



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005132162/04, 06.03.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.03.2004(30) Конвенционный приоритет:
18.03.2003 DE 10311763.6

(43) Дата публикации заявки: 10.02.2006

(45) Опубликовано: 10.08.2008 Бюл. № 22

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 5700822 A, 23.12.1997. SUTAPA
GHOSH et al. Three leflunomide metabolite
analogues, Acta Crystallographica Section C
Crystal Structure Communications, 2000, C56,
1254-1257. SU 1771472 A3, 23.10.1992. US
5519042 A, 21.05.1996.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
18.10.2005(86) Заявка РСТ:
EP 2004/002311 (06.03.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/083165 (30.09.2004)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

ХАХТЕЛЬ Йохен (DE),
НАЙЗЕС Бернд (DE),
ШВАБ Вильфрид (DE),
УТЦ Роланд (DE),
ЦАН Мартин (DE)

(73) Патентообладатель(и):

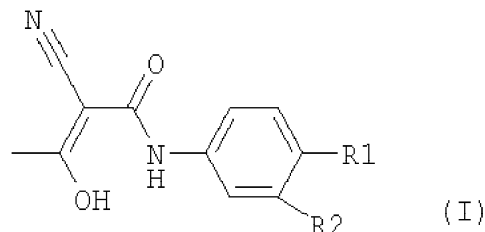
САНОФИ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ (DE)

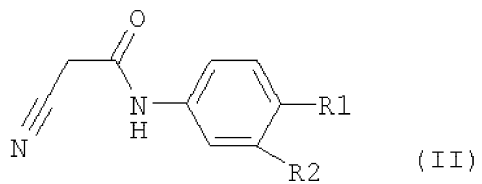
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-ЦИАН-3-ГИДРОКСИ-N-(ФЕНИЛ) БУТ-2-ЕНАМИДОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения соединения формулы I, причем R1 обозначает -CF₃, R2 обозначает атом водорода, которое заключается в том, что соединение формулы II, где R1 и R2 определены, как описано выше, вводят в, по меньшей мере, один растворитель и полученный раствор или суспензию охлаждают и затем добавляют водный раствор, по меньшей мере, одного основания, выбранного из группы, состоящей из гидроксидов щелочных металлов, таких как гидроксид натрия или гидроксид калия, гидроксид натрия в твердой форме или в форме щелочи, амидов, таких как амид натрия, алкоголятов, таких как этилат натрия

или трет.-бутилат калия, металлоорганических соединений, таких как н-бутиллитий или смеси оснований, в присутствии уксусного ангидрида и затем выделяют образовавшееся соединение формулы I. Способ позволяет сократить время реакции и увеличить выход получаемого продукта. 5 з.п. ф-лы, 2 табл.





R U 2 3 3 0 8 3 8 C 2

R U 2 3 3 0 8 3 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 255/42 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2005132162/04, 06.03.2004

(24) Effective date for property rights: 06.03.2004

(30) Priority:
18.03.2003 DE 10311763.6

(43) Application published: 10.02.2006

(45) Date of publication: 10.08.2008 Bull. 22

(85) Commencement of national phase: 18.10.2005

(86) PCT application:
EP 2004/002311 (06.03.2004)(87) PCT publication:
WO 2004/083165 (30.09.2004)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517

(72) Inventor(s):

KhAKhTEL' Jokhen (DE),
NAJZES Bernd (DE),
ShVAB Vil'frid (DE),
UTTs Roland (DE),
TsAN Martin (DE)

(73) Proprietor(s):

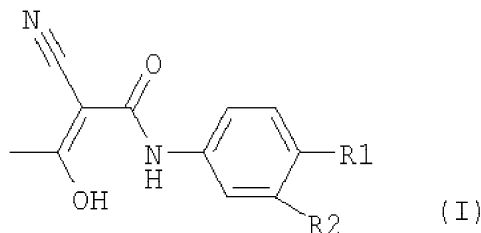
SANOFI-AVENTIS DOJChLAND GMBKh (DE)

(54) METHOD OF OBTAINING 2-CYAN-3-HYDROXY-N-(PHENYL)BUTH-2-ENAMIDES

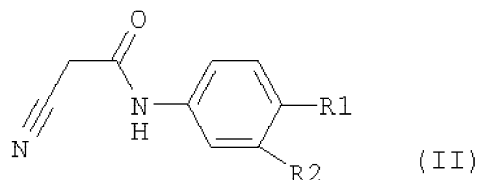
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention concerns obtaining a compound of the formula I



where R1 is -CF₃, and R2 is a hydrogen atom. The method involves introduction of a compound of the formula



where R1 and R2 are the same as above, into at least one solvent, and obtained solution or suspension is cooled down and mixed with water solution of at least one base from the group of alkali metal hydroxides, such as sodium or potassium hydroxide in solid or alkali form, amides such as sodium amide, alcoholates such as sodium ethylate or potassium tert-butylate, metalorganic compounds such as n-butyllium, or a mixture of bases, in the presence of acetic anhydride, followed by extraction of the obtained compound of the formula I.

EFFECT: reduction of reaction length and increase in output.

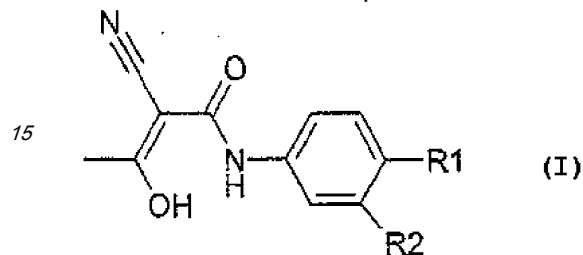
6 cl, 2 tbl, 16 ex

Изобретение касается способа получения 2-циан-3-гидрокси-N-(фенил)бут-2-енамида, в особенности получения 2-циан-3-гидрокси-N-[(4-трифторметил)(фенил)]бут-2-енамида из 2-циан-N-(4-трифторметилфенил)ацетамида.

Соединение 2-циан-3-гидрокси-N-[(4-трифторметил)(фенил)]бут-2-енамид является известным (патент США 5679709). Способ получения 2-циан-3-гидрокси-N-[(4-трифторметил)(фенил)]бут-2-енамида описан, например, в патенте США 5519042 или патенте США 5700822. Недостатками известных способов являются малый выход продукта и низкая чистота.

Было установлено, что 2-циан-3-гидрокси-N-[фенил]бут-2-енамиды могут быть получены из 2-циан-N-(фенил)ацетамида в присутствии уксусного ангидрида и гидроксида натрия.

В связи с этим изобретение касается способа получения соединения формулы I

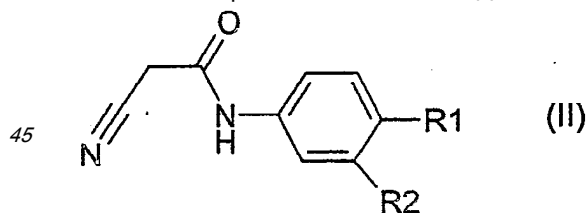


20 причем
R1 обозначает

- 25 a) -CF₃,
b) -O-CF₃,
c) -S-CF₃,
d) -OH,
e) -NO₂,
f) галоген,
g) бензил,
h) фенил,
i) -O-фенил,
30 k) -CN,
l) -O-фенил, одно- или многократно замещенный

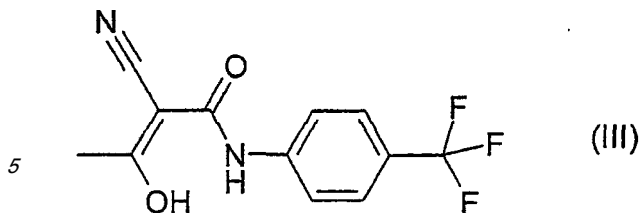
- 1) -(C₁-C₄)-алкилом,
2) галогеном,
3) -O-CF₃ или
35 4) -O-CH₃, и

R2 обозначает
a) -(C₁-C₄)-алкил,
b) галоген или
40 c) атом водорода,
отличающегося тем, что соединение формулы II,

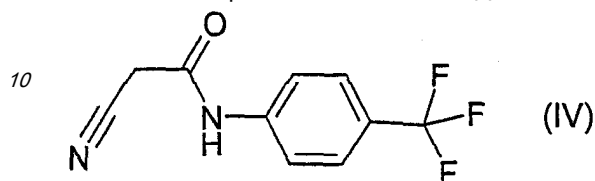


где R1 и R2 определены, как описано выше,
подвергают превращению в присутствии, по меньшей мере, одного основания, уксусного ангидрида и, по меньшей мере, одного растворителя и затем выделяют образовавшееся соединение формулы I.

Далее изобретение касается способа получения соединения формулы III



отличающегося тем, что соединение формулы IV



15 подвергают превращению в присутствии воды, гидроксида натрия, уксусного ангидрида и дополнительного растворителя и затем выделяют образовавшееся соединение формулы III.

При получении соединения формулы I исходят из того, что сначала соединение формулы II или (2-циан-N-(4-трифторметилфенил)ацетамид) вводят в растворитель и полученный раствор или суспензию охлаждают. Затем добавляют водный раствор гидроксида натрия и уксусный ангидрид и полученную реакционную смесь при охлаждении перемешивают или встряхивают.

20 Через соответствующее время реакции соединение формулы I осаждают кислотой. Выделение соединения формулы I происходит, например, путем кристаллизации или экстракцией, например, этилацетатом или толуолом. Кристаллизации способствует 25 охлаждение суспензии или последующее выпаривание растворителя.

Под термином «растворитель» имеют в виду, например, воду, органические растворители, например кетонные растворители, такие как ацетон, метилэтилкетон или метилизобутилкетон; галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан; спирты, такие как этанол, изопропанол или н-бутанол; простые эфиры, такие как диизопропиловый 30 эфир, диэтоксиметан или диметиловый эфир диэтиленгликоля; углеводороды, такие как толуол; сложные эфиры, такие как этилацетат; апротонные растворители, такие как диметилформамид, диметилацетамид, диметилсульфоксид или N-метилпирролидинон, или смеси названных растворителей, или имеют в виду катализаторы межфазного переноса, такие как четвертичные аммониевые или фосфониевые соли, например 35 диметилдитетрадециламмоний бромид, бензил-триэтил-аммоний хлорид, Alliquat® 336 (3-метил-триоктиламмоний хлорид), тетрабутиламмоний гидросульфат, или тетрабутилфосфоний хлорид; краун-эфиры или криптанды, такие как 18-краун-6 или криптанд 222 [=4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло-(8.8.8)гексакозан]; или могут использовать полиэтиленгликоль, что особенно имеет преимущество для плохо 40 смешивающихся с водой растворителей, таких как толуол.

Под термином «основание» понимают гидроксиды щелочных металлов, например гидроксид натрия или гидроксид калия, гидроксид натрия в твердой форме или в форме щелочей различных концентраций, гидриды щелочных металлов и гидриды 45 щелочноземельных металлов, например гидрид натрия, гидрид кальция; амиды, например амид натрия; алкоголяты, например этилат натрия, трет.-бутилат калия, металлорганические соединения, например н-бутиллитий; или амины, например диэтилизопропиламин, или смеси названных неорганических оснований. Вода, присутствующая в щелочи, затем принимается в расчет при приготовлении реакционной 50 смеси.

Под термином «галоген» понимают фтор, хлор, бром и йод.

Под термином «-(C₁-C₄)-алкил» понимают углеводородные остатки, такие как метил, этил, пропил, н-бутил или изобутил.

Пригодными кислотами являются, например, соляная кислота, серная кислота, азотная

кислота или фосфорная кислота или смеси кислот.

Для реакции согласно изобретению предпочтительно используют на 100 моль соединения формулы II или IV 150 моль - 300 моль уксусного ангидрида и 100-550 моль гидроксида натрия.

5 Используемое количество растворителя в общем составляет от 3 кг до 11 кг на кг соединения формулы II или IV, предпочтительно от 4 кг до 6 кг.

Время реакции, в общем, составляет от нескольких минут до 24 часов, предпочтительно 1-3 часа в зависимости от состава смеси и выбранной области температур.

10 Температура реакции имеет значение от -5°C до 50°C, предпочтительно от 0°C до 30°C, в особенности 10°C.

Остаточное содержание исходного вещества соединения формулы II или 2-циан-N-(4-трифторметилфенил)ацетамида в выделенном 2-циан-3-гидрокси-N-[(4-трифторметил)фенил]бут-2-енамиде могло быть сокращено до значения ниже 0,5%.

15 Исходное вещество для реакции согласно изобретению получают по известному из литературы способу, например, описанному в патенте DE 1900947.

Продукт способа является биологически активным и пригоден, например, для лечения ревматоидного артрита или рассеянного склероза.

20 В способе согласно изобретению преимуществами являются: очень сокращенное время реакции, отсутствие дополнительных стадий очистки, высокие выходы и высокая чистота получаемого продукта. Преимуществом способа согласно изобретению является по существу полное превращение до соединения формулы I или 2-циан-3-гидрокси-N-[(4-трифторметил)фенил]бут-2-енамида и общее содержание побочных продуктов менее 1%.

Пример 1

25 Получение 2-циан-3-гидрокси-N-[(4-трифторметил)фенил]бут-2-енамида
В тefлоновый реактор с баней (фриттой) (Fritte) помещают 2,5 г 2-циан-N-(4-трифторметилфенил)ацетамида и 0,127 г диметилдитетрадециламмоний бромида. Реактор заполняют аргоном и добавляют 15 мл диэтоксиметана. Осуществляют встряхивание, и охлаждают до 15°C. Добавляют вручную 1,73 мл водного 50%-ного раствора NaOH и в течение 5-20 мин прибавляют в совокупности 2,12 мл уксусного ангидрида. Вслед за этим
30 происходит многократный контроль реакционной смеси посредством ВЭЖХ. Суспензию после добавления уксусного ангидрида встряхивают еще 8,5 часов (час).

После этого реактор охлаждают до 5°C. В течение 10 минут добавляют по 3,20 мл воды и 2,90 мл HCl, 37%-ной, причем температуру реакции поддерживают при 5°C. При этой
35 температуре встряхивают 1 час. Вслед за этим в каждый реактор добавляют 13,0 мл воды, нагревают до 10°C и встряхивают 1 час. Белую суспензию поддавливают аргоном. Отделившееся твердое вещество три раза промывают водой (по 15 мл), сушат при 45°C и 150 мбар до постоянного веса, выгружают и анализируют с помощью ВЭЖХ.

Методика ВЭЖХ для 2-циан-3-гидрокси-N-[(4-трифторметил)фенил]бут-2-енамида

40 Методика испытания:	жидкостная хроматография (Ph.Eur.)
Прибор:	жидкостной хроматограф: Waters Alliance Separations Module 2690
Колонка:	Материал: высокосорбная сталь
	Длина: 100 мм
	Внутренний диаметр: 4,6 мм
45 Стационарная фаза:	Waters Symmetry-C18
	Размер зерен 3,5 мкм
Подвижная фаза:	Ацетонитрил: 350 мл
	Вода: 650 мл
	Триэтиламин: 5 мл
	доводят до pH 6,0 с помощью H ₃ PO ₄ (85%)
50 Объем впрыскивания:	10 мкл
Температура дозатора:	12°C
Температура колонки:	20°C
Скорость потока:	0,8 мл/мин
Время пробега	45 мин
Индикация:	УФ/виз. (UV/Vis), 210 нм

Стандартный раствор:	14,0 мг эталонного стандарта в 2 мл ацетонитрила обрабатывают ультразвуком и дополняют до 20 мл	
Испытуемый раствор:	12,5 мг вещества растворяют ацетонитрилом R до объема 25 мл	
Время удерживания (мин):	абсолютное	относительное
2-циан-3-гидрокси-N-[(4-трифторметил)-(фенил)]бут-2-енамид:	6,4±10%	1,0
2-циан-N-(4-трифторметил)-(фенил)ацетамид:	12,8±10%	2,0±10%
4-трифторметиланилин:	14,1±10%	2,2±10%
Расчет:	$\frac{FN \times 100}{\sum F} = \% \text{ побочных продуктов}$	

FN = площадь пика соответствующего побочного продукта в хроматограмме испытуемого раствора
 $\sum F$ = сумма всех площадей пиков в хроматограмме испытуемого раствора за исключением пика впрыскивания.

Примеры 2-7

Опыты, проведенные аналогично примеру 1, приведены в таблице 1.

Таблица 1 Различные смеси растворителей					
При-мер	КМП ¹	Растворитель	Объем, мл	Мольный эквив. КМП	Выход, % от теории
2	Диметилдитетрадецил-аммоний бромид	Толуол	30	0,1	48,3
3	Диметилдитетрадецил-аммоний бромид	Толуол	30	0,05	53,6
4	Диметилдитетрадецил-аммоний бромид	Диэтоксиметан	25	0,1	65,4
5	Бензилтриэтил-аммоний хлорид	Диэтоксиметан	30	0,05	73,7
6	Диметилдитетрадецил-аммоний бромид	Диэтоксиметан	30	0,05	79,4
7	Бензилтриэтиламмоний хлорид	Диэтоксиметан	15	0,1	77,8

¹ КМП означает катализатор межфазного переноса

Пример 8

В тефлоновый реактор с баней помещают 2,5 г 2-циан-N-(4-трифторметилфенил)ацетамида и 15 мл ацетона. Осуществляют встряхивание и охлаждают до 15°C. Добавляют вручную 1,73 мл водного 50%-ного раствора NaOH и в течение 5-20 мин прибавляют 2,12 мл уксусного ангидрида, при этом осуществляют многократный отбор проб и контроль посредством ВЭЖХ. Суспензию после добавления уксусного ангидрида встряхивают еще 8,5 часов и охлаждают до 5°C. В течение 10 минут добавляют по 3,20 мл воды и 2,90 мл HCl, 37%-ной, причем температуру реакции поддерживают при 5°C. При этой температуре встряхивают 1 час. Вслед за этим добавляют 13,0 мл воды, нагревают до 10°C и встряхивают 1 час. Белую суспензию поддавливают аргоном. Отделившееся твердое вещество три раза промывают водой (обессоленной) (Е) (по 15 мл), сушат при 45°C и 150 мбар до постоянного веса, выгружают и анализируют с помощью ВЭЖХ. Выход 2,76 г (92% от теории, чистота по ВЭЖХ 98,3).

Пример 9

В 200-мл четырехгорлую колбу помещают 9,1 г 2-циан-N-(4-трифторметилфенил)ацетамида и затем суспендируют при добавлении 49 мл метилизобутилкетона (слегка желтая тонкая суспензия), которую затем охлаждают до 10°C. При этой температуре добавляют непосредственно из мерного цилиндра 17,8 мл 33%-ного раствора NaOH. При этом температура повышается до 12°C и образуется трудно перемешиваемая суспензия кремового цвета. Ее сильно перемешивают в течение 10 мин. После этого в течение 1 часа и 20 мин прикапывают 9,7 мл уксусного ангидрида при температуре 7-12°C. При этом вязкая суспензия переходит в слабо мутный оранжевый раствор, из которого через 50 мин прикапывания (прикапано около 7 мл) выкристаллизовывается твердое вещество, вследствие чего наблюдается спонтанный подъем температуры (максимум более 12°C). После отбора проб и анализа посредством ВЭЖХ при этом в реакционной смеси еще остается около 1,29% (по площади) исходного вещества 2-циан-N-(4-трифторметилфенил)ацетамида. Прикапывание не прерывают. В

конце прикапывания через 1 час и 20 мин по анализу ВЭЖХ достигают полного превращения (около 0,13% (по площади) 2-циан-N-(4-трифторметилфенил)ацетамида).

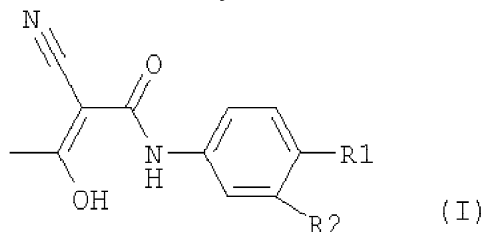
Далее перемешивают 50 мин и охлаждают при этом до 3-5°C. Затем при этой температуре в течение 10 минут прикапывают 11,5 мл воды, смесь имеет pH 7,1. Затем в течение 1 часа прикапывают 16 мл 37%-ной HCl, так что при остающейся постоянной температуре pH достигает 1,1. После дальнейшего перемешивания в течение 25 мин pH все еще остается 1,1 (кремовая, неомогенная перемешиваемая суспензия, уже после приблизительно 7 мл HCl). В течение последующих 20 мин прикапывают 47,5 мл воды, причем температура поднимается до 10°C. pH повышается до 1,7. Затем перемешивают еще 40 мин. После этого суспензию отсасывают, и осадок промывают 5 раз 30 мл воды, свободной от хлоридов. Получают твердое вещество кремового цвета, которое сушат при 40°C и пониженном давлении. Выход 9,8 г (91% от теории, чистота по ВЭЖХ 99,0).

Реакции, проведенные аналогично примерам 8 и 9, приведены в таблице 2.

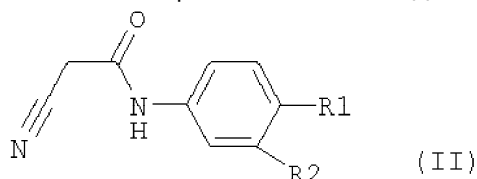
Таблица 2					
Пример	Растворитель	Эквивалент уксусного ангидрида	Эквивалент NaOH	Выход, % от теории	Продукт (чистота ВЭЖХ)
10	Н-бутанол	1,5	2,25	47	66,7
11	Изопропанол	1,5	2,25	63	69,3
12	Ацетон	1,5	2,25	92	98,3
13	Метилизобутил-кетон	1,5	2,25	74	93,8
14	Метилизобутил-кетон	1,5	2,26*	54	84,1
15	Метилизобутил-кетон	2,5	5,00**	91	99,0
16	N-метил-пирролидон	1,5	2,26	58	66,5
*-30%-ный NaOH **33%-ный NaOH					

Формула изобретения

1. Способ получения соединения формулы I



причем R1 обозначает -CF₃,
R2 обозначает атом водорода,
отличающийся тем, что соединение формулы II



где R1 и R2 определены, как описано выше,

вводят в, по меньшей мере, один растворитель и полученный раствор или суспензию охлаждают и затем добавляют водный раствор, по меньшей мере, одного основания, выбранного из группы, состоящей из гидроксидов щелочных металлов, таких как гидроксид натрия или гидроксид калия, гидроксид натрия в твердой форме или в форме щелочи, амидов, таких как амид натрия, алколюатов, таких как этилат натрия или трет.-бутилат калия, металлоорганических соединений, таких как н-бутиллитий или смеси оснований, в присутствии уксусного ангидрида и затем выделяют образовавшееся соединение формулы I.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве растворителя используют воду, кетонные растворители, такие как ацетон, метилэтилкетон, диэтоксиметан или

метилизобутилкетон;

галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан;

спирты, такие как этанол, изопропанол или н-бутанол;

простые эфиры, такие как диизопропиловый эфир, диэтоксиметан или диметиловый

5 эфир диэтиленгликоля;

углеводороды, такие как толуол;

сложные эфиры, такие как этилацетат;

апротонные растворители, такие как диметилформамид, диметилацетамид,

диметилсульфоксид или N-метилпирролидинон, или смеси названных растворителей,

10 или используют катализаторы межфазного переноса, такие как четвертичные аммониевые или фосфониевые соли, например диметилдитетрадециламмоний бромид, бензилтриэтиламмоний хлорид, 3-метилтриоктиламмоний хлорид, тетрабутиламмоний гидросульфат, или тетрабутилфосфоний хлорид; краун-эфиры или 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло-(8.8.8)гексакозан; или полиэтиленгликоль.

15 3. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединения формулы I осаждают кислотой, такой как соляная кислота, серная кислота, азотная кислота или фосфорная кислота, или смесями кислот.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что на 100 моль соединения формулы II используют 150-300 моль уксусного ангидрида и 100-550 моль гидроксида натрия.

20 5. Способ по п.1, отличающийся тем, что растворитель используют в количестве от 3 до 11 кг в расчете на 1 кг соединения формулы II, предпочтительно от 4 до 6 кг.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что температура реакции составляет от -5 до 50°C, предпочтительно от 0 до 30°C, в особенности 10°C.

25

30

35

40

45

50