koriste u otprilike ekvimolarnim količinama uslijed toga koliko koštaju.

U skladu s naročito preferiranim skupinama proizvodnih parametara koji se koriste u primjerima 1, 3 - 5, 13, 14, 19 i 20, reakcija se odvija do potpunosti unutar nekoliko sati pri temperaturi okoline bez vanjskog zagrijavanja ili hlađenja. Postupak prema predmetnom izumu se preferirano provodi pri temperaturi u rasponu od oko 20°C do oko 25°C. Reakcija se također može provoditi pri povišenim temperaturama, sve do temperature vrenja reakcijske sredine (npr., primjeri 16 - 18), kao i pri nižim temperaturama (npr. primjer 21).

Vrijeme reakcije potrebno za potpuno pretvaranje je oko 2 do oko 8 sati pri temperaturi u rasponu od oko 20°C do oko 25°C, ovisno o sastavu reakcijske smjese. Vrijeme potrebno da reakcija prosljedi do potpunosti može se smanjiti do

oko 0.2 sata pri povišenoj temperaturi od oko 50°C. Reakcije koje se provode uz hlađenje trebaju više vremena da proslijede do potpunosti (oko 6 do oko 8 sati) ali daju produkt nešto veće čistoće (usporedi primjere 13 i 21).

Slijedeći preferirane izvedbe, zaleplon produkt taloži iz reakcijske smjese pri kraju reakcije ili se taloženje može inducirati hlađenje. Talog se može izdvojiti filtriranjem. Hlađenje reakcijske smjese prije sakupljanja produkta može povećati iskorištenje.

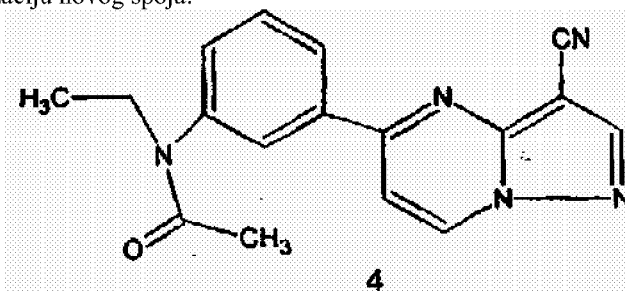
Ovaj postupak daje čisti N-[3-(3-cijanopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil]-N-etilacetamid (zaleplon) uz najveće dosada objavljeno iskorištenje. Postupak ovog izuma postiže veću brzinu reakcije pri nižim temperaturama nego je moguće primjenom poznatih postupaka za proizvodnju zaleplona.

Čistoća produkta, kada je izoliran, je vrlo velika (iznad 98.5%). Međutim, ako se želi, čisti zaleplon dobiven postupkom predmetnog izuma i koji ima čistoću najmanje 98.5%, preferirano najmanje 99%, kako je određeno pomoću HPLC, može se prekrystalizirati iz otapala, preferirano iz metanola, etanola ili reakcijske smjese sastavljene od vode i kootapala kao što je metanol, etanol, acetonitril i slično kako bi se dobio sastojak za lijek koji zadovoljava regulatorne zahtjeve.

Nastajanje N-[3-(3-cijanopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)fenil]-N-etilacetamida (4), regioizomera zaleplona, ustanovljeno je kao glavna nečistoća pri sintezi zaleplona koje počinje od 3-amino-4-cijanopirazola i N-[3-[(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-N-etilacetamida. Količina ove nečistoće nađeno je da jako ovisi o uvjetima reakcije.

Prema uvjetima reakcije zapisanim u US Prov. Pat. Appl. 60/297635, količina ove nečistoće je u rasponu od 0.2 - 0.5 % (HPLC) u sirovom produktu.

U drugoj izvedbi predmetni izum pruža postupak za preparaciju novog N-[3-(3-cijanopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)fenil]-N-etilacetamida (4) polazeći od 3-amino-4-cijanopirazola i N-[3-[(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-N-etilacetamida reakcijom u vodi ili u smjesi vode i organskog otapala koje se miješa s vodom u prisutnosti kiseline. Količina ove nečistoće može se povećati za do 5% (HPLC) korištenjem visoke koncentracije jake kiseline. Ovo olakšava izolaciju i karakterizaciju novog spoja.



Reakcija se može provoditi pri 20° do 30°C ili pri višoj temperaturi do temperature vrenja vode. Temperatura od 20° do 30°C je preferirana. Kao organsko otapalo koje se miješa s vodom, mogu se primijeniti polarna protička (octena kiselina, metanol, etanol i-propanol) i aprotička (acetonitril, tetrahidrofuran, dimetil formamid) otapala. Kao kiselina, mogu se primijeniti mineralne (kloridna, sulfatna, fosforna) i organske (octena, trifluorocetna, metansulfonska). Kloridna kiselina je preferirana kiselina.

U preferiranoj izvedbi predmetnog izuma reakcija se provodi u vodi u prisutnosti kloridne kiseline na oko 25°C. Izolacija smjese zaleplona i njegovog regioizomera 4 može se provesti uparavanjem, filtriranjem, ekstrakcijom i kombinacijom ovih metoda.

U naročito preferiranoj izvedbi predmetnog izuma, nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se razrijedi vodom i istaloženi zaleplon se ukloni filtriranjem. Onda se filtrat neutralizira da se istaloži smjesa zaleplona i njegovog regioizomera 4. Daljnji prinos smjese može se dobiti ekstrakcijom vodene faze organskim otapalom koje se ne miješa s vodom kao što je etilacetat, diklormetan, kloroform i slično.

Izolacija spoja 4 može se provesti kromatografijom, Kromatografija na koloni, preparativna TLC ili HPLC može se primijeniti. Preferirana je kromatografija na koloni. Za punjenje kolone može se koristiti silikagel ili aluminijev oksid. Preferiran je silikagel. Kao eluens mogu se koristiti različita organska otapala ili njihove smjese. Preferirane su smjese diklormetana i acetona. Izolirani 2 karakteriziran je pomoću ¹H-MMR i ¹³C-NMR spektroskopskih kao i masenih spektroskopskih istraživanja da se dokaže njegova struktura.

U daljoj izvedbi, predmetni izum pruža nove HPLC postupke za određivanje profila nečistoća i ispitivanje zaleplona.

U jednoj takvoj izvedbi, prikladnoj za kompletnu rezoluciju (razdvajanje) maksimuma zaleplona (1) od maksimuma strukturno vrlo sličnog spoj a (4) kao i drugih nečistoća, predmetni izum pruža postupak za HPLC koji uključuje korake:

- a, otapanje uzorka zaleplona u smjesi acetonitril : voda (1 : 1),
- b, nanošenje otopine uzorka na RP-18,5 μm , HPLC kolonu,
- c, eluiranje pomoću gradijenta smjese amonijev formiat pufera i acetonitrila, i
- d, mjerenje količine svake nečistoće na valnoj duljini 245 nm s UV detektorom i odgovarajućim uređajem za snimanje.

U drugoj izvedbi, naročito prikladnoj za analizu i ispitivanje zaleplona i njegovih glavnih nečistoća 4 u sastojku lijeka i farmaceutskim kompozicijama koje sadrže zaleplon, predmetni izum pruža HPLC metodu koja uključuje korake:

- a, otapanje uzorka zaleplona u smjesi acetonitril : voda (1 : 1),
- b, nanošenje otopine uzorka na RP-18,5 μm , HPLC kolonu,
- c, eluiranje uzorka s kolone pomoću smjese amonijev formiat pufera i acetonitrila s određenom brzinom protoka, i
- d, mjerenje količine zaleplona u relevantnom uzorku na valnoj duljini 245 nm s UV detektorom i odgovarajućim uređajem za snimanje.

Kada su tako opisani različiti aspekti predmetnog izuma, sljedeći neograničavajući primjeri su dani da a e ilustriraju specifične izvedbe.

PRIMJERI

Primjer 1

N-[3-[3-(ditetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-N-etilacetamid (2.6 g, 0.01 mol) i 3-amino-4-cijanopirazol (1.08 g, 0.01 mol) otopljeni su u smjesi vode (35 cm^3) i metanola (20 cm^3). Fosforna kiselina (85%) (0.67 cm^3 , 0.01 mol) je onda dodana i smjesa je miješana na sobnoj temperaturi oko 4 sata. Reakcijska smjesa je onda ohlađena do oko 5°C i kristalinični produkt koji je nastao je sakupljen, ispran vodom i osušen na oko 60°C da se dobije zaleplon (2.79 g, 91.5%) čistoće 98.83% kako je utvrđeno pomoću HPLC.

Primjer 2

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-N-etilacetamid (2.6 g, 0.01 mol) i 3-amino-4-cijanopirazol (1.08 g, 0.01 mol) otopljeni su u smjesi vode (35 cm^3) i etanola (20 cm^3). Fosforna kiselina (85%) (0.67 cm^3 , 0.01 mol) je onda dodana i smjesa je miješana na sobnoj temperaturi oko 8 sati. Reakcijska smjesa je onda ohlađena do oko 5°C i kristalinični produkt koji je nastao je sakupljen, ispran vodom i osušen na oko 60°C da se dobije zaleplon (2.95 g, 96.7%) čistoće 99.09% kako je utvrđeno pomoću HPLC.

Primjer 3

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-N-etilacetamid (2.6 g, 0.01 mol) i 3-amino-4-cijanopirazol (1.08 g, 0.01 mol) otopljeni su u smjesi vode (35 cm^3) i metanola (20 cm^3). Koncentrirana (37%) kloridna kiselina (1.0 cm^3 , 0.012 mol) je onda dodana i smjesa je miješana na sobnoj temperaturi oko 2 sata. Reakcijska smjesa je onda ohlađena do oko 5°C i kristalinični produkt koji je nastao je sakupljen, ispran vodom i osušen na oko 60°C da se dobije zaleplon (2.80 g, 91.8%) čistoće 98.69% kako je utvrđeno pomoću HPLC.

Efekti različitih reakcijskih uvjeta prikazani su u tablici 1.

Tablica 1

Pr.	Molevi et i acetamida 1	Temp. (C)	Volume n: vol(e)(cm ³)	Kao da po lo		Kiselina		Vrijeme		Istodobno Čistoća (%)	
				Kao da po lo Volume (cm ³)	Kao da po lo Volume (cm ³)	Kiselina Molevi	Ekvivalenti	(h)	(%)		
4	0.01	23	35	MeOH	20	H ₃ PO ₄	0.015	1.5	4	94.5	98.82
5	0.01	23	35	MeOH	20	H ₃ PO ₄	0.020	2	4	93.0	98.80
6	0.01	23	15	MeOH	40	H ₃ PO ₄	0.015	1.5	36	90.0	99.40
7	0.01	23	---	MeOH	55	H ₃ PO ₄	0.015	1.5	>72	---	---
8	0.01	23	35	EtOH	14	H ₃ PO ₄	0.015	1.5	8	96.1	98.40
9	0.01	23	35	DMF	20	H ₃ PO ₄	0.015	1.5	10	87.9	98.57
10	0.01	23	35	ACN	20	H ₃ PO ₄	0.015	1.5	20	78.2	99.74
11	0.01	23	35	THF	20	H ₃ PO ₄	0.015	1.5	72	89.2	98.40
12	0.01	23	35	MeOH	20	HCl	0.010	1.0	24	82.0	98.95
13	0.01	23	35	MeOH	20	HCl	0.015	1.5	2	92.1	98.91
14	0.01	23	35	MeOH	20	HCl	0.020	2.0	2	95.1	99.12
15	0.01	23	35	---	---	AcOH	0.260	26	5	85.0	98.97
16	0.01	50	35	MeOH	20	H ₃ PO ₄	0.015	1.5	0.25	90.2	99.25
17	0.01	50	35	MeOH	20	HCl	0.015	1.5	0.2	88.9	99.16
18	0.01	65	---	MeOH	55	H ₃ PO ₄	0.015	1.5	16	79.0	98.71

*Određeno kao postotak površine maksimuma koji odgovara zaleplonu na HPLC kromatogramu sirove reakcijske smjese.

Primjer 19

N-[3- [3-(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-N-etilacetamid (26.0 g, 0.1 mol) i 3-amino-4-cijanopirazol (10.8 g, 0.1 mol) otopljeni su u smjesi vode (350 cm³) i metanola (200 cm³). Onda je dodana koncentriran (37%) kloridna kiselina (12.5 cm³, 0.12 mol) i smjesa je miješana na sobnoj temperaturi oko 2 sata. Reakcijska smjesa je onda ohlađena do oko

5°C i kristalinični produkt koji je nastao je sakupljen, ispran vodom i osušen na oko 60 °C da se dobije zaleplon (29.8 g, 97.7%) čistoće 99.08% kako je utvrđeno pomoću HPLC.

Primjer 20

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-N-etilacetamid (2.6 g, 0.01 mol) i 3-amino-4-cijanopirazol-hidroklorid (1.44 g, 0.01 mol) otopljeni su u smjesi vode (35 cm³) i metanola (20 cm³). Onda je dodana koncentrirana (37%) kloridna kiselina (0.83 cm³, 0.01 mol) i smjesa je miješana na sobnoj temperaturi oko 2 sata. Reakcijska smjesa je onda ohlađena do oko 5°C i kristalinični produkt koji je nastao je sakupljen, ispran vodom i osušen na oko 60°C da se dobije zaleplon (2.93 g, 96.1 %) čistoće 99.16% kako je utvrđeno pomoću HPLC.

Primjer 21

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-N-etilacetamid (2.6 g, 0.01 mol) i 3-amino-4-cijanopirazol (1.08 g, 0.01 mol) otopljeni su u smjesi vode (35 cm³) i metanola (20 cm³). Onda je dodana koncentrirana (37%) kloridna kiselina (1.25 cm³, 0.015 mol) i smjesa je miješana na oko 15°C oko 8 sati. Reakcijska smjesa je onda ohlađena do oko 5°C i kristalinični produkt koji je nastao je sakupljen, ispran vodom i osušen na oko 60°C da se dobije zaleplon (2.87 g, 94.1 %) čistoće 99.5% kako je utvrđeno pomoću HPLC.

Primjer 22

Preparacija N-[3-(3-cijanopirazolo [1,5-a]pirimidin-5-il)-fenil]-N-etil-acetamid

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-N-etilacetamid (5.2 g, 0.02 mol) i 3-amino-4-cijanopirazol (2.16 g, 0.02 mol) otopljeni su u smjesi vode (50 ml) i dodana je koncentrirana kloridna kiselina (40 ml) te je smjesa miješana na sobnoj temperaturi 8 h. Reakcijska smjesa je onda ohlađena do oko 5 °C i talog je uklonjen filtriranjem. Filtrat je neutraliziran vodenom otopinom amonijaka da se istaloži 380 mg smjese zaleplona i njegovog regioizomera 4 što je sakupljeno filtriranjem. Filtrat je ekstrahiran s 100 ml etilacetata da se dobije 100 mg smjese gornja dva spoja nakon uparavanja. Dva prinosa su kombinirana i nanosena na kolonu silikagela (100 g) te je eluiranje provedeno smjesom otapala kloroforma i acetona 3 : 1 (v/v) da se dobije kao drugi prinos 240 mg (4%) spoja 4; mp 194 - 196 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.143 (t, 3H), 1.876 (s, 3H), 3.804 (q, 2H), 7.361 (d, 1H), 7.532 (d, 1H), 7.613 (t, 1H), 8.018 (s, 1H), 8.159 (d, 1H), 8.375 (s, 1H), 8.805 (d, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 12.89, 22.68, 43.84, 83.17, 107.71, 112.84, 127.17, 127.48, 130.62, 131.63, 136.67, 137.46, 144.10, 148.31, 149.99, 158.60, 169.90; MS(EI, 70 EV) m/z (%) 305 (M⁺, 18), 248 (59).

PATENTNI ZAHTEJEVI

- Postupak za proizvodnju zaleplona **naznačen time** da obuhvaća:
 - dobivanje smjese N-[3-[3-(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-N-etilacetamida i 3-amino-4-cijanopirazola u tekućem reakcijskom medij u sastavljenom od vode i najmanje jednog organskog spoja koji se miješa s vodom a nema karboksilne kiselinske skupine,
 - nastajanje zaleplona u kiselim uvjetima putem intermedijera koji je topljiv u reakcijskom mediju, i
 - izdvajanje zaleplona iz reakcijskog medija
- Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** da se najmanje jedan organski spoj koji se miješa s vodom izabere iz grupe koja se sastoji od C₁-C₆ alkohola, nitrila, etera, nitro spojeva, amida i sulfoksida.
- Postupak prema zahtjevu 2 **naznačen time** da se organski spoj koji se miješa s vodom izabere iz grupe koja se sastoji metanola, etanola, propanola, acetonitrila, propionitrila, tetrahidrofurana, dioksana, nitrometana, nitroetana, formamida, dimetilformamida, acetamida, dimetilacetamida, heksametilfosforamida, heksametilfosfortriamida i dimetilsulfoksida.
- Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** da reakcijski medij sadrži od oko 10% do oko 90% (v/v) najmanje jednog organskog spoja koji se miješa s vodom u vodi.
- Postupak prema zahtjevu 4 **naznačen time** da reakcijski medij sadrži od oko 30% do oko 40% (v/v) najmanje jednog organskog spoja koji se miješa s vodom u vodi.
- Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** da otopina sadrži kiselinu koja se izabere iz grupe koja sadrži anorganske kiseline i organske kiseline koje se miješaju s vodom.
- Postupak prema zahtjevu 6 **naznačen time** da je kiselina anorganska kiselina.
- Postupak prema zahtjevu 7 **naznačen time** da se anorganska kiselina izabere iz grupe koja se sastoji od kloridne kiseline, bromidne kiseline, sulfatne kiseline, fosforne kiseline i borne kiseline.
- Postupak prema zahtjevu 6 **naznačen time** da je kiselina organska kiselina koja se miješa s vodom.
- Postupak prema zahtjevu 9 **naznačen time** da se organska kiselina koja se miješa s vodom izabere iz grupe koja se sastoji od mravlje kiseline, octene kiseline, propionske kiseline, oksalne kiseline, malonske kiseline i vinske kiseline.

11. Postupak prema zahtjevu 6 **naznačen time** da je kiselina prisutna u najmanje jednom 1 molarnom ekvivalentu s obzirom na bilo koji od N-[3-[3-(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-N-etilacetamida i 3-amino-4-cijanopirazola koji je prisutan u manjoj molarnoj količini.
12. Postupak prema zahtjevu 6 **naznačen time** da dobivanje smjese obuhvaća dodavanje kiselinske adicijske soli N-[3-[3-(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-N-etilacetamida u reakcijski medij.
13. Postupak prema zahtjevu 12 **naznačen time** da su kiselina i kiselina N-[3-[3-(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-N-etilacetamid kiselinske adicijske soli jednake.
14. Postupak prema zahtjevu 6 **naznačen time** da dobivanje smjese obuhvaća dodavanje kiselinske adicijske soli 3-amino-4-cijanopirazola u reakcijski medij.
15. Postupak prema zahtjevu 12 **naznačen time** da su kiselina i kiselina 3-amino-4 cijanopirazol kiselinske adicijske soli jednake.
16. Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** da zaleplon nastaje pri temperaturi od oko 10°C do oko 100°C.
17. Postupak prema zahtjevu 16 **naznačen time** da je temperatura od oko 20°C do oko 25°C.
18. Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** da se zaleplon izdvaja oko 0,2 sata do oko 8 sati nakon dobivanja smjese.
19. Postupak prema zahtjevu 18 **naznačen time** da se zaleplon izdvaja oko 2 sata do oko 4 sata nakon dobivanja smjese.
20. Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** daše zaleplon taloži iz reakcijskog medija i izdvaja se odvajanjem reakcijskog medija i otopljenih tvari od taloga.
21. Postupak prema zahtjevu 6 **naznačen time** da je reakcijski medij oko 30% do oko 40% (v/v) metanol u vodi, kiselina je kloridna kiselina i kloridna kiselina se koristi u količini od oko 1 do oko 2 molarna ekvivalenta s obzirom na bilo koji od N-[3-[3-(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-N-etilacetamida i 3-amino-4-cijanopiragola koji je prisutan u manjoj molarnoj količini.
22. Postupak prema zahtjevu 20 **naznačen time** da zaleplon nastaje pri temperaturi od oko 20°C do oko 25°C i izdvaja se oko 2 do oko 4 sata nakon dobivanja smjese.
23. Postupak prema zahtjevu 6 **naznačen time** da je reakcijski medij oko 30% do oko 40% (v/v) metanola u vodi, kiselina je fosforna kiselina i fosforna kiselina se koristi u količini od oko 1 do oko 2 molarna ekvivalenta s obzirom na bilo koji od N-[3-[3-(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-K-etilacetamida i 3-amino-4-cijanopirazola koji je prisutan u manjoj molarnoj količini.
24. Postupak prema zahtjevu 23 **naznačen time** da zaleplon nastaje pri temperaturi od oko 20°C do oko 25°C i izdvaja se oko 2 do oko 4 sata nakon dobivanja smjese.
25. Spoj **naznačen time** da je N-[3-(3-cijanopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)fenil]-N-etilacetamid.
26. Spoj **naznačen time** da je čisti zaleplon.
27. Čisti zaleplon **naznačen time** da ima čistoću najmanje oko 98.5% kako je utvrđeno pomoću HPLC primjenom 3 m PR-18 kolone i acetonitrila puferiranog amonijevim formijatom kao eluensa.
28. Čisti zaleplon **naznačen time** da ima čistoću najmanje oko 99% kako je utvrđeno pomoću HPLC primjenom 3 m PR-18 kolone i acetonitrila puferiranog amonijevim formijatom kao eluensa.
29. Postupak za ispitivanje zaleplona **naznačen time** da obuhvaća korake:
 - a) dobivanje smjese N-[3-[3-(dimetilamino)-1-okso-2-propenil] fenil]-N-etilacetamida i 3-amino-4-cijanopirazola u tekućem reakcijskom mediju sastavljenom od vode i najmanje jednog organskog spoja koji se miješa s vodom a nema karboksilne kiselinske skupine,
 - b) nastajanje zaleplona u kiselim uvjetima putem intermedijera koji je topljiv u reakcijskom mediju, i
 - c) izdvajanje zaleplona iz reakcijskog medija

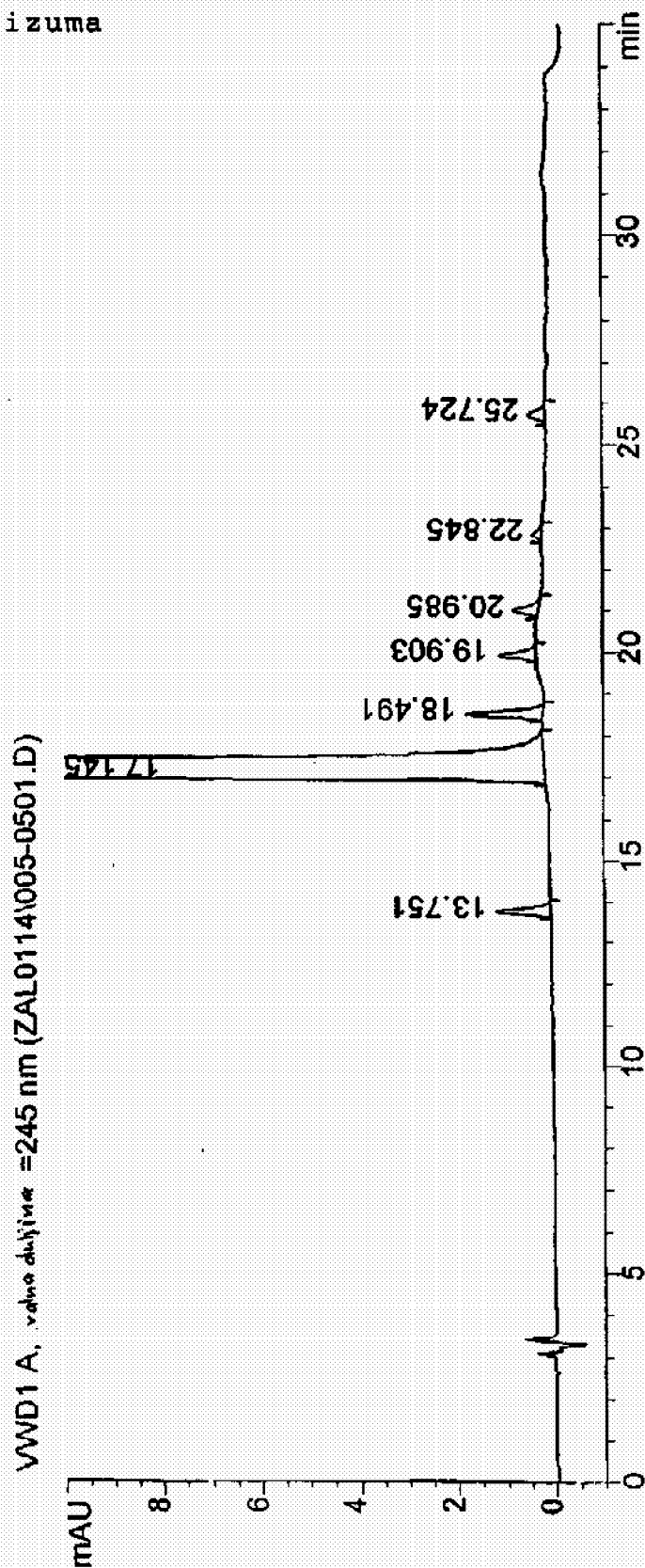
SAŽETAK

Predmetni izum pruža postupak za proizvodnju N-[3-(3-cijanopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil]-N-etilacetamida (zaleplon), aktivnog sastojka koji je odobren za liječenje nesanice. Postupak uključuje reakciju N-[3-[3-(dimetilamino)-1-okso-2-propenil]fenil]-N-etilacetamida ili njegove soli s 3-amino-4-cijanopirazolom ili njegovom soli u kiselim uvjetima u reakcijskom mediju koji obuhvaća smjesu vode i organskog spoja koji se miješa s vodom.

Slika 1

Slika 1

HPLC kromatogram zaleplona priređenog postupkom
predmetnog izuma



RETKA 2

