

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012141889/04, 01.03.2011

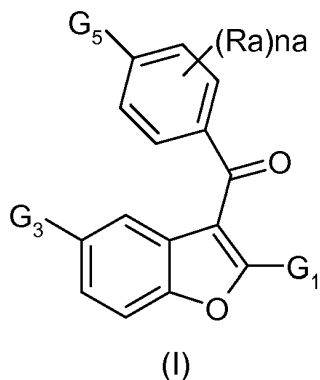
Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
02.03.2010 FR 1051510

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2014 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 02.10.2012(86) Заявка РСТ:
FR 2011/050420 (01.03.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/107705 (09.09.2011)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"(71) Заявитель(и):
САНОФИ (FR)(72) Автор(ы):
**БАЙИ Фредерик (FR),
ГРИМО Бернар (FR),
МАЛЕЖОНОК Ирина (FR),
ВАЙРОН Филипп (FR)**(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ КЕТОБЕНЗОФУРАНА, СПОСОБ ИХ СИНТЕЗА И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ
СОЕДИНЕНИЯ**(57) **Формула изобретения**

1. Производное кетобензофурана следующей формулы (I):



где G1 представляет собой (i) линейный или разветвленный алкил, (ii) галогеналкил, (iii) циклоалкил, (iv) арил, (v) алкен или (vi) алкин;

G3 представляет собой (i) -NHSO₂Rc или (ii) -NHRc, где Rc означает (a) линейный или разветвленный алкил, (b) циклоалкил или (c) арил;

G5 представляет собой атом галогена или -ORb, где Rb означает атом водорода, алкил, галогеналкил, арил, арилалкил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил или -алкиленаминоалкил;

Ra представляет собой заместитель, выбранный из атома водорода, атомов галогенов, алкилов, галогеналкилов, алкоксигрупп и алкоксиалкилов;

на означает индекс, равный 0, 1, 2, 3 или 4;

причем указанное производное кетобензофурана находится в виде (i) кислоты, (ii) основания, (iii) аддитивной соли кислоты или основания, (iv) гидрата или (v) сольвата, исключая 2-н-бутил-3-[4-(3-ди-н-бутиламинопропокси)бензоил]-5-метилсульфонамидобензофуран, его соли, сольваты и гидраты и:

- [(ди-н-бутиламино-2-этокси)-4-бензоил]-3-н-бутил-2-метилсульфонамидо-5-бензофуран;
- н-бутилсульфонамидо-5-[(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-н-бутил-2-бензофуран;
- фенил-2-[(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-метилсульфонамидо-5-бензофуран;
- толуолсульфонат [(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-изопропил-2-метилсульфонамидо-5-бензофурана;
- гидрохлорид [(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-2-метил-3-метилсульфонамидо-5-бензофурана;
- [(ди-н-бутиламино-5-пентокси)-4-бензоил]-3-н-бутил-2-метилсульфонамидо-5-бензофуран;
- диоксалат [(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-этил-2-метилсульфонамидо-5-бензофурана;
- [(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-н-пропил-2-метилсульфонамидо-5-бензофуран;
- [(диэтиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-н-бутил-2-метилсульфонамидо-5-бензофуран;
- оксалат н-бутил-2-(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-ди-трет-бутил-3,5-бензоил]-3-метилсульфонамидо-5-бензофурана;
- гемиоксалат н-бутил-2-[(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-диметил-3,5-бензоил]-3-метилсульфонамидо-5-бензофурана;
- кислый фумарат [(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-н-бутил-2-толилсульфонамидо-5-бензофурана.

2. Производное по п.1, отличающееся тем, что:

G1 представляет собой C1-C8-алкил; и/или

G3 представляет собой группу -NHSO₂Rc, выбранную из -NHSO₂-алкилов и -NHSO₂-ариллов; и/или

Rc представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил или трет-бутил; и/или

G5 представляет собой -ORb, где Rb выбран из -алкиленаминоалкилов; и/или

Ra представляет собой заместитель, выбранный из атома водорода, атомов галогенов и алкилов; и/или

на означает индекс, равный 1 или 4;

исключая 2-н-бутил-3-[4-(3-ди-н-бутиламинопропокси)бензоил]-5-метилсульфонамидобензофуран, его соли, сольваты и гидраты и:

- [(ди-н-бутиламино-2-этокси)-4-бензоил]-3-н-бутил-2-метилсульфонамидо-5-бензофуран;
- н-бутилсульфонамидо-5-[(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-н-бутил-2-бензофуран;
- фенил-2-[(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-метилсульфонамидо-5-бензофуран;
- толуолсульфонат [(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-изопропил-2-

метилсульфонамидо-5-бензофурана;

- гидрохлорид [(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-2-метил-3-метилсульфонамидо-5-бензофурана;
- [(ди-н-бутиламино-5-пентокси)-4-бензоил]-3-н-бутил-2-метилсульфонамидо-5-бензофуран;
- диоксалат [(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-этил-2-метилсульфонамидо-5-бензофурана;
- [(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-н-пропил-2-метилсульфонамидо-5-бензофуран;
- [(диэтиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-н-бутил-2-метилсульфонамидо-5-бензофуран;
- оксалат н-бутил-2-(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-ди-трет-бутил-3,5-бензоил]-3-метилсульфонамидо-5-бензофурана;
- гемиоксалат н-бутил-2-[(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-диметил-3,5-бензоил]-3-метилсульфонамидо-5-бензофурана;
- кислый фумарат [(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-н-бутил-2-толилсульфонамидо-5-бензофурана.

3. Производное соединение по любому из пп.1 и 2, отличающееся тем, что:

G1 представляет собой н-бутил; и/или

G3 представляет собой -NHSO₂CH₃; и/или

G5 представляет собой -ORb, где Rb означает 3-(ди-н-бутиламино)пропил; и/или

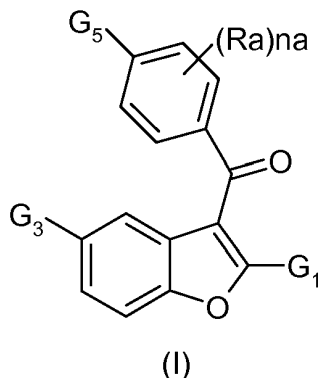
Ra представляет собой заместитель, выбранный из атома водорода, а па означает индекс, равный 4;

исключая 2-н-бутил-3-[4-(3-ди-н-бутиламинопропокси)бензоил]-5-метилсульфонамидобензофуран, его соли, сольваты и гидраты и:

- [(ди-н-бутиламино-2-этокси)-4-бензоил]-3-н-бутил-2-метилсульфонамидо-5-бензофуран;
- н-бутилсульфонамидо-5-[(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-н-бутил-2-бензофуран;
- фенил-2-[(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-метилсульфонамидо-5-бензофуран;
- толуолсульфонат [(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-изопропил-2-метилсульфонамидо-5-бензофурана;
- гидрохлорид [(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-2-метил-3-метилсульфонамидо-5-бензофурана;
- [(ди-н-бутиламино-5-пентокси)-4-бензоил]-3-н-бутил-2-метилсульфонамидо-5-бензофуран;
- диоксалат [(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-этил-2-метилсульфонамидо-5-бензофурана;
- [(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-н-пропил-2-метилсульфонамидо-5-бензофуран;
- [(диэтиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-н-бутил-2-метилсульфонамидо-5-бензофуран;
- оксалат н-бутил-2-(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-ди-трет-бутил-3,5-бензоил]-3-метилсульфонамидо-5-бензофурана;
- гемиоксалат н-бутил-2-[(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-диметил-3,5-бензоил]-3-метилсульфонамидо-5-бензофурана;
- кислый фумарат [(ди-н-бутиламино-3-пропокси)-4-бензоил]-3-н-бутил-2-толилсульфонамидо-5-бензофурана.

4. Способ синтеза производного кетобензофурана в виде (i) кислоты, (ii) основания,

(iii) аддитивной соли кислоты или основания, (iv) гидрата или (v) сольвата, причем указанное производное кетобензофурана соответствует следующей формуле (I):



где:

G1 представляет собой (i) линейный или разветвленный алкил, (ii) галогеналкил, (iii) циклоалкил, (iv) арил, (v) алкен или (vi) алкин;

G3 представляет собой (i) $\text{-NHSO}_2\text{Rc}$ или (ii) -NHRc , где Rc означает (a) линейный или разветвленный алкил, (b) циклоалкил или (c) арил;

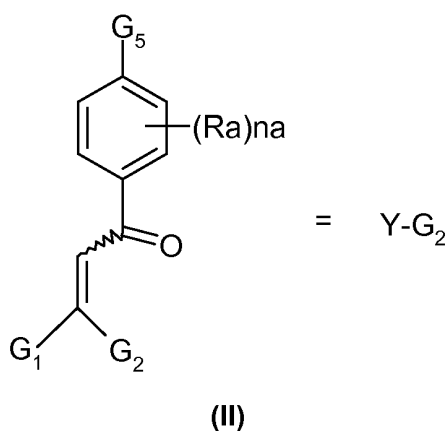
G5 представляет собой атом галогена или -ORb , где Rb означает атом водорода, алкил, галогеналкил, арил, арилалкил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил или -алкиленаминоалкил;

Ra представляет собой заместитель, выбранный из атома водорода, атомов галогенов, алкилов, галогеналкилов, алкоксигрупп и алкоксиалкилов;

na означает индекс, равный 0, 1, 2, 3 или 4;

причем указанный способ включает реакцию Неницеску между:

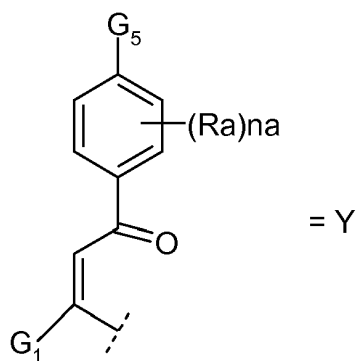
> промежуточным енамином Y-G2 следующей формулы (II):



где G1, G5, заместитель Ra и индекс na имеют определенные выше значения, а группа G2 представляет собой группу, выбранную из:

- групп $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_{nb}\text{-NHY}$, причем указанный енамин (II) соответствует формуле $\text{Y-NH-(CH}_2\text{)}_{nb}\text{-NHY}$;

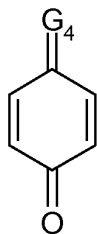
где nb означает целое число от 1 до 10, а Y соответствует приведенной ниже формуле:



где G1, G5, заместитель Ra и индекс na имеют определенные выше значения; и
- групп -NRdRe, причем указанный енаминон (II) соответствует формуле Y-NRdRe;
где Rd и Re являются одинаковыми или разными и выбраны независимо друг от друга из атома водорода, алкилов и арилов, причем указанные арилы и алкилы необязательно являются замещенными, или Rd и Re вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклоалкил;

и

> промежуточным п-хиноном формулы (III):



(III)

где группа G4 выбрана из (i) =NSO₂-алкилов, (ii) =NSO₂-ариллов и (iii) групп =NRc, где Rc выбран из атома водорода, алкилов, арилов и галогеналкилов.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что:

G1 представляет собой линейный или разветвленный C1-C8-алкил; или

G1 представляет собой линейный или разветвленный C1-C4-алкил; или

G1 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил или трет-бутил; или

G1 представляет собой н-бутил;

и/или

G3 представляет собой (i) -NHSO₂Rc или (ii) -NHRc, где Rc означает линейный или разветвленный C1-C8-алкил; или

G3 представляет собой (i) -NHSO₂Rc или (ii) -NHRc, где Rc означает линейный или разветвленный C1-C4-алкил; или

G3 представляет собой (i) -NHSO₂Rc или (ii) -NHRc, где Rc означает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил или трет-бутил; или

G3 представляет собой -NHSO₂CH₃; или

G3 представляет собой -NHSO₂-арил;

и/или

G5 представляет собой -ORb, где Rb выбран из -алкиленаминоалкилов; или

G5 представляет собой -ORb, где Rb означает 3-(ди-н-бутиламино)пропил;

и/или

Ra представляет собой заместитель, выбранный из атома водорода, атомов галогенов и алкилов; или

Ra представляет собой атом водорода;

и/или

na означает индекс, равный 1, 2, 3 или 4; или

па означает индекс, равный 1 или 4.

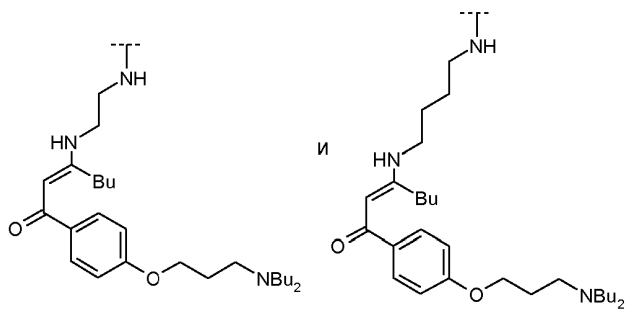
6. Способ по п.4, отличающийся тем, что группа G2 в указанном промежуточном енаминоне Y-G2 представляет собой группу, выбранную из групп $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_{nb}\text{-NHY}$,

где:

nb означает целое число от 1 до 5; или

nb равно 2 или 4.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что группа G2 выбрана из:



8. Способ по п.4, отличающийся тем, что группа G2 в указанном промежуточном енаминоне Y-G2 представляет собой группу, выбранную из групп -NRdRe , где:

(i) Rd означает атом водорода, а Re означает арил, замещенный алкоксиалкилом или алкилом, или Re означает трет-бутил или $\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$;

или (ii) Rd и Re вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклоалкил.

9. Способ по п.4, отличающийся тем, что группа G4 в указанном промежуточном соединении формулы (III) представляет собой =NSO_2 -алкил или $\text{=NSO}_2\text{CH}_3$.

10. Способ по п.4, отличающийся тем, что производное кетобензофурана формулы (I) представляет собой дронедазон или его хлористоводородную соль.

11. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанную реакцию, называемую реакцией Неницеску, между промежуточным п-хиноном (III) и промежуточным енамином (II) осуществляют в ледяной уксусной кислоте и/или при комнатной температуре, и/или по меньшей мере с 0,5 моль енамина (II) и по меньшей мере с 1 моль п-хинона (III).

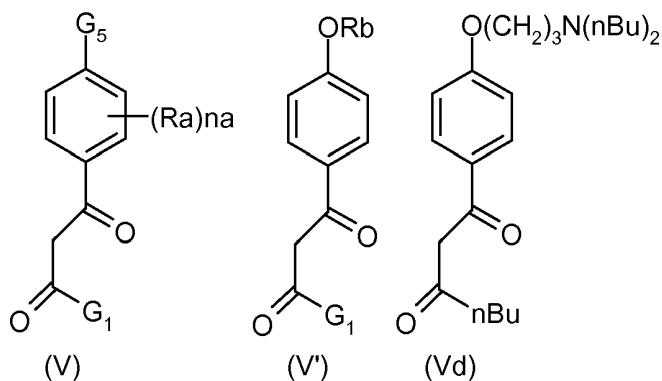
12. Способ по п.4, отличающийся тем, что в конце способа осуществляют стадию перекристаллизации полученного кетобензофурана (I):

- из водной смеси изопропанол/HCl, что приводит к получению кетобензофурана (I) в виде хлористоводородной соли; или

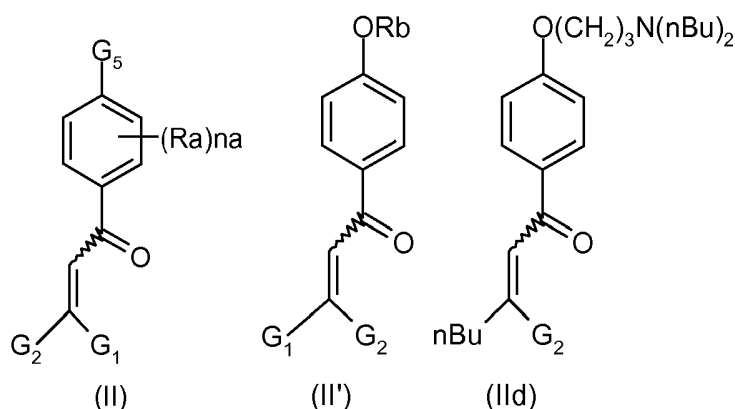
- из диэтилового эфира или смеси DIPE/н-гептан, или смеси MTBE/н-гептан, что приводит к получению кетобензофурана (I) в виде чистого основания.

13. Способ по п.4, отличающийся тем, что:

- первая стадия заключается в образовании комплекса кетоенола (IV), (IV') или (IVd) при взаимодействии дикетона (V), (V') или (Vd), где G5, Ra, na, G1 и Rb имеют значения, определенные в п.4 или 5:



с кислотой Льюиса, причем последнюю при необходимости вводят в реакционную смесь в форме, предварительно преобразованной в комплекс с растворителем, и затем в образовании енаминона (II), (II') или (IId) соответственно:



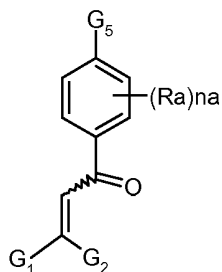
где G2, G1, Ra, Rb, na и G5 имеют значения, определенные в любом из пп.4-8, путем нуклеофильного 1,4-присоединения соответственно к комплексу кетоенола (IV), (IV') или (IVd) нуклеофильного амина G2-H с последующим отщеплением; или

- вторая стадия заключается в том, что при необходимости дикетон (V), (V') или (Vd) в присутствии подходящей кислоты предварительно преобразуют в соответствующий кетоенол и по реакции нуклеофильного 1,4-присоединения нуклеофильный амин G2-H подвергают взаимодействию с дикетоном (V), (V') или (Vd), или при необходимости с соответствующим кетоенолом, при удалении образующейся воды.

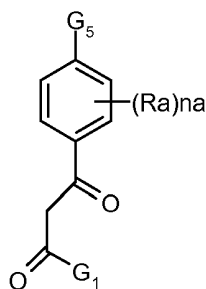
14. Способ по п.13, отличающийся тем, что кислота Льюиса выбрана из BF_3 , необязательно в виде комплекса $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, и изопропоксититана, а указанная подходящая кислота для образования соответствующего кетоенола выбрана из пара-толуолсульфоновой, камфорсульфоновой, серной и хлористоводородной кислоты.

15. Промежуточные соединения, используемые в синтезе, выбранные из енаминонов формулы (II), где G1, G2, Ra и na имеют значения, определенные в п.4 или 5, а G5 представляет собой атом галогена или -ORb, где Rb означает атом водорода, галогеналкил, арил, арилалкил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил или -алкиленаминоалкил;

и дикетонов формулы (V), где G1, G5, Ra и na имеют значения, определенные в п.4 или 5, а G5 представляет собой атом галогена или -ORb, где Rb означает галогеналкил, арил, арилалкил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил или -алкиленаминоалкил:



(II)



(V)

16. Енаминон формулы (II) по п.15, где:

G1 представляет собой алкил; или

G1 представляет собой -C4-алкил; или

G1 представляет собой н-бутил;

и/или

G5 представляет собой -ORb, где Rb выбран из арилов, арилалкилов, алкиленаминоалкилов и гетероариллов; или

G5 представляет собой -ORb, где Rb означает фенил или -C₆H₄-алкил.

17. Енаминон формулы (II) по п.15, выбранный из соединений формулы Y-NH-(CH₂)_{nb}-NHY, где:

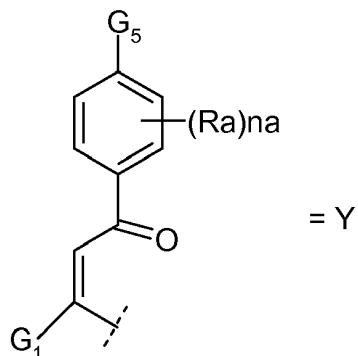
nb означает целое число от 1 до 10; или

nb означает целое число от 1 до 5; или

nb означает 2, 3 или 4;

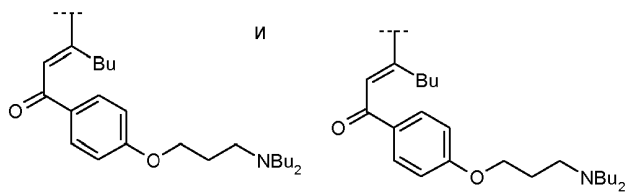
и

Y соответствует приведенной ниже формуле:

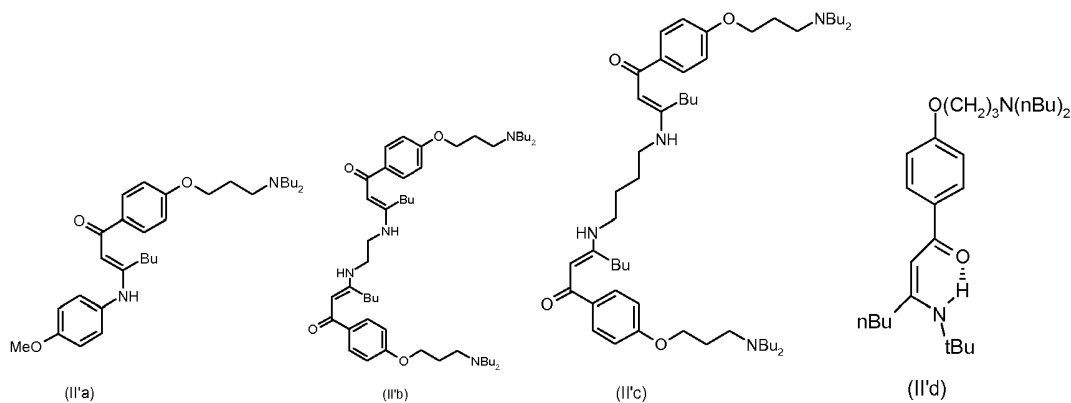


где G1, G5, заместитель Ra и индекс na имеют значения, определенные в п.4 или 5; или

Y выбран из:



18. Енаминон формулы (II) по п.15, выбранный из соединений следующих формул (II'a), (II'b), (II'c) и (II'd):



19. Дикетон формулы (V) по п.15, где:

G1 представляет собой алкил; или

G1 представляет собой -C4-алкил; или

G1 представляет собой н-бутил;

и/или

G5 представляет собой атом галогена или -ORb, где Rb означает арилалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил или -алкиленаминоалкил, за исключением группы -CH₂C₆H₅; или

G5 представляет собой -ORb, где Rb выбран из -алкиленаминоалкилов; или

G5 представляет собой -O-(CH₂)₃-N(C₄H₉)₂.

20. Дикетон формулы (V) по п.15, отличающийся тем, что он представляет собой соединение (Va) следующей формулы:

