РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2006 105 263** (13) **A**

(51) МПК
C07C 233/43 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: **2006105263/04, 15.09.2004**

(30) Конвенционный приоритет:
15.09.2003 US 60/503,106

(43) Дата публикации заявки: **10.11.2007 Бюл. № 31**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу:
17.04.2006

(86) Заявка PCT:
US 2004/030219 (15.09.2004)

(87) Публикация PCT:
WO 2005/028421 (31.03.2005)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, наб. Мойки, 58, офис 203, ООО "ПАТЕНТИКА", пат.пов. М.И.Ниловой

(71) Заявитель(и):
ВАЙЕТ (US)

(72) Автор(ы):
ДАЙГНЕАУЛТ Сильвайн (CA),
МИЧАЛАК Рональд Стенли (US),
БЕРНАТЧЕЗ Мишель (CA)

(54) СПОСОБ СИНТЕЗА 6-АМИНО-4-(3-ХЛОРО-4-ФТОРО-ФЕНИЛАМИНО)-7-ЭТОКСИХИНОЛИН-3-КАРБОНИТРИЛА

(57) Формула изобретения

1. Соединение, состоящее из сложного этилового эфира 3-(4-ацетамидо-3-этоксианилин)-2-цианакриловой кислоты.

2. Соединение, состоящее из 3-циано-7-этокси-4-гидрокси-6-М-ацетилхинолин.

3. Соединение, состоящее из 4-хлоро-3-циано-7-этокси-6-М-ацетилхинолин.

4. Соединение, состоящее из N-[4-(3-хлоро-4-фторофениламино)-3-циано-7-этоксихинолин-6-ил]-ацетамида.

5. Соединение, состоящее из 6-амино-4-(3-хлоро-4-фторофениламино)-7-этоксихинолин-3-карбонитрила.

6. Соединение, состоящее из 4-ацетамидо-3-этоксианилина.

7. Соединение, состоящее из 2-ацетамидо-5-нитрофенола.

8. Соединение, состоящее из 2-ацетамидо-3-этоксинитробензола.

9. Способ получения 6-амино-4-(3-хлоро-4-фторофениламино)-7-этоксихинолин-3-карбонитрила, включающий

(а) ацилирование 2-амино-5-нитрофенола ацилирующим агентом с получением 2-ацетамидо-5-нитрофенола,

(б) алкилирование 2-ацетамидо-5-нитрофенола с операции (а) алкилирующим агентом в присутствии основания с получением 4-ацетамид-3-этоксинитробензола,

(в) восстановление 4-ацетамид-3-этоксинитробензола с операции (б) с получением 4-ацетамидо-3-этоксианилина,

(г) конденсацию 4-ацетамидо-3-этоксианилина с операции (в) с (этоксиметилен)-цианоацетатом с получением сложного этилового эфира 3-(4-ацетамидо-3-этоксианилин)-2-

RU 2006105263 A

RU 2006105263 A

цианакриловой кислоты,

(д) циклизацию сложного этилового эфира 3-(4-ацетамидо-3-этоксианилин)-2-цианакриловой кислоты с операции (г) с получением 3-циано-7-этокси-4-гидрокси-6-N-ацетилхинолина,

е) восстановление 3-циано-7-этокси-4-гидрокси-6-М-ацетилхинолина с операции

(д) хлор-замещающим реагентом с получением 4-хлоро-3-циано-7-этокси-6-N-ацетилхинолина,

ж) гидролиз 4-хлоро-3-циано-7-этокси-6-N-ацетилхинолина с операции (е) с кислотой с получением 6-амино-4-(3-хлоро-4-фторо-фениламино)-7-этоксихинолин-3-карбонитрила или его соли.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что ацилирующий агент на операции (а) представляет собой уксусный ангидрид.

11. Способ по п.9 или 10, отличающийся тем, что алкилирующий агент на операции (б) представляет собой бромистый этил.

12. Способ по п.9, отличающийся тем, что растворитель на операции (д) представляет собой смесь простого бифенилового и дифенилового эфира при температуре примерно 230-258°С.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что температура составляет около 250°С.

14. Способ по пп.9, 10, или 12-13, отличающийся тем, что хлор-замещающий реагент на операции (е) представляет собой оксихлорид фосфора.

15. Способ по п.9, отличающийся тем, что включает также превращение 6-амино-4-(3-хлоро-4-фторо-фениламино)-7-этоксихинолин-3-карбонитрила в его фармацевтически допустимую соль.

16. Способ получения 3-циано-7-этокси-4-гидрокси-6-N-ацетилхинолина путем нагревания сложного этилового эфира 3-(4-ацетамидо-3-этоксианилин)-2-цианакриловой кислоты.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что включает превращение 3-циано-7-этокси-4-гидрокси-6-N-ацетилхинолина в 6-амино-4-(3-хлоро-4-фторо-фенил амино)-7-этокси-хинолин-3-карбонитрил или в его фармацевтически допустимую соль.

RU 2006105263 A

RU 2006105263 A