PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

293 015

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[7]:

C 07 D 487/04

//(C 07 D 487/04, C 07 D 231:00, C 07 D 239:00)

(21) Číslo přihlášky: **2002 - 3575**

(22) Přihlášeno: **25.10.2002**

(40) Zveřejněno: **14.01.2004**
(Věstník č. 1/2004)

(47) Uděleno: **21.11.2003**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14.01.2004**
(Věstník č. 1/2004)

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(73) Majitel patentu:
LÉČIVA, A.S., Praha, CZ;

(72) Původce vynálezu:
Rádl Stanislav Ing. CSc., Praha, CZ;

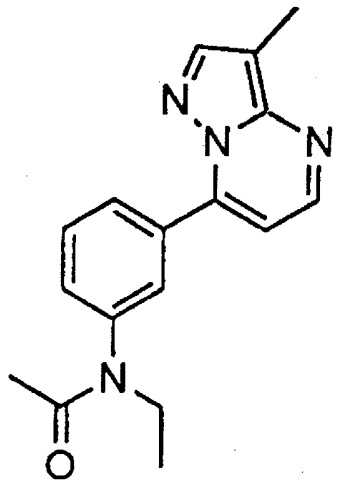
(74) Zástupce:
Jirotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

Způsob výroby N-ethyl-N-[3-(3-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-fenyl]-acetamidu (zaleplonu)

(57) Anotace:

N-[3-(3-Dimethylamino-akryloyl)-fenyl]-N-ethyl-acetamid se nechá reagovat s 5-amino-1H-pyrazol-4-karbonitrilem v prostředí obsahujícím roztok kyseliny chlorovodíkové nebo bromovodíkové v alkoholu C1-C5, nebo v alifatickém nebo cyklickém etheru C4-C6, nebo v alkoxyalkoholu C2 až C5, nebo v 5 až 6 členném aromatickém heterocyklickém rozpouštědle s obsahem 1 až 2 atomů kyslíku, popřípadě jejich směsi s vodou, za vzniku N-ethyl-N-[3-(3-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-fenyl]-acetamidu vzorce I.



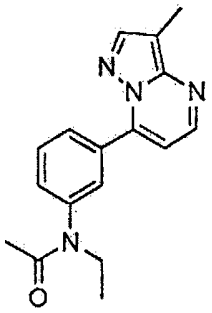
(I)

CZ 293015 B6

Způsob výroby *N*–ethyl–*N*–[3–(3–methyl–pyrazolo[1,5–*a*]pyrimidin–7–yl)–fenyl]–acetamidu (zaleplonu)

Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu výroby *N*–ethyl–*N*–[3–(3–methyl–pyrazolo[1,5–*a*]pyrimidin–7–yl)–fenyl]–acetamidu, zaleplonu, vzorce I

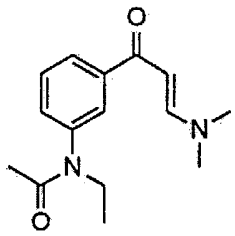


(I).

Uvedené léčivo je významným představitelem CNS chemotherapeutik, kde je používáno hlavně jako anxiolytikum, antiepileptikum, nebo sedativum/hypnotikum.

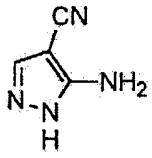
Dosavadní stav techniky

Zaleplon se vyrábí dle zveřejněných patentů US 4 626 538 a 5 714 607 reakcí *N*–[3–(3–dimethylamino–akryloyl)–fenyl]–*N*–ethyl–acetamidu vzorce II



(II),

s 5–amino–1*H*–pyrazol–4–karbonitrilem vzorce III



(III).

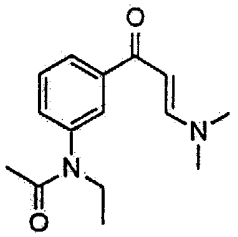
Reakce se prováděla v původním patentu US 4 626 538 v bezvodé kyselině octové. Později se zjistilo, že reakce probíhá rychleji a výsledný produkt je čistější, pokud se reakce provádí ve vodné kyselině octové. Tento postup je popsán v patentu US 5 714 607.

Tento vynález popisuje nový, zlepšený způsob výroby *N*–ethyl–*N*–[3–(3–methyl–pyrazolo[1,5–*a*]pyrimidin–7–yl)–fenyl]–acetamidu (zaleplonu).

Podstata vynálezu

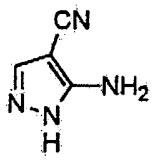
Předmětem vynálezu je nový, zlepšený způsob výroby *N*–ethyl–*N*–[3–(3–methyl–pyrazolo[1,5–*a*]pyrimidin–7–yl)–fenyl]–acetamidu (zaleplonu). Celý tento postup je založen na překvapivém zjištění, že reakci *N*–[3–(3–dimethylamino–akryloyl)–fenyl]–*N*–ethyl–acetamidu s 5–amino–1*H*–pyrazol–4–karbonitrilem lze s výhodou provést v celé řadě organických rozpouštědel popřípadě v jejich směsích s vodou za katalýzy anorganických kyselin.

Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že *N*–[3–(3–dimethylamino–akryloyl)fenyl]–*N*–ethyl–acetamid vzorce II



(II),

se nechá reagovat s 5–amino–1*H*–pyrazol–4–karbonitrilem vzorce III



(III),

v prostředí obsahujícím roztok kyseliny chlorovodíkové nebo bromovodíkové v alkoholu C1–C5, nebo v alifatickém nebo cyklickém etheru C4 až C6, nebo v alkoxyalkoholu C2 až C5, nebo v 5 až 6 členném aromatickém heterocyklickém rozpouštědle s obsahem 1 až 2 atomů kyslíku, popřípadě jejich směsi s vodou.

Ukázalo se, že podobně jako při použití vodné kyseliny octové nebo vodné kyseliny mravenčí dochází při použití uvedených rozpouštědel a uvedených kyselých katalyzátorů v podstatnému zkrácení reakční doby. Navíc byly v některých případech dosaženy lepší výtěžky a/nebo vyšší čistota surového produktu.

Při obvyklém provedení byly obě výchozí látky smíchány s vhodným rozpouštědlem za laboratorní teploty. Množství použitého rozpouštědla lze volit v širokém rozsahu tak, aby po úplném zreagování a ochlazení došlo k vyloučení krystalů produktu ve vysokých výtěžcích. Přitom tato směs byla buď homogenním roztokem, nebo suspenzí. K takto vzniklé směsi byl přidán vhodný kyselý katalyzátor a směs byla míchána při teplotě od 25 °C do teploty varu použitého rozpouštědla. Po zreagování byla směs ochlazena, po vyloučení krystalů byla pak ponechána několik hodin při teplotě 5 až 10 °C a pak byl surový produkt odsát. V některých případech byla reakční směs po ochlazení smíchána s vhodným korozpouštědlem a po ochlazení byl odsát produkt.

Jako vhodná se ukázala celá řada rozpouštědel. Zvláště výhodné se ukázalo použití methanolu, ethanolu, propanolu nebo 2–propanolu, kdy bylo dosahováno vysokých výtěžků vysoce čistého surového produktu. Ten po jediné krystalizaci z vhodného rozpouštědla poskytl produkt o vysoké HPLC čistotě, obvykle vyšší než 99,5 % (odečteno z ploch jednotlivých peaků). Reakce se ale neomezuje jen na prostředí hydroxylovaných rozpouštědel, lze ji provádět v řadě jiných rozpouš-

tědel, například v tetrahydrofuranu, dioxanu, dimethoxyethanu, atd., a to jak v těchto rozpouštědlech samotných, tak v jejich směsi s výše uvedenými hydroxylovanými rozpouštědly, nebo v jejich ve směsi s vodou. Výhodná je přítomnost 20 až 80 % vody.

Ke zdárnému průběhu rekce je třeba přítomnost kyselých katalyzátorů. Místo vodných kyselin lze použít roztoků kyseliny ve vhodných rozpouštědlech, například roztoku chlorovodíku nebo bromovodíku v různých rozpouštědlech, s výhodou v alkoholech C1–C5.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují přednostní alternativy výroby zaleplonu podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Směs sloučeniny II (2,6 g, 10 mmol) a nitrilu III (1,1 g, 10,2 mmol) v ethanolu (30 ml) byla za laboratorní teploty rozpuštěn a poté byl přidán nasycený roztok chlorovodíku v ethanolu (1 ml). Vzniklá směs byla 2 hodiny vařena pod zpětným chladičem, poté byla ochlazena na 5 až 10 °C a vypadlé krystaly byly odsáty, promyty vodou a sušeny na vzduchu. Bylo získáno 2,6 g surového produktu (85 %), t.t. 184 až 188 °C. Krystalizací bylo získáno 2,4 g (79 %) krystalů o t.t. 187 až 188 °C.

Příklad 2

Postupem popsaným v příkladu 1, kde byla reakční směs míchána 2 dny za laboratorní teploty, bylo získáno obdobné množství produktu o t.t. 182 až 186 °C. Krystalizací z methanolu bylo získáno 72 % krystalů o t.t. 185 až 187 °C.

Příklad 3

Směs sloučeniny II (2,6 g, 10 mmol) a nitrilu III (1,1 g, 10,2 mmol) v methanolu (30 ml) byla za laboratorní teploty rozpuštěna a poté byla přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (1 ml). Vzniklá směs byla 5 hodin vařena pod zpětným chladičem, poté byla přidána voda (50 ml) a směs byla ochlazena na 5 až 10 °C. Vypadlé krystalky byly odsáty, promyty vodou a sušeny na vzduchu. Bylo získáno 2,8 g surového produktu (92 %), t.t. 185 až 188 °C.

Příklad 4

Postupem popsaným v příkladu 1, kde bylo jako rozpouštědla místo ethanolu použito propanolu, bylo získáno 86 % produktu o t.t. 185 až 188 °C.

Příklad 5

Postupem popsaným v příkladu 1, kde bylo jako rozpouštědla místo ethanolu použito 2–propanolu, bylo získáno 91 % produktu t.t. 184 až 187 °C.

Příklad 6

Postupem popsaným v příkladu 1, kde bylo jako rozpouštědla místo ethanolu použito 2–methoxyethanolu, bylo získáno 76 % produktu o t.t. 184 až 187 °C.

Příklad 7

Postupem popsaným v příkladu 1, kde bylo jako rozpouštědla místo ethanolu použito 2–ethoxyethanolu, bylo získáno 79 % produktu o t.t. 184 až 187 °C.

Příklad 8

Postupem popsaným v příkladu 1, kde bylo jako rozpouštědla místo ethanolu použito 70% vodného ethanolu, bylo získáno 87 % produktu o t.t. 185 až 188 °C.

Příklad 9

Postupem popsaným v příkladu 1, kde bylo jako rozpouštědla místo ethanolu použito 50% vodného ethanolu, bylo získáno 69 % produktu o t.t. 184 až 187 °C.

Příklad 10

Postupem popsaným v příkladu 1, kde bylo jako rozpouštědlo místo ethanolu použito 30% vodného ethanolu, bylo získáno 72 % produktu o t.t. 184 až 188 °C.

Příklad 11

Směs sloučeniny II (0,26 g, 1 mmol) a nitrilu III (0,11 g, 1,0 mmol) v tetrahydrofuranu (3 ml) byla za laboratorní teploty rozpuštěna a poté byla přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,1 ml). Vzniklá směs byla 2 hodiny vařena pod zpětným chladičem, poté byla přidána voda (5 ml) a směs byla ochlazena na 5 až 10 °C. Vyloučené krystaly byly odsáty, promyty vodou a sušeny na vzduchu. Bylo získáno 0,25 g surového produktu (82 %), t.t. 184 až 187 °C.

Příklad 12

Postupem popsaným v příkladu 11, kde bylo jako rozpouštědla místo tetrahydrofuranu použito dioxanu, k reakční směsi byl po úplném zreagování přidán místo vody hexan, bylo získáno 86 % produktu o t.t. 183 až 187 °C.

Příklad 13

Postupem popsaným v příkladu 1, kde bylo jako katalyzátoru místo kyseliny chlorovodíkové použito kyseliny bromovodíkové, bylo získáno 81 % produktu o t.t. 184 až 188 °C.

Příklad 14

Postupem popsaným v příkladu 1, kde bylo jako katalyzátoru místo kyseliny chlorovodíkové použito 10% kyseliny sírové, bylo po důkladném promytí vodou a usušení získáno 82 % produktu o t.t. 184 až 187 °C.

Příklad 15

Postupem popsaným v příkladu 1, kde bylo jako katalyzátoru místo kyseliny chlorovodíkové použito 10% kyseliny orthofosforečné a reakční doba byla zvýšena na 8 hodin, bylo po důkladném promytí vodou a usušení získáno 65 % produktu o t.t. 182 až 186 °C.

Příklad 16

Postupem popsaným v příkladu I, kde bylo jako katalyzátoru místo kyseliny chlorovodíkové použito kyseliny chloristé, bylo po důkladném promytí vodou a usušení získáno 69 % produktu o t.t. 184 až 187 °C.

Příklad 17

Směs sloučeniny II (0,26 g, 1 mmol) a nitrilu III (0,11 g, 1,0 mmol) v ethanolu (3 ml) byla za laboratorní teploty rozpouštěna a poté byla přidána kyselina octová (1 ml). Vzniklá směs byla 3 hodiny vařena pod zpětným chladičem, poté byla ochlazena na 5 až 10 °C a vypadlé krystaly byly odsáty, promyty vodou a sušeny na vzduchu. Bylo získáno 0,26 g surového produktu (85 %), t.t. 184 až 187 °C.

Příklad 18

Směs sloučeniny II (0,26 g, 1 mmol) a nitrilu III (0,11 g, 1,0 mmol) v methanolu (3 ml) byla za laboratorní teploty rozpuštěna a poté byla přidána kyselina trifluoroctová (0,1 ml). Vzniklá směs byla 1 hodinu vařena pod zpětným chladičem, poté byla ochlazena na 5 až 10 °C a vypadlé krystaly byly odsáty, promyty vodou a sušeny na vzduchu. Bylo získáno 0,24 g surového produktu (79 %), t.t. 184 až 187 °C.

Příklad 19

Postupem popsaným v příkladu 1, kde bylo jako katalyzátoru místo kyseliny chlorovodíkové použito kyseliny methansulfonové, bylo po důkladném promytí vodou a usušením získáno 83 % produktu o t.t. 183 až 186 °C.

Příklad 20

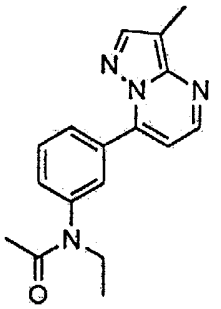
Postupem popsaným v příkladu 1, kde bylo jako katalyzátoru místo chlorovodíkové použito kyseliny benzensulfonové, bylo po důkladném promytí vodou a usušení získáno 66 % produktu o t.t. 183 až 186 °C.

Příklad 21

Postupem popsaným v příkladu 1, kde bylo jako katalyzátoru místo kyseliny chlorovodíkové použito kyseliny 4–toluensulfonové, bylo po důkladném promytí vodou a usušení získáno 59 % produktu o t.t. 184 až 187 °C.

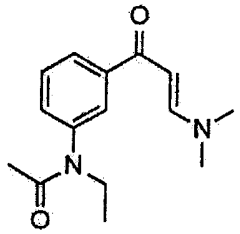
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby *N*–ethyl–*N*–[3–(3–methyl–pyrazolo[1,5–*a*]pyrimidin–7–yl)fenyl]acetamidu, zaleplonu, vzorce I



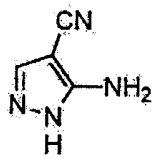
(I),

vyznačující se tím, že *N*–[3–(3–dimethylamino–akryloyl)–fenyl]–*N*–ethyl–acetamid vzorce II



(II),

se nechá reagovat s 5–amino–1*H*–pyrazol–4–karbonitrilem vzorce III



(III),

v prostředí obsahujícím roztok kyseliny chlorovodíkové nebo bromovodíkové v alkoholu C1 až C5, nebo v alifatickém nebo cyklickém etheru C4 až C6, nebo v alkoxyalkoholu C2 až C5, nebo v 5 až 6 členném aromatickém heterocyklickém rozpouštědle s obsahem 1 až 2 atomů kyslíku, popřípadě jejich směsi s vodou.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako rozpouštědlo použije ethanol.

3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako rozpouštědlo použije methanol.

4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako rozpouštědlo použije propanol.

5. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako rozpouštědlo použije 2–propanol.

6. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako rozpouštědlo použije 2–methoxyethanol.

7. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako rozpouštědlo použije 2–ethoxethanol.

8. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako rozpouštědlo použije tetrahydrofuran.

9. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako rozpouštědlo použije dioxan.

10. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že se jako rozpouštědlo použije směs rozpouštědla zmíněného v nárocích 1 až 9 s vodou, přičemž se s výhodou používá směsi obsahující 20 až 80 % vody.

Konec dokumentu