

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **031801**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.02.28

(21) Номер заявки
201690757

(22) Дата подачи заявки
2014.10.23

(51) Int. Cl. *C07C 231/02* (2006.01)
C07C 233/15 (2006.01)
C07B 43/06 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ ИОПРОМИДА

(31) 10-2013-0128154

(32) 2013.10.25

(33) KR

(43) 2016.10.31

(86) PCT/KR2014/009991

(87) WO 2015/060657 2015.04.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ДЭВУНГ ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (KR)**

(72) Изобретатель:
**Джин Ёнг Сук, Ким Вол Юнг, Ли
Джун Хван, Ким Сынг Тэ, Ким Санг
Хьюн, Юн Хи Кьюн (KR)**

(74) Представитель:
Поликарпов А.В. (RU)

(56) KR-A-1020090114729
KR-A-1020000061780
WO-A1-9854124
WO-A1-9824757
US-A-04364921

(57) Изобретение относится к способу получения промежуточного соединения иопромида, в частности к способу получения промежуточного соединения иопромида, дихлорангидрида 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триидоизофталевой кислоты, путем взаимодействия дихлорангидрида 5-амино-2,4,6-триидоизофталевой кислоты с метоксиацетилхлоридом при использовании 1,4-диоксана в качестве растворителя реакции и к способу получения другого промежуточного соединения иопромида хлорангидрида 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триидоизофталевой кислоты (2,3-дигидроксипропил)амида путем взаимодействия первого указанного промежуточного соединения иопромида с 3-амино-1,2-пропандиолом при использовании смеси растворителей, состоящей из 1,4-диоксана или тетрагидрофурана (ТГФ) и изопропанола, в качестве растворителя реакции с более быстрым временем реакции, меньшим количеством растворителя и более высоким выходом.

031801 B1

031801 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к способу получения промежуточного соединения иопронида, в частности к способу получения промежуточного соединения иопронида, в котором в реакции используется специфический растворитель для повышения эффективности реакции и не требуется никакого дополнительного процесса для удаления димеров.

Уровень техники

5-Метоксиацетиламино-2,4,6-триидоизофталевой кислоты [(2,3-дигидрокси-N-метилпропил)-(2,3-диоксипропил)]диамид (здесь и далее именуемый как "иопронид") широко используют в качестве контрастного агента в рентгенографии или компьютерной томографии (КТ).

Способ получения иопронида описан в патенте США № 4364921, в котором метоксиуксусная кислота взаимодействует с тионилхлоридом в диметилформамиде (ДМФ), используемом в качестве растворителя реакции, с образованием метоксиацетилхлорида, а затем добавляют дихлорангидрид 5-амино-2,4,6-триидоизофталевой кислоты и подвергают его взаимодействию с метоксиацетилхлоридом, получая дихлорангидрид 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триидоизофталевой кислоты, которая вступает в реакцию с 2,3-дигидроксипропиламинолом, то есть 3-амино-1,2-пропандиолом, образуя промежуточное соединение иопронида - хлорангидрид 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триидоизофталевой кислоты (2,3-дигидроксипропил)амида, который используют для получения иопронида.

В патенте Кореи № 10-1098553 также описан способ получения иопронида, в котором дихлорангидрид 5-амино-2,4,6-триидоизофталевой кислоты взаимодействует с метоксиацетилхлоридом при использовании диметилацетамида (DMA) в качестве растворителя реакции, образуя дихлорангидрид 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триидоизофталевой кислоты, которая вступает в реакцию с 2,3-дигидроксипропиламинолом, то есть 3-амино-1,2-пропандиолом, в растворителе диметилацетамид в присутствии триэтиламина, образуя промежуточное соединение иопронида - хлорангидрид 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триидоизофталевой кислоты (2,3-дигидроксипропил)амида, который используют для получения иопронида.

Тем не менее, эти обычные способы получения промежуточных соединений иопронида имеют недостатки, связанные с продолжительным временем реакции, использованием больших количеств растворителя и низким выходом. Кроме того, необходим дополнительный процесс для того, чтобы удалить димерные соединения, полученные в качестве побочных продуктов, в которых 2,3-дигидроксипропиламинные группы присоединены к обоим из двух карбонилхлоридных фрагментов.

Соответственно существует потребность в разработке нового способа получения промежуточного соединения иопронида, при котором повышается эффективность реакции и не требуется дополнительного процесса для удаления побочных продуктов.

Описание изобретения

Техническая задача.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что дихлорангидрид 5-амино-2,4,6-триидоизофталевой кислоты может взаимодействовать с метоксиацетилхлоридом при использовании 1,4-диоксана в качестве растворителя реакции, образуя дихлорангидрид 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триидоизофталевой кислоты, который может взаимодействовать с 3-амино-1,2-пропандиолом при использовании смеси растворителей, состоящей из 1,4-диоксана или тетрагидрофурана (ТГФ) и изопропанола, в качестве растворителя реакции, образуя промежуточное соединение иопронида в течение более короткого времени реакции при использовании меньшего количества растворителя и с более высоким выходом, а также с возможностью отделения димеров с помощью стадии кристаллизации при использовании этилацетата (ЭА) и воды без дополнительного процесса удаления димеров, а также выделения исходного материала, тем самым завершая настоящее изобретение.

Решение задачи.

Целью настоящего изобретения является создание способа получения промежуточного соединения иопронида, который повышает эффективность реакции и не требует дополнительного процесса удаления димеров.

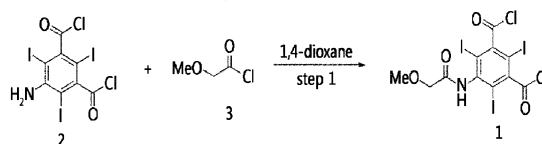
Преимущества изобретения.

Согласно настоящему изобретению дихлорангидрид 5-амино-2,4,6-триидоизофталевой кислоты взаимодействует с метоксиацетилхлоридом при использовании 1,4-диоксана в качестве растворителя реакции с образованием дихлорангидрида 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триидоизофталевой кислоты, который взаимодействует с 3-амино-1,2-пропандиолом при использовании смеси растворителей, состоящей из 1,4-диоксана или тетрагидрофурана (ТГФ) и изопропанола, в качестве растворителя реакции с образованием промежуточного соединения иопронида в течение более короткого времени реакции, с использованием меньших количеств растворителя и с более высоким выходом, а также с возможностью отделения димеров посредством стадии кристаллизации при использовании этилацетата (ЭА) и воды, без дополнительного процесса удаления димеров, а также с возможностью выделения исходного материала.

Наилучшее воплощение изобретения.

Для достижения поставленной задачи в настоящем изобретении предлагается способ получения соединения, представленного химической формулой 1, как показано на следующей реакционной схеме 1.

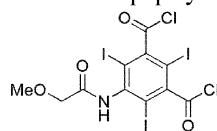
Реакционная схема 1



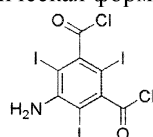
Более подробно в настоящем изобретении предложен способ получения соединения, представленного химической формулой 1, а именно первого промежуточного соединения иопромида, при использовании 1,4-диоксана в качестве растворителя реакции, как показано в приведенной выше реакционной схеме 1.

То есть настоящее изобретение относится к способу получения соединения, представленного следующей химической формулой 1, включающему стадию (стадия 1) взаимодействия соединения, представленного следующей химической формулой 2, с соединением, представленным следующей химической формулой 3, при использовании 1,4-диоксана в качестве растворителя реакции

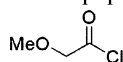
химическая формула 1



химическая формула 2



химическая формула 3



Предпочтительно стадия (стадия 1-1) кристаллизации соединения, представленного химической формулой 1, посредством добавления этанола может быть дополнительно включена после стадии 1).

Стадия 1) представляет собой стадию введения метоксиацетильной группы в аминогруппу дихлорангидрида 5-амино-2,4,6-триидоизофталевой кислоты при использовании дихлорангидрида 5-амино-2,4,6-триидоизофталевой кислоты, содержащего основной скелет иопромида, в качестве исходного материала.

Настоящее изобретение отличается тем, что в качестве растворителя реакции на стадии 1) используют 1,4-диоксан.

Традиционным способом диметилформамид (ДМФ) в патенте США № 4364921 и диметилацетамид (ДМА) в патенте Кореи № 10-1098553 использовали в качестве растворителя реакции на стадии 1) при получении иопромида. Однако обычные способы имеют недостатки, связанные с необходимостью длительного времени реакции, использования больших количеств растворителя и низким выходом. В частности, когда использовали ДМФ, время реакции составляло примерно 20 ч, растворитель требовался в количестве примерно 2,9 л на 1 кг исходного материала, а выход составлял 74%. Кроме того, когда использовали ДМА, время реакции составляло примерно 17 ч, растворитель требовался в количестве примерно 1,26 л на 1 кг исходного материала.

В настоящем изобретении, однако, время реакции сократилось до примерно 2-4 ч, количество используемого растворителя значительно снизилось на примерно 0,5 л на 1 кг исходного материала, в то время как выход увеличился до 92-93% при использовании 1,4-диоксана в качестве растворителя реакции (примеры 1 и 2).

В настоящем изобретении соединение, представленное химической формулой 3, а именно метоксиацетилхлорид, который является исходным материалом на стадии 1), может быть непосредственно получен известным способом (пример 1) либо приобретен из коммерчески доступных источников (пример 2). В частности, метоксиацетилхлорид может быть получен при взаимодействии метоксиуксусной кислоты и тионилхлорида.

В настоящем изобретении температура реакции на стадии 1) может быть предпочтительно 80-90°C. Если температура реакции ниже 80°C, то скорость реакции становится медленной, вследствие увеличивается время реакции. Если температура реакции выше 90°C, то могут образовываться примеси, вследствие чего снижается выход.

В настоящем изобретении время реакции на стадии 1) может составлять предпочтительно 2-4 ч. Если время реакции меньше 2 ч, то возникает проблема, состоящая в том, что реакция может быть не окончена, и, таким образом, остается исходный материал. Как правило, реакция может быть завершена в течение 4-х ч и, таким образом, нет необходимости проводить реакцию более 4 ч.

Стадия 1-1) представляет собой стадию для повышения чистоты соединения, представленного хи-

мической формулой 1, путем кристаллизации соединения, представленного химической формулой 1, посредством добавления этанола в раствор с продуктом реакции, содержащим соединение, представленное химической формулой 1, полученное на стадии 1).

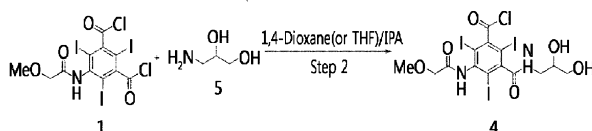
В настоящем изобретении количество этанола, добавленного на стадии 1-1), может быть предпочтительно от 1 до 10 об., более предпочтительно от 3 до 8 об. и наиболее предпочтительно 6 объемов по отношению к 1 объему 1,4-диоксана.

В настоящем изобретении температура кристаллизации на стадии 1-1) может составлять от 10 до 15°C.

В настоящем изобретении соединение, представленное химической формулой 1, которое получают после стадии кристаллизации 1-1), может быть промыто водой, а затем высушено при температуре от 40 до 60°C.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения соединения, представленного химической формулой 4, из соединения, представленного химической формулой 1, полученного описанным выше способом, как показано на следующей реакционной схеме 2:

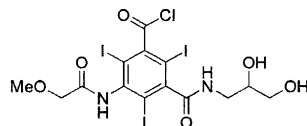
Реакционная схема 2



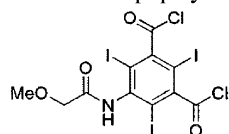
Более подробно настоящее изобретение относится к способу получения соединения, представленного химической формулой 4, а именно ко второму промежуточному соединению иопронида, из соединения, представленного химической формулой 1, а именно из первого промежуточного соединения иопронида, при использовании смеси растворителей, состоящей из 1,4-диоксана или тетрагидрофурана (ТГФ) и изопропилового спирта, в качестве растворителя реакции, как показано на реакционной схеме 2.

То есть настоящее изобретение относится к способу получения соединения, представленного следующей химической формулой 4, включающему стадию (стадия 2) взаимодействия соединения, представленного химической формулой 1, с соединением, представленным следующей химической формулой 5, при использовании смеси растворителей, состоящей из 1,4-диоксана или тетрагидрофурана (ТГФ) и изопропилового спирта, в качестве растворителя реакции

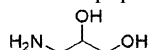
химическая формула 4



химическая формула 1



химическая формула 5



Предпочтительно стадия (стадия 2-1) кристаллизации соединения, представленного химической формулой 4, путем добавления этанола может быть дополнительно включена после стадии 2).

Предпочтительно стадия (стадия 3) выделения соединения, представленного химической формулой 1, из этилацетатной (ЭА) фракции может быть дополнительно включена после стадии 2-1).

Стадия 2) представляет собой стадию введения 2,3-дигидроксипропиламино группы в один из двух карбонилхлоридных фрагментов, присутствующих в соединении, представленном химической формулой 1, путем взаимодействия соединения, представленного химической формулой 1, и соединения, представленного химической формулой 5.

В настоящем изобретении соединение, представленное химической формулой 1, может быть соединением, полученным таким же способом, как на реакционной схеме 1, или приобретено из коммерчески доступных источников.

В настоящем изобретении соотношение в смеси 1,4-диоксана или тетрагидрофурана (ТГФ) и изопропанола может составлять предпочтительно 0,5-4:1 (по объему).

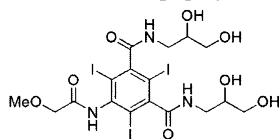
В настоящем изобретении стадия 2) может быть осуществлена в присутствии триэтиламина (ТЭА) в качестве основания.

В настоящем изобретении смесь растворителей, состоящую из тетрагидрофурана (ТГФ) и изопропанола, более предпочтительно используют в качестве растворителя реакции на стадии 2).

В целом, когда 2,3-дигидроксипропиламиногруппу вводят в карбонилхлоридный фрагмент, присут-

ствующий в соединении, представленном химической формулой 1, димерное соединение, представленное следующей химической формулой 6, в котором 2,3-дигидроксипропиламино группы введены в оба из двух карбонилхлоридных фрагментов, может быть получено в качестве побочного продукта совместно с соединением, представленным химической формулой 4, в котором 2,3-дигидроксипропиламино группа введена в одну из двух карбонилхлоридных групп

химическая формула 6



Однако когда используют смесь растворителей, состоящую из ТГФ и изопропанола, в качестве растворителя реакции на стадии 2), образование димеров может быть сведено к минимуму, и, кроме того, реагент 3-амино-1,2-пропандиол может также действовать в качестве основания. Таким образом, дополнительное использование основания может не потребоваться (пример 5).

Соответственно настоящее изобретение также отличается тем, что ТГФ используют в качестве растворителя реакции на стадии 2), чтобы свести к минимуму образование димеров.

Кроме того, в настоящем изобретении дихлорметан может быть дополнительно добавлен в качестве растворителя реакции на стадии 2). Когда дихлорметан дополнительно добавляют в качестве растворителя реакции, продукт, а именно соединение, представленное химической формулой 4, получают в твердой форме без дополнительной стадии кристаллизации (стадия 2-1), и преимущественно разделение продукта становится легче (пример 5).

В настоящем изобретении количество добавляемого дихлорметана может составлять от 0,5 до 2 об. по отношению к 1 об. изопропанола.

В настоящем изобретении температура реакции на стадии 2) может составлять предпочтительно от 0 до 10°C. Если температура реакции ниже 0°C, возникает проблема того, что скорость реакции замедляется, вследствие чего увеличивается время реакции. Если температура реакции выше 10°C, возникает проблема того, что увеличивается образование димеров.

В настоящем изобретении время реакции на стадии 2) может составлять предпочтительно 1-2 ч. Если время реакции меньше 1 ч, возникает проблема того, что реакция, возможно, не закончилась и вследствие чего остался исходный материал. Как правило, реакция может быть завершена в течение 2 ч и, таким образом, нет необходимости проводить реакцию более 2 ч.

Стадия 2-1) представляет собой стадию повышения чистоты соединения, представленного химической формулой 4, путем кристаллизации соединения, представленного химической формулой 4, посредством добавления этилацетата (ЭА) и воды в раствор с продуктом реакции, содержащим соединение, представленное химической формулой 4, которое получено на стадии 2), для отделения исходного материала и побочных продуктов от продукта посредством растворения исходного материала, представленного химической формулой 1, в слое этилацетата, а димерного побочного продукта в водном слое, и осаждения продукта, представленного химической формулой 4, в виде кристаллов.

При обычном способе получения иопронида требуется дополнительный процесс удаления для отделения и удаления димерного соединения, представленного химической формулой 6, которое образуется в качестве побочного продукта, от соединения, представленного химической формулой 4. В частности, в патенте Кореи № 10-1098553 проводят дополнительное ацетилирование для удаления димерного соединения.

В настоящем изобретении, однако, димеры можно отделить при использовании специфического растворителя для кристаллизации без дополнительного процесса на стадии 2-1). Кроме того, преимущество состоит в том, что можно выделить исходный материал, а также димеры.

В настоящем изобретении соотношение этилацетата (ЭА) и воды в смеси на стадии 2-1) может составлять предпочтительно 0,5-2:1 (по объему).

Стадия 3) представляет собой стадию выделения соединения, представленного химической формулой 1, которое является исходным материалом, растворенного и остающегося в слое этилацетата (ЭА) после стадии 2-1). Выделенный таким образом исходный материал может быть выделен и повторно использован в реакции на стадии 2) таким образом, чтобы дополнительно получить соединение, представленное химической формулой 4. Соответственно общий выход может быть улучшен.

Варианты воплощения изобретения

В дальнейшем настоящее изобретение будет описано подробно со ссылкой на следующие примеры. Тем не менее, эти примеры приведены только в целях иллюстрации, и изобретение не ограничено этими примерами.

Пример 1. Получение дихлорангидрида 5-метоксиацетиламино-2,4,6-трийодизофталевой кислоты (химическая формула 1) I.

0,8 кг метоксиуксусной кислоты и 1,0 л 1,4-диоксана добавили в первый реактор, а затем охладили до 10°C. 1,0 кг тионилхлорида медленно добавили по каплям при 0-10°C, а затем перемешивали при этой

температуре в течение 1 ч, вследствие чего получив метоксиацетилхлорид. 2,0 кг дихлорангидрида 5-амино-2,4,6-триодизофталевой кислоты добавили в первый реактор при комнатной температуре (от 20 до 25°C), а затем перемешивали при температуре 80-90°C в течение 2-4 ч для завершения реакции. После завершения реакции реакционный раствор охладил до температуры 10-15°C, а затем к нему добавили 6 л этанола. 11,4 л воды добавили во второй реактор, и реакционный раствор добавили по каплям и перемешивали в течение 30 мин с последующим фильтрованием. После фильтрования полученный продукт сушили в вакууме при 40-60°C, получив указанное титульное соединение (соединение химической формулы 1) с выходом 92%.

¹H-ЯМР (DMCO-d6, 500 МГц): 10,18 (с, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,47 (с, 3H).

Пример 2. Получение дихлорангидрида 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триодизофталевой кислоты (химическая формула 1) II.

2,0 кг дихлорангидрида 5-амино-2,4,6-триодизофталевой кислоты и 1,0 л 1,4-диоксана добавили в первый реактор при комнатной температуре (от 20 до 25°C), а затем к ней добавили 0,95 кг метоксиацетилхлорида. Смесь перемешивали при температуре 80-90°C в течение 2-4 ч для завершения реакции. После завершения реакции реакционный раствор охладил до температуры 10-15°C, а затем к нему добавили 6 л этанола. 11,4 л воды добавили во второй реактор, и реакционный раствор добавили по каплям и перемешивали в течение 30 мин с последующим фильтрованием. После фильтрования полученный продукт сушили в вакууме при 40-60°C, получив указанное титульное соединение (соединение химической формулы 1) с выходом 93%.

¹H-ЯМР (DMCO-d6, 500 МГц): 10,18 (с, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,47 (с, 3H).

Пример 3. Получение хлорангидрида 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триодизофталевой кислоты (2,3-дигидроксипропил)амида (химическая формула 4, R=H), I.

Стадия 1.

2,02 кг дихлорангидрида 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триодизофталевой кислоты добавили в реактор и растворили в добавляемых 4,04 л 1,4-диоксана и 2,02 л изопропилового спирта, а затем смесь охладил до температуры 0-10°C. Добавили 0,18 кг триэтиламина и добавили по каплям раствор 0,17 кг 3-амино-1,2-пропандиола, растворенного в 2,02 л изопропанола. Смесь перемешивали в течение 1-2 ч, поддерживая ту же температуру. После завершения реакции полученный продукт упаривали при температуре ниже 40°C. После упаривания добавили 20,2 л этилацетата, 20,2 л воды и перемешали. Смесь охладил до 3°C и выдержали в течение 1 ч, а затем кристаллы отфильтровали и сушили в вакууме при температуре 40-60°C, получая указанное титульное соединение с выходом 50%. Кроме того, органический слой (слой этилацетата) извлекли из фильтрата и сушили над сульфатом магния, а затем отфильтровали и упарили, выделив дихлорангидрид 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триодизофталевой кислоты.

Стадия 2.

2,02 л 1,4-диоксана и 1,01 л изопропанола добавили к дихлорангидриду 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триодизофталевой кислоты, выделенному на стадии 1. Смесь растворили и охладил до 0-10°C. Добавили 0,155 кг триэтиламина и добавили по каплям 0,142 кг 3-амино-1,2-пропандиола, растворенного в 1,01 л изопропанола. Смесь перемешивали в течение 1-2 ч, поддерживая ту же температуру. После завершения реакции полученный продукт упарили при температуре ниже 40°C. После упаривания добавили 10,1 л этилацетата, 10,1 л воды и перемешали. Смесь охладил до 3°C и выдержали в течение 1 ч, а затем кристаллы отфильтровали и сушили под вакуумом при 40-60°C, получив указанное титульное соединение с выходом 31%. Указанное титульное соединение получили с общим выходом 81% на двух стадиях.

¹H-ЯМР (DMCO-d6, 500 МГц): 10,15 (д, NH), 8,72 (т, NH), 4,03 (с, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,49 (д, 4H), 3,20~3,14 (м, 2H).

Пример 4. Получение хлорангидрида 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триодизофталевой кислоты (2,3-дигидроксипропил)амида (химическая формула 4, R=H), II.

2,02 кг дихлорангидрида 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триодизофталевой кислоты добавили в реактор, а затем добавили 4,04 л 1,4-диоксана и 2,02 л изопропанола. Смесь растворили и охладил до 0-10°C. Добавили 0,37 кг триэтиламина и по каплям добавили раствор 0,33 кг 3-амино-1,2-пропандиола в 2,02 л изопропанола. Смесь перемешивали в течение 1-2 ч, поддерживая ту же температуру. После завершения реакции полученный продукт упаривали при температуре ниже 40°C. После упаривания добавили 20,2 л этилацетата, 20,2 л воды и перемешали. Смесь охладил до 3°C и выдержали в течение 1 ч, а затем кристаллы отфильтровали и сушили под вакуумом при 40-60°C, получая указанное титульное соединение с выходом 78%.

¹H-ЯМР (DMCO-d6, 500 МГц): 10,15 (д, NH), 8,72 (т, NH), 4,03 (с, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,49 (д, 4H), 3,20~3,14 (м, 2H).

Пример 5. Получение хлорангидрида 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триодизофталевой кислоты (2,3-дигидроксипропил)амида (химическая формула 4, R=H) III.

2,02 кг дихлорангидрида 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триодизофталевой кислоты добавили в реактор, а затем добавили 6,06 л тетрагидрофурана и 2,02 л изопропанола. Смесь растворили и охладил до 0-10°C. По каплям добавили 0,47 кг 3-амино-1,2-пропандиола, растворенного в 1,35 л изопропанола,

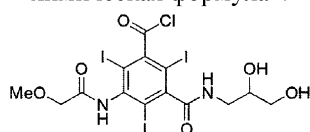
поддерживая температуру при 0-10°C. После завершения первого введения по каплям добавили 2,02 л дихлорметана и перемешивали в течение 1 ч. Второе введение по каплям 0,09 кг 3-амино-1,2-пропандиола, растворенного в 0,2 л изопропанола, проводили при той же температуре, а третье введение по каплям 0,02 кг 3-амино-1,2-пропандиола, растворенного в 0,06 л изопропанола, также проводили при той же температуре. После завершения реакции добавили 0,1 кг концентрированной хлороводородной кислоты, а реакционный раствор и кристаллы перенесли во второй реактор. Реакционный раствор упарили при 40-50°C и охладили до 10-15°C. Добавили 8,08 л этилацетата и 14,14 л воды во второй реактор с последующим перемешиванием. Смесь выдержали при той же температуре в течение 30 мин - 1 ч, а затем кристаллы отфильтровали и сушили под вакуумом при температуре 40-60°C, получая указанное титульное соединение с выходом 80%.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): 10,15 (д, NH), 8,72 (т, NH), 4,03 (с, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,49 (д, 4H), 3,20~3,14 (м, 2H).

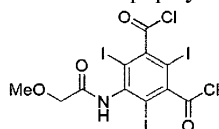
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения, представленного химической формулой 4, включающий стадию (стадия 1) взаимодействия соединения, представленного следующей химической формулой 1, с соединением, представленным следующей химической формулой 5, при использовании смеси растворителей, состоящей из 1,4-диоксана или тетрагидрофурана (ТГФ) и изопропанола, в качестве растворителя реакции:

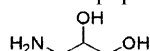
химическая формула 4



химическая формула 1



химическая формула 5

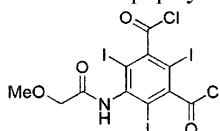


2. Способ по п.1, дополнительно включающий стадию (стадия 1-1) кристаллизации соединения, представленного химической формулой 4, путем добавления этилацетата (ЭА) и воды после стадии 1).

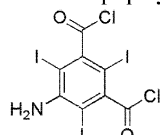
3. Способ по п.2, дополнительно включающий стадию (стадия 2) выделения соединения, представленного химической формулой 1, из слоя этилацетата (ЭА) после стадии 1-1).

4. Способ по п.1, в котором соединение, представленное следующей химической формулой 1, получают путем взаимодействия соединения, представленного следующей химической формулой 2, с соединением, представленным следующей химической формулой 3, при использовании 1,4-диоксана в качестве растворителя реакции (стадия 0):

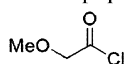
химическая формула 1



химическая формула 2



химическая формула 3



5. Способ по п.4, дополнительно включающий стадию (стадия 0-1) кристаллизации соединения, представленного химической формулой 1, путем добавления этанола и воды после стадии 0.

6. Способ по п.4, в котором реакцию на стадии 0) осуществляют при температуре от 80 до 90°C.

7. Способ по п.4, в котором реакцию на стадии 0) осуществляют в течение 2-4 ч.

8. Способ по п.1, в котором 1,4-диоксан или тетрагидрофуран (ТГФ) и изопропанол в смеси растворителей смешивают в соотношении 0,5-4:1 (по объему).

9. Способ по п.1, в котором стадию 1) осуществляют в присутствии триэтиламина (ТЭА) или 3-амино-1,2-пропандиола в качестве основания.

10. Способ по п.1, в котором смесь растворителей из тетрагидрофурана (ТГФ) и изопропанола используют в качестве растворителя реакции.

11. Способ по п.1, в котором дихлорметан дополнительно добавляют в качестве растворителя реакции.

12. Способ по п.11, в котором количество добавленного дихлорметана составляет 0,5-2 объема по отношению к 1 объему изопропанола.

13. Способ по п.1, в котором реакцию на стадии 1) проводят при температуре от 0 до 10°C.

14. Способ по п.1, в котором реакцию на стадии 1) проводят в течение 1-2 ч.

15. Способ по п.2, в котором этилацетат (ЭА) и воду на стадии 1-1) используют в соотношении 0,5-2:1 (по объему).

