



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 401/04 (2020.05)

(21)(22) Заявка: 2020116370, 19.05.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.05.2020

Дата регистрации:
26.08.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.05.2020

(45) Опубликовано: 26.08.2020 Бюл. № 24

Адрес для переписки:
123298, Москва, ул. Маршала Бирюзова, 8-3-258, Поплевина Наталия Васильевна

(72) Автор(ы):

Хазанова Елена Сергеевна (RU),
Ногай Сергей Юрьевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью
"Изварино Фарма" (RU)

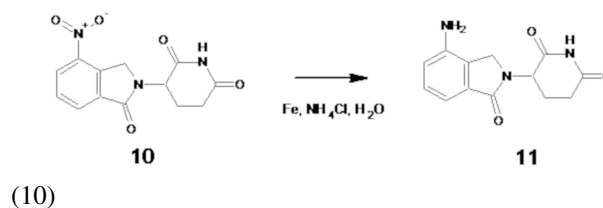
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: CN 110642834 A, 03.01.2020. CN
109608434 A, 12.04.2019. US 2017260157 A2,
18.02.2016. RU 2177944 C2, 10.01.2002.

(54) Способ получения леналидомида и интермедиата для его производства

(57) Реферат:

Изобретение относится к химической и фармацевтической промышленности, а именно к способу получения интермедиата леналидомида формулы (10) путем взаимодействия 3-нитрофталевого альдегида с 3-амино-2,6-пиперидиндионом в присутствии восстанавливающего агента и органической кислоты в среде хлорированного органического растворителя, и дальнейшего превращения интермедиата в леналидомид путем

восстановления нитрогруппы. Данный способ является экологичным, безопасным и предусматривает использование легкодоступного сырья. 2 н. и 8 з.п. ф-лы, 3 ил.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
C07D 401/04 (2020.05)

(21)(22) Application: **2020116370, 19.05.2020**

(24) Effective date for property rights:
19.05.2020

Registration date:
26.08.2020

Priority:

(22) Date of filing: **19.05.2020**

(45) Date of publication: **26.08.2020** Bull. № 24

Mail address:

**123298, Moskva, ul. Marshala Biryuzova, 8-3-258,
Poplevina Nataliya Vasilevna**

(72) Inventor(s):

**Khazanova Elena Sergeevna (RU),
Nogai Sergei Iurevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

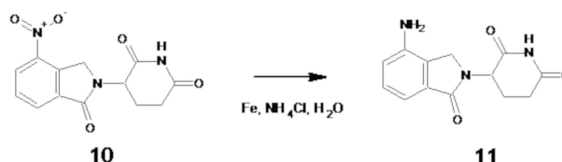
**Obshchestvo s ogranichennoi otvetstvennostiu
"Izvarino Farma" (RU)**

(54) **METHOD OF PRODUCING LENALIDOMIDE AND AN INTERMEDIATE FOR PRODUCTION THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to chemical and pharmaceutical industry, specifically a method of producing lenalidomide intermediate of formula (10) by reacting 3-nitrophthalaldehyde with 3-amino-2,6-piperidinedion in the presence of a reducing agent and an organic acid in a medium of a chlorinated organic solvent, and further conversion of the intermediate into lenalidomide by reduction of the nitro group.



(10).

EFFECT: present method is environmentally friendly, safe and provides for use of readily available raw material.

10 cl, 3 dwg

Изобретение относится к химической и фармацевтической промышленности, а именно к способу получения субстанции леналидомид и интермедиата для ее получения.

Свойства активной фармацевтической субстанции, в частности, чистота, остаточное содержание органических растворителей, воды, кристаллическая форма, наличие и процентное содержание тех или иных примесей в большей части определяют свойства готового лекарственного средства такие как стабильность, эффективность, наличие побочных эффектов и т.д. Так же стоимость активной фармацевтической субстанции определяет конечную стоимость готового лекарственного средства, что крайне важно при производстве генериков, т.к на рынке генериков всегда присутствует сильная конкуренция. Поэтому для решения вышеперечисленных вопросов задачей изобретения является разработка эффективного и коммерчески целесообразного способа получения активной субстанции леналидомид высокого качества, которая будет использована в производстве лекарственного препарата леналидомид.

Большинство предлагаемых способов получения субстанции леналидомид (см. Схема 1) предлагают использование в качестве исходного сырья труднодоступную и дорогую 2 метил-3-нитро бензойную кислоту (18) (WO 2019227968, WO 2017197056, CN 108218833). Кроме того, в большинстве описанных способов для дальнейших превращений кислоты в метиловый эфир (6) используются коррозионный и токсичный хлористый тионил (CN 105523939, CN 104311536, KR 2013084474, WO 2012044090, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Vol. 27 Is. 17 P. 4075-4081), а для превращения эфира в бромпроизводное (7) используется дорогой бромсукцинимид и разрушающий озоновый слой и токсичный четыреххлористый углерод. (RU 2595250) Так же для инициации процесса бромирования используются пероксидные соединения или АИБН, которые потенциально взрывоопасны и увеличивают вероятность возникновения несчастных случаев на производстве (IN 2006СН00047).

Например, в патенте RU2595250 предлагают сначала получать метиловый эфир 2-бромметил-3-нитробензойной кислоты (7) путем бромирования метилового эфира 2-метил-3-нитробензойной кислоты (6) под действием N-бромсукцинимид и света. Далее, полученный продукт взаимодействует с гидрохлоридом 3-амино-2,6-пиперидиндиона (9) в диметилформамиде в присутствии триэтиламина с получением соединения 3(4-нитро-1,3-дигидро-2H-изоиндолил-2)2,6-пиперидиндион (10), которое затем путем каталитического гидрирования превращается в леналидомид (11).

В патенте IN 2006СН00047 описан процесс получения леналидомида путем взаимодействия 2-метил-3-нитробензойной кислоты (18) с диметилсульфатом в присутствии карбоната калия с получением метилового эфира 2-метил-3-нитробензойной кислоты (6), последующим бромированием полученного продукта под действием N-бромсукцинимид и азобисизобутиронитрила с получением метилового эфира 2-бромметил-3-нитробензойной кислоты (7). Далее, полученный продукт взаимодействует с гидрохлоридом 3-амино-2,6-пиперидиндиона (9) в диметилсульфоксиде в присутствии триэтиламина с получением соединения 10, которое затем путем каталитического гидрирования превращается в леналидомид (11).

В патенте WO 2017197056 описан способ получения леналидомида путем взаимодействия метилового эфира 2-бромметил-3-нитробензойной кислоты (7) с гидрохлоридом 3-амино-2,6-пиперидиндиона (9) в диметилформамиде в присутствии триэтиламина с последующей обработкой реакционной массы раствором хлорида лития с получением соединения (10), которое затем путем каталитического гидрирования превращается в леналидомид (11).

Так же в Bioorg Med Chem Lett. 2017 Sep 1; 27(17):4075-4081 описан способ получения

леналидомида путем взаимодействия 2-метил-3-нитробензойной кислоты (18) с тионилхлоридом в метаноле с получением метилового эфира 2-метил-3-нитробензойной кислоты (6), последующим бромированием полученного продукта под действием брома в четыреххлористом углероде с получением метилового эфира 2-бромметил-3-нитробензойной кислоты (7). Далее, полученный продукт взаимодействует с гидрохлоридом 3-амино-2,6-пиперидиндиона (9) в ацетонитриле в присутствии гидрокарбоната калия с получением соединения (10), которое затем путем каталитического гидрирования превращается в леналидомид (11).

Способ синтеза, описанный в RU 2595250 является ближайшим аналогом изобретения. В патенте RU 2595250 описан способ получения интермедиата для получения субстанции леналидомид 3-(4-нитро-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-2,6-пиперидиндиона (10) с последующим гидрированием этого интермедиата с получением субстанции леналидомид (11). Интермедиат для получения субстанции леналидомид получают в две стадии:

1-Оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-нитроизоиндолин, 1-оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-нитроизоиндолин, 1-оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-нитроизоиндолин и 1-оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-нитроизоиндолин могут быть получены путем взаимодействия 2,6-диоксопиперидин-3-аммонийхлорида с метиловым эфиром 2-бромметил-5-нитробензойной кислоты, метиловым эфиром 2-бромметил-4-нитробензойной кислоты, метиловым эфиром 2-бромметил-6-нитробензойной кислоты и метиловым эфиром 2-бромметил-7-нитробензойной кислоты, соответственно, в диметилформамиде в присутствии триэтиламина. В свою очередь, метиловые эфиры 2-(бромметил)нитро бензойной кислоты получают из соответствующих метиловых эфиров нитро-орто-толуиловых кислот обычным бромированием с помощью N-бромсукцинимидом под действием света.

Согласно примеру 11 Метиловый эфир 2-бромметил-3-нитробензойной кислоты получают следующим образом.

Перемешиваемую смесь метилового эфира 2-метил-3-нитробензойной кислоты (17,6 г; 87,1 ммоль) и N-бромсукцинимидом (18,9 г; 105 ммоль) в четыреххлористом углероде (243 мл) осторожно кипятят с обратным холодильником, освещая электрической лампочкой мощностью 100 ватт, расположенной на расстоянии 2 см от реакционной смеси, в течение ночи. Через 18 часов реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтрат промывают водой (2·120 мл), рассолом (120 мл) и высушивают (MgSO₄). Растворитель удаляют *in vacuo*, получая твердое вещество желтого цвета. Продукт очищают флэш-хроматографией (гексан: этилацетат, 8: 2), получая 22 г (93%) метилового эфира 2-бромметил-3-нитробензойной кислоты в виде твердого вещества желтого цвета: т.пл. 69-72°C; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.13-8.09 (dd, J=1.36 и 7.86 Гц, 1H), 7.98-7.93 (dd, J=1.32 и 8.13 Гц, 1H), 7.57-7.51 (t, J=7.97 Гц, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.0 (s, 3H); ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ/ 65.84, 150.56, 134.68, 132.64, 132.36, 129.09, 53.05, 22.70; ВЭЖХ: Waters Nova-Pak C18-колонка, 4 микрона, 1 мл/мин, 240 нм, 40/60 CH₃CN/0, 1%-ная H₃PO₄ (водн.), 8,2 мин (99%). Аналитически рассчитано для C₉H₈NO₄Br: C, 39,44; H, 2,94; N, 5,11; Br, 29,15. Обнаружено: C, 39,51; H, 2,79; N, 5,02; Br, 29,32.

Недостатками данного способа получения субстанции леналидомид и интермедиата для ее получения являются:

1. Использование в качестве исходного соединения для получения леналидомида мало доступного и дорогого метилового эфира 2-метил-3-нитробензойной кислоты (6).

2. Использование в синтезе дорогого и образующего большое количество отходов

(сукцинимид) N-бромсукцинимида.

3. Использование в качестве растворителя токсичного и озон разрушающего растворителя (четырёххлористый углерод) а также высококипящего и сложно поддающегося регенерации диметилформаида.

5 4. Использование сложно реализуемой в промышленных условиях техники бромирования под действием света.

5. Использование для выделения и очистки полупродуктов дорогой, образующей большое количество отходов и требующей очень большого количества растворителей, техники флэш-хроматографии.

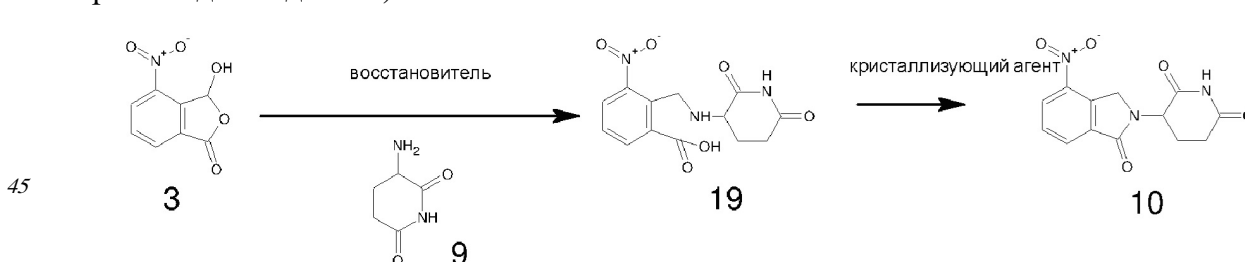
10 Таким образом, актуальной является задача по разработке экономичного, экологичного и безопасного способа получения субстанции леналидомид с использованием легкодоступного и дешевого сырья.

В результате проверки новой схемы синтеза субстанции леналидомид (см. Схема 2) было выяснено, что наиболее коротким и технологичным путем синтеза субстанции леналидомид является превращение соединения 1 в соединение 3 с последующим превращением соединения 3 в соединение 10, которое после восстановления превращается в соединение 11 (леналидомид). Так же, одним из альтернативных путей получения соединения 3 является способ получения из соединения 6, через соединения 7 и 8. Данные пути синтеза не описаны ранее в литературных и патентных источниках.

20 Попытки получения соединения 10 через соединение 4 показали плохой результат. Во-первых, при попытке получения соединения 4 из соединения 3 по классической методике получения эфиров кислот (хлористый тионил, метанол) вместо соединения 4 получалось соединение 15. При попытке получения соединения 4 по другим методикам (диметилсульфат + карбонат калия, метил йодид + карбонат калия) приводили к получению смеси продуктов 4 и 15. Дальнейшие попытки получения соединения 5 из смеси соединений 4 и 15 приводили к неизвестному продукту с молекулярной массой, такой же как и у соединения 5, однако полученное вещество при нагревании не превращалось в соединение 10, что указывает на другую структуру полученного соединения, отличную от структуры соединения 5.

30 Основным сырьем, для получения субстанции леналидомид по новому способу является 3-нитрофталевоый ангидрид (1), который в свою очередь может быть легко получен из фталевой кислоты (16) (мировое производство несколько миллионов тонн в год). Синтез субстанции леналидомид представлен на Схеме 3.

35 Ключевой особенностью нового способа получения субстанции леналидомид является стадия ТП7, при которой происходит тандемная реакция восстановительного аминирования - циклизации. Предполагалось, что в результате взаимодействия соединения (3) и соединения (9) в присутствии триацетоксиборогидрида натрия будет получаться промежуточный продукт восстановительного аминирования (19), который далее будет циклизован под действием различных реагентов (например карбонилдиимидазола).

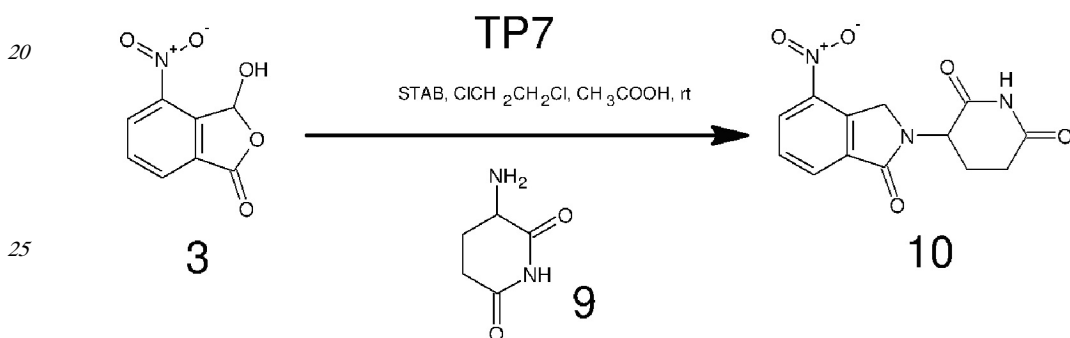


Такое химическое превращение описано во многих литературных источниках.

Взаимодействие орто-фталевого альдегида с метиламином в присутствии борогидрида натрия - Seio, K., Utagawa, E., & Sekine, M. (2004) *Helvetica Chimica Acta*, 87(9), 2318-2333; By Wu, Xuesong et al (2015) *Journal of the American Chemical Society*, 137(15), 4924-4927.

Взаимодействие орто-фталевого альдегида с бета-аланином в присутствии гидроксида натрия и борогидрида натрия - Giri, Gopal C. et al (2015) *Polyhedron*, 99, 7-16; Stewart, Christopher D. et al (2015) *Journal of Inorganic Biochemistry*, 149, 25-38; Musie, Ghezai T. et al (2006) *Inorganica Chimica Acta*, 359(7), 1989-1996.

Однако, в процессе работы выяснилось, что если использовать восстанавливающий агент, выбранный из группы: триацетоксиборогидрид натрия, борогидрид натрия, калия, кальция, цианоборогидрид натрия, калия, кальция, пиридин боран, пиколин боран в присутствии каталитических количеств органической кислоты, выбранной из группы: пропионовая, бензойная, масляная, уксусная в среде дихлорэтана или другого хлорированного органического растворителя, выбранного из группы: дихлорметан, хлороформ, четыреххлористый углерод, хлорбензол, то последующая циклизация не требуется, так как промежуточный продукт циклизуется самопроизвольно в условиях реакции с получением соединения (10). Соединение (9) может быть использовано в форме солей, образуемых кислотами, выбранными из группы хлористоводородной, бромистоводородной, йодистоводородной, серной, азотной.



Взаимодействие проводят при температуре от 0 до 100°C, предпочтительнее в диапазоне от +10 до +30°C.

Из соединения (10) субстанция леналидомид может быть получена различными методами восстановления нитрогруппы до аминогруппы (каталитическое гидрирование, восстановление железом или другими восстанавливающими агентами). В качестве восстанавливающего нитрогруппу агента используют железо, двуххлористое олово, поли сульфид натрия и т.д.

Восстановление можно проводить водородом на катализаторе, выбранном из группы: палладий, платина и т.д.

В нашем изобретении мы избегаем недостатков ближайшего аналога, используя другой путь синтеза субстанции леналидомид и интермедиата для его получения, без промежуточного получения метилового эфира 2-бромметил-3-нитробензойной кислоты (7).

Достоинствами нашего способа получения субстанции леналидомид и интермедиата для ее получения являются:

1. Использование в качестве исходного соединения для получения леналидомида дешевого и доступного 3-нитрофталевого ангидрида (1).
2. Использование в синтезе доступного и не образующего вредных отходов триацетоксиборогидрида натрия (в качестве отходов образуются не токсичные соли - ацетат и борат натрия).
3. Не используются в качестве растворителя токсичный и озон разрушающий

растворитель (четырёххлористый углерод) а также высококипящий и сложно поддающегося регенерации диметилформамид.

4. Все процессы синтеза проводятся в стандартном оборудовании органического синтеза в мягких условиях. Не используется сложно реализуемая в промышленных условиях техника бромирования под действием света.

5. Использование для выделения и очистки полупродуктов кристаллизации техники флэш-хроматографии, вместо дорогой и образующей большое количество отходов и требующей очень большого количества растворителей.

Сокращения

- 10 1H-NMR - протонный магнитный резонанс
 MHz (Hz) - мегагерц (герц)
 ДМСО (DMSO) - диметилсульфоксид
 MS - масс спектрометрия
 IR - спектрофотометрия в инфракрасном диапазоне
 15 GCMS - газовая хроматография с масс спектрометрическим детектированием
 LCMS - жидкостная хроматография с масс спектрометрическим детектированием
 CDCl₃ - дейтерированный хлороформ
 ТП - технологический процесс
 ИК- спектрофотометрия в инфракрасном диапазоне
 20 МТБЭ - метил трет-бутиловый эфир
 ТГФ (THF) - тетрагидрофуран
 СВЗСI - Carbobenzoxy chloride (Бензилхлорформат)
 CDI - N,N-carbonyl diimidazole (N,N-карбонилдиимидазол)
 Краткое описание фигур
 25 Фиг. 1 1H-NMR 3-(4-нитро-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-2,6-пиперидиндион
 (10)
 Фиг. 2 GCMS 3-(4-нитро-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-2,6-пиперидиндион
 (10)
 Фиг. 3 ИК 3-(4-нитро-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-2,6-пиперидиндион (10)
 30 Перечень названий и номеров химических веществ на схемах
 1 - 3-нитрофталевый ангидрид
 2 - 3-нитрофталимид
 3 - 3-нитрофталевый альдегид
 4 - метиловый эфир 2-формил-3-нитробензойной кислоты
 35 5 - метиловый эфир 2-(3-амино-2,6-пиперидиндион)метил-3-нитробензойной кислоты
 6 - метиловый эфир 2-метил-3-нитробензойной кислоты
 7 - метиловый эфир 2-бромметил-3-нитробензойной кислоты
 8 - 4-нитро-1(3H)-изобензофуранон
 9 - 3-амино-2,6-пиперидиндион гидрохлорид
 40 10 - 3-(4-нитро-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-2,6-пиперидиндион
 11 - 3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-2,6-пиперидиндион
 (леналидомид)
 12 - L-глутамин
 13 - 5-амино-2-[[бензилокси]карбонил]амино}-5-оксопентановая кислоты
 45 14 - бензил(2,6-диоксо-3-пиперидинил)карбамат
 15 - 3-метокси-4-нитро-1(3H)-изобензофуранон
 16 - фталевая кислота
 17 - 3-нитрофталева кислота

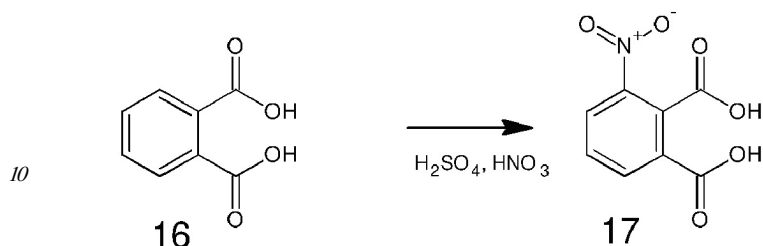
18 - 2-метил-3-нитробензойная кислота

19 - 2-(3-амино-2,6-пиперидиндион)метил-3-нитробензойная кислота

20 - 4-нитро-1(3H)-изобензофуранон катион (+1)

Подробное описание изобретения

5 1. Синтез 3-нитрофталевой кислоты.



15 В реактор через загрузочный люк добавляют 14,9 кг концентрированной серной кислоты, 15,2 кг концентрированной азотной кислоты и 10 кг фталевой кислоты (16). Смесь перемешивают до полного растворения, нагревают до температуры 95°C и перемешивают при этой температуре 2 часа. Реакционную массу охлаждают до +10°C и в течение 30 минут добавляют 48 кг воды, следя за тем, чтобы температура

20 реакционной массы не повышалась выше 40°C. Полученный раствор охлаждают до температуры +5°C и перемешивают 1 час. Выпавший осадок фильтруют и перекристаллизовывают из 25 литров воды три раза. Выход 3-нитрофталевой кислоты (17) 5 кг (40%).

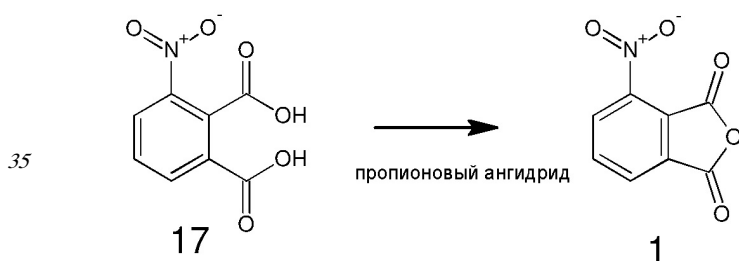
Описание вещества: белый, кристаллический порошок.

¹H NMR (400 MHz, ДМСО-d₆) δ м.д: 7.78 (t, J=8.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=7.8, 1.0 Hz, 1H), 8.27 (dd, J=8.2, 1.0 Hz, 1H), 13.64 (s, 2H)

25 LCMS: Время удержания основного пика 1,23 мин, расчетная молекулярная масса C₈H₅NO₆: 211. Найденная молекулярная масса 211 (обнаружено m/z: 209,9 [M-H]⁻ (100%), 420,4 2[M-H]⁻ (15%))

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3300-2800 (OH..O); 1733 (C=O); 1538, 1354 (NO₂)

30 2. Синтез 3-нитрофталевого ангидрида.



40 В реактор через загрузочный люк добавляют 211 кг 3-нитрофталевой кислоты (17) (ТП-1), 205 кг пропионового ангидрида. Смесь нагревают до 150°C перемешивают до полного растворения и нагревают дополнительно при этой температуре 10 минут. Реакционную массу охлаждают до +10°C и добавляют 150 кг МТБЭ. Полученную суспензию охлаждают до температуры +5°C и перемешивают 2 часа. Выпавший осадок фильтруют и промывают 150 кг МТБЭ. Выход 3-нитрофталевого ангидрида (1) 170 кг (88%). Описание вещества: белый, кристаллический порошок, в процессе анализа гидролизует до 3-нитрофталевой кислоты.

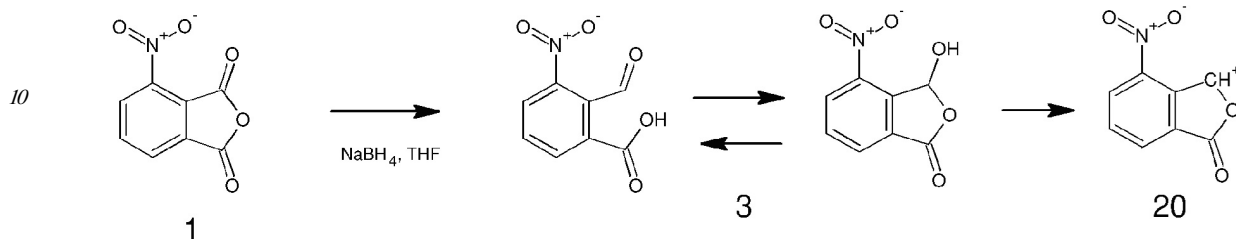
45

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ м.д: 8.12 (t, J=7.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J=8.1 Hz, 1H)

LCMS: Время удержания ангидрида 3,42 мин, расчетная молекулярная масса $C_8H_3NO_5$: 193. Найденная молекулярная масса 238 соответствует иону $[M+HCOO^-]$ (пик с временем удерживания 1,20 мин соответствует 3-нитрофталевоу кислоте, образующейся при гидролизе ангидрида в ходе анализа).

IR (масло) ν cm^{-1} : 1855, 1784 (C=O): 1543, 1354 (NO_2)

3. Синтез 3-нитрофталевого альдегида.



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляют 50 мл ТГФ, 4,3 г 3-нитрофталевого ангидрида (1). Смесь перемешивают до растворения и затем добавляют при температуре $25^\circ C$ порциями в течение 30 минут 1,9 г борогидрида натрия. После окончания добавления борогидрида натрия реакционную массу перемешивают еще 2 часа. Далее, к реакционной массе добавляют 10% соляную кислоту до pH 3. Из полученного раствора отгоняют на роторном испарителе при остаточном давлении 50 мм.рт.ст. и температуре бани $45^\circ C$ 40 мл ТГФ. К остатку прибавляют 30 мл воды и продукт экстрагируют 3 раза по 30 мл этилацетата. Этилацетатный экстракт упаривают на роторном испарителе при остаточном давлении 50 мм.рт.ст. и температуре бани $45^\circ C$. Остаток перекристаллизовывают из 25 мл хлороформа, получая 2,8 г продукта (3). Выход 65%.

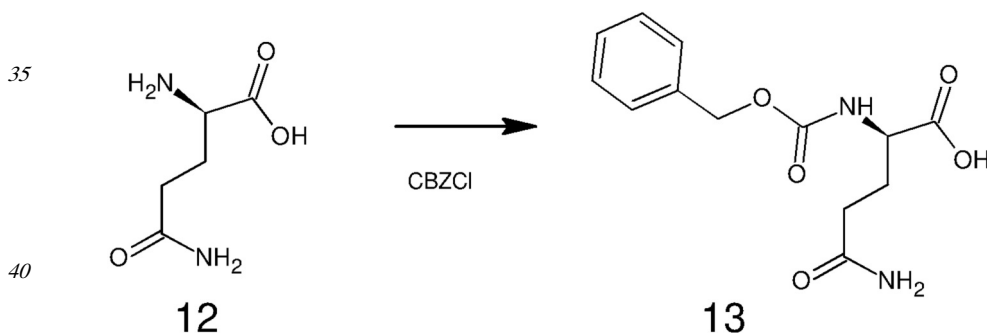
Описание вещества: белый, кристаллический порошок

1H NMR (400 MHz, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 7.04 (1H, s), 7.94 (1H, t), 8.23 (1H, d), 8,37 (1H, s), 8,49 (1H, d).

GCMS: Время удержания основного пика 9,53 мин, расчетная молекулярная масса ($C_8H_5NO_5 - H_2O$): 195-18=178. Найденная молекулярная масса 195 (молекулярный ион 178 - ионизация протекает с отщеплением воды и получением иона (20))

IR (KBr), ν cm^{-1} : 3452, 3252 (OH); 2974 (CH); 1779, 1754 (C=O); 1534 (NO_2); 950 (CO).

Синтез 5-амино-2-[[бензилокси]карбонил]амино]-5-оксопентановая кислоты



В кругло донную колбу объемом 1000 мл добавляют 400 мл воды, 10 г L-глутамина (12), 50 мл 1М раствора гидроксида натрия. Смесь перемешивают до растворения и затем добавляют при температуре $5^\circ C$ в течение 60 минут 12.5 г бензилхлорформата. По мере дозировки и выдержки контролируют pH, добавляя 1М раствор NaOH и поддерживая pH 9-10 (еще примерно 50 мл). По завершении медленно поднимают температуру до $20-23^\circ C$ и выдерживают 12 ч при перемешивании, поддерживая pH реакционной массы в районе 9-10. По завершении реакции реакционную смесь

обрабатывают гексаном (2×50 мл), а водный слой охлаждают до 0-5°C и подкисляют 15% водным раствором HCl до pH=2. Выпавший продукт экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором хлорида натрия и сушат над сульфатом натрия. Этилацетат отгоняют на ротормном испарителе и получают

15 г продукта (13). Выход 78%.

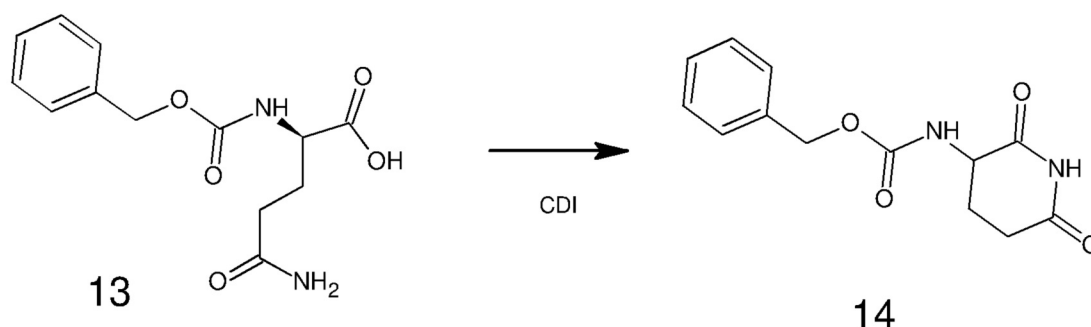
Описание вещества: белый, кристаллический порошок

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ м.д: 1.77 (dt, 1H); 1.92-2.03 (m, 1H); 2.16 (dt, 2H); 3.97 (td, 1H); 5.03 (s, 2H); 6.63(s, 1H); 7.17 (s, 1H); 7.33 (dd, 5H), 7.44 (d, 1H), 12.42 (s, 1H).

LCMS: Время удержания основного пика 5,08 мин, расчетная молекулярная масса (C₁₃H₁₆N₂O₅): 280. Найденная молекулярная масса 280 (молекулярный положительный ион 280,9)

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3464 (OH); 3335, 3213 (NH); 3068, 3030 (=CH); 2969, 2944 (CH); 1743, 1690 (C=O).

4. Синтез бензил(2,6-диоксо-3-пиперидинил)карбамата



В круглодонную колбы объемом 500 мл добавляют 200 мл ТГФ, 14 г 5-амино-2-[[(бензилокси)карбонил]амино]-5-оксопентановой кислоты (13) и 1 г 4-

диметиламинопиридина. Смесь перемешивают до растворения и затем добавляют при температуре 25°C одной порцией 12 г карбонилдиимидазола. Реакционную массу нагревают до 65°C и выдерживают при этой температуре 4 ч. Далее реакцию массу охлаждают, ТГФ упаривают на ротормном испарителе при пониженном давлении.

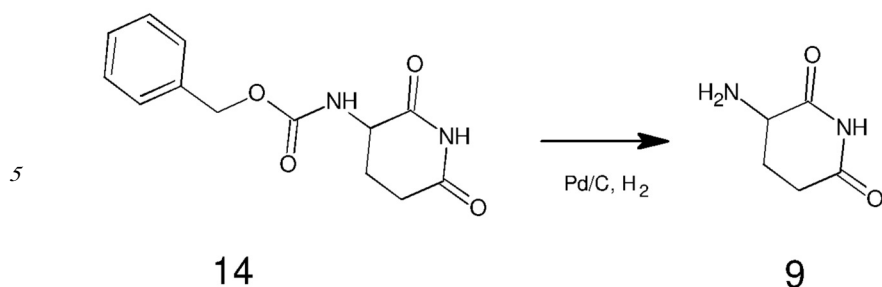
Остаток после упаривания растворяют в 200 мл хлороформа и промывают 70 мл воды, затем 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Органический слой сушат 2 ч над сульфатом натрия и упаривают на ротормном испарителе при пониженном давлении. К остатку добавляют 50 мл МТБЭ, перемешивают 1 час при комнатной температуре, выпавший осадок фильтруют. Получают 12 г продукта (14). Выход 94%.

Описание вещества: белый, кристаллический порошок

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.47-7.27 (m, 5H), 5.59 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.36 (dt, J=12.6, 5.4 Hz, 1H), 2.86-2.50 (m, 3H), 1.96-1.83 (m, 1H) GCMS: Время удержания основного пика 12,82 мин, расчетная молекулярная масса (C₁₃H₁₄N₂O₄): 262. Найденная молекулярная масса 262 (молекулярный ион 262)

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3349, 3194 (NH); 3086 (=CH); 2937, 2836 (CH); 1691 (C=O)

5. Синтез 3-амино-2,6-пиперидиндион гидрохлорид



10 Раствор 9 г бензил(2,6-диоксо-3-пиперидинил) карбамат (14) в 70 мл смеси ТГФ и метилового спирта (1:1) загружают в автоклав добавляют 0,5 г 10% Pd/C. Автоклав заполняют водородом до давления 3 атм. и выдерживают при температуре 25°C и перемешивании 3 ч. По завершении катализатор отфильтровывают, а растворитель удаляют на роторном испарителе при пониженном давлении. Получают 4 г (выход 91%) свободного основания в виде голубого твердого продукта. К полученному

15 основанию приливают 10 мл 15%-ой соляной кислоты и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 5 кратным количеством этилового спирта и перемешивают еще 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 10 мл метилового спирта, 20 мл МТБЭ и сушат в роторном испарителе при 60°C. Получают 3.7 г продукта (9). Выход 66%.

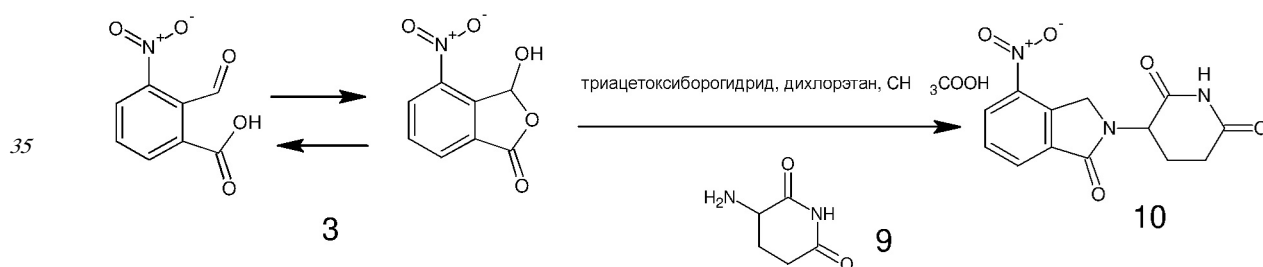
20 Описание вещества: белый, кристаллический порошок
 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ м.д.: 2.15 (1H, m); 2.45 (1H, m); 2.8 (2H, m); 4.25 (1H, m); 10.88 (1H, s).

25 LCMS: Время удержания основного пика 1,24 мин, расчетная молекулярная масса (C8H5NO5): 128. Найденная молекулярная масса 128 (молекулярный положительный ион 129)

IR: 3300-2400 (NH); 1739, 1700 (C=O)

7. Синтез 3-(4-нитро-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-2,6-пиперидиндиона

30 В результате взаимодействия соединения (3) и соединения (9) в присутствии триацетоксиборогидрида натрия было получено соединение (10). Это стало возможным при проведении реакции в дихлорэтане в присутствии каталитического количества уксусной кислоты при комнатной температуре в течении 48 часов.



40 В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляют 40 мл дихлорэтана, 1,95 г 3-нитрофталевого альдегида (3), 1,64 г 3-амино-2,6-пиперидиндион гидрохлорид (9) и 1,01 г триэтиламина. Смесь перемешивают до растворения и затем добавляют при температуре 25°C одной порцией 2,97 г триацетоксиборогидрида натрия и 0,1 мл уксусной кислоты. Реакционную массу перемешивают 48 часов (КТ-3). Далее реакционную массу промывают 2 раза по 20 мл 15% раствором лимонной кислоты и

45 2 раза по 20 мл 5% раствором гидрокарбоната натрия. Дихлорэтановый раствор продукта упаривают на роторном испарителе при остаточном давлении 50 мм.рт.ст. и температуре бани 45°C. Остаток перекристаллизовывают из 25 мл метилового спирта, получая 2,2 г продукта (10). Выход 76%. Описание вещества: белый, кристаллический

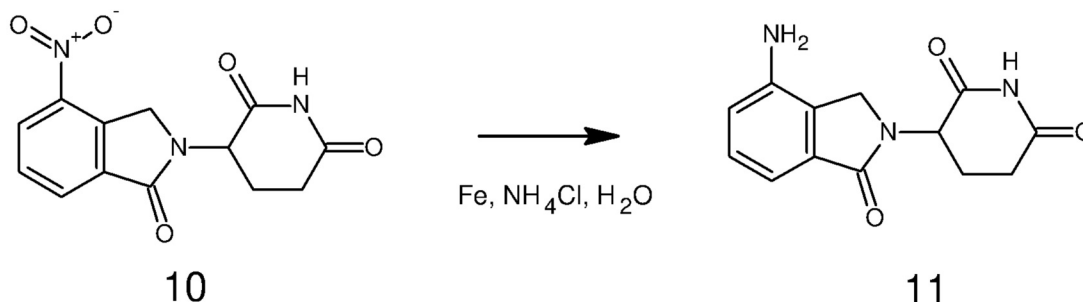
порошок

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.90 (s, 1H), 8.44 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J=13.1, 5.2$ Hz, 1H), 4.85 (q, $J=19.2$ Hz, 2H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.57 (dd, $J=31.5, 11.0$ Hz, 2H), 2.09-1.97 (m, 1H) (Фиг. 1).

MS: молекулярная масса определена методом прямого ввода в масс-детектор - расчетная молекулярная масса ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$): 289. Найденная молекулярная масса 289 (молекулярный ион 289) (Фиг. 2).

IR (KBr) ν, cm^{-1} : 3245, 3177 (N-H), 3097, 3046 (=C-H), 2961, 2912, 2838 (C-H), 1711, 1670 (C=O), 1542, 1282 (NO_2) (Фиг. 3).

8. Синтез леналидомида



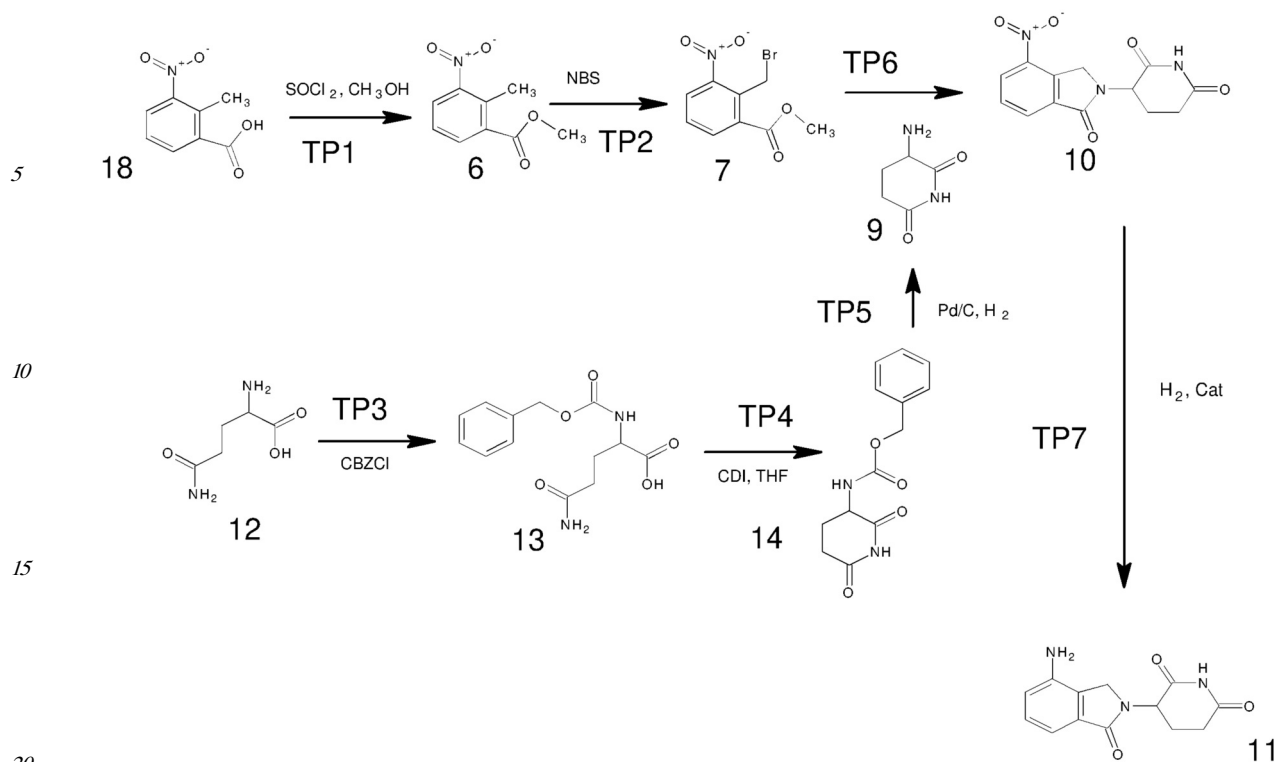
В кругло донную колбу объемом 50 мл добавляют 25 мл 95% этилового спирта, 6 мл воды и 0,77 г хлорида аммония. Затем добавляют 0,5 г продукта (10) из ТП-4. Смесь нагревают до 60°C , перемешивают до растворения и затем добавляют при температуре 65°C одну порцию 0,27 г железа в виде порошка. Реакционную массу нагревают до 75°C , добавляют еще 0,25 г железа в виде порошка и перемешивают при этой температуре 3 часа. Реакционную массу фильтруют при температуре 75°C , фильтрат упаривают на роторном испарителе при остаточном давлении 50 мм.рт.ст. и температуре бани 65°C . К остатку после упаривания добавляют 10 мл воды, полученный осадок фильтруют, промывают водой 2 раза по 2 мл и сушат. Получают 0,345 г леналидомида (11). Выход 77%.

Описание вещества: белый, кристаллический порошок

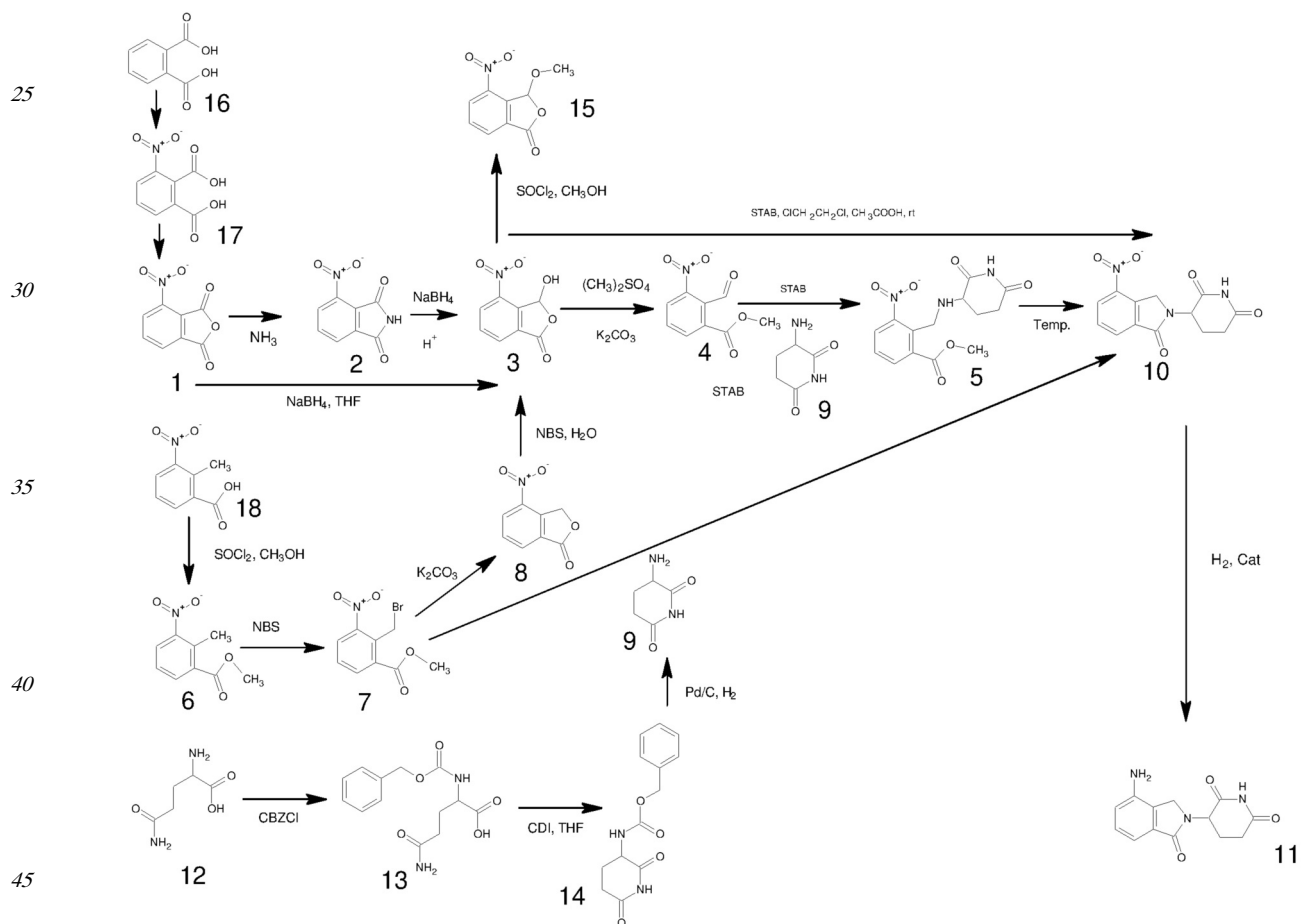
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 7.17 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.06 (dd, $J=13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J=16.9$ Hz, 2H), 2.98-2.82 (m, 1H), 2.61 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 2.30 (qd, $J=13.2, 4.5$ Hz, 1H), 2.03 (ddd, $J=12.7, 7.6, 5.3$ Hz, 1H).

LCMS: Время удержания основного пика 4,27 мин, расчетная молекулярная масса ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$): 259. Найденная молекулярная масса 259 (молекулярный положительный ион 260.1)

IR (KBr) ν, cm^{-1} : 3407, 3345, 3194 (N-H), 3094 (=C-H), 2908 (C-H), 1704, 1675 (C=O)



Cхема 1



Cхема 2

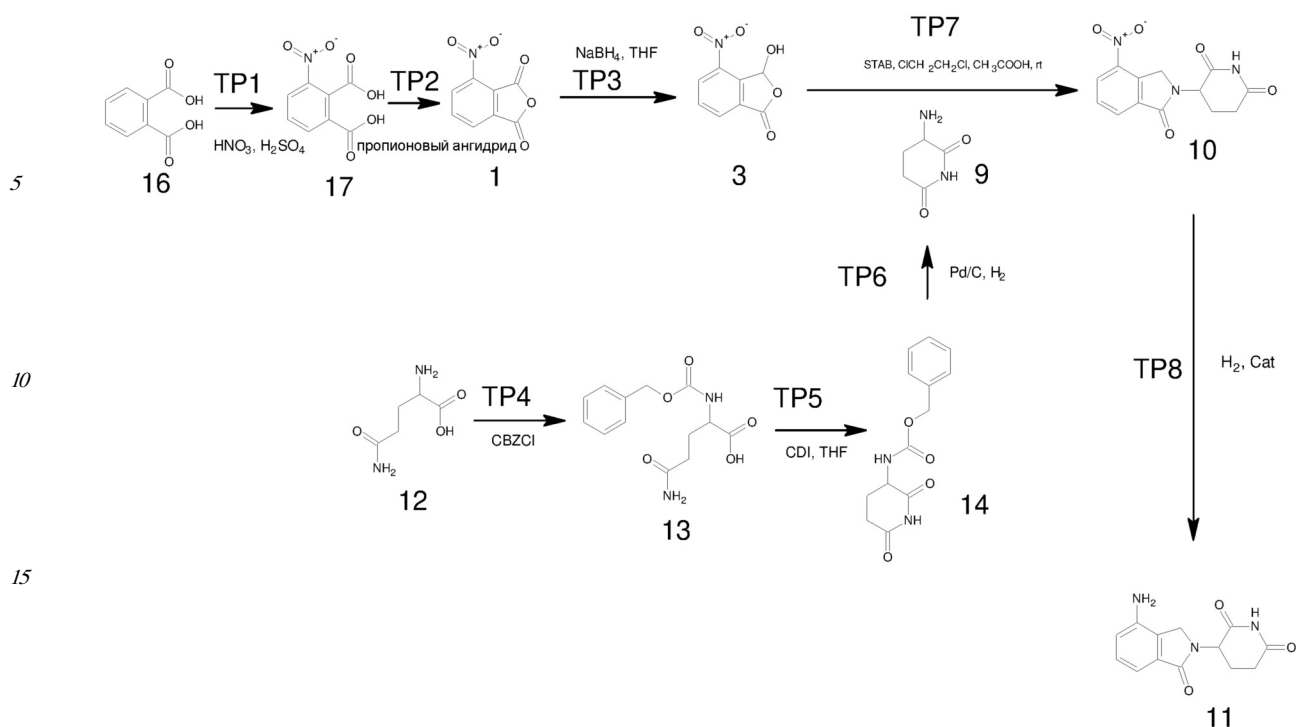
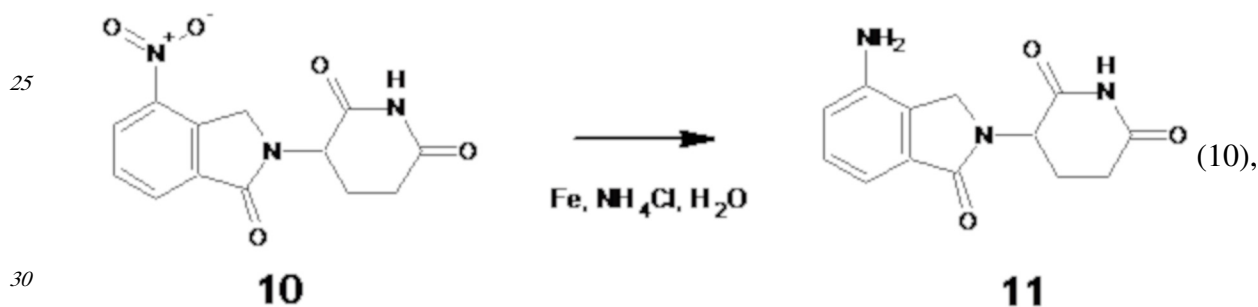


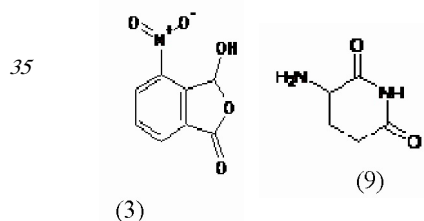
Схема 3

(57) Формула изобретения

1. Способ получения интермедиата леналидомида формулы



предусматривающий проведение взаимодействия соединения формулы (3) с соединением формулы (9) или его солью



в присутствии восстанавливающего агента и органической кислоты в качестве катализатора в среде хлорированного органического растворителя.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что взаимодействие проводят с солью соединения формулы (9), образованной кислотой, выбранной из группы: хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, азотная.

45 3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что восстанавливающий агент выбирают из группы: триацетоксиборогидрид натрия, борогидрид натрия, борогидрид калия, борогидрид кальция, цианоборогидрид натрия, цианоборогидрид калия, цианоборогидрид кальция, пиридин боран, пиколин боран.

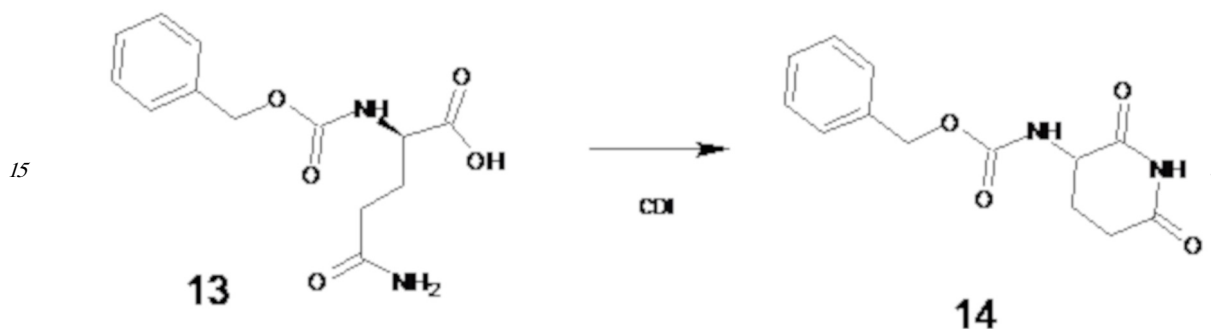
4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что хлорированный органический растворитель

выбирают из группы: дихлорэтан, дихлорметан, хлороформ, четыреххлористый углерод, хлорбензол.

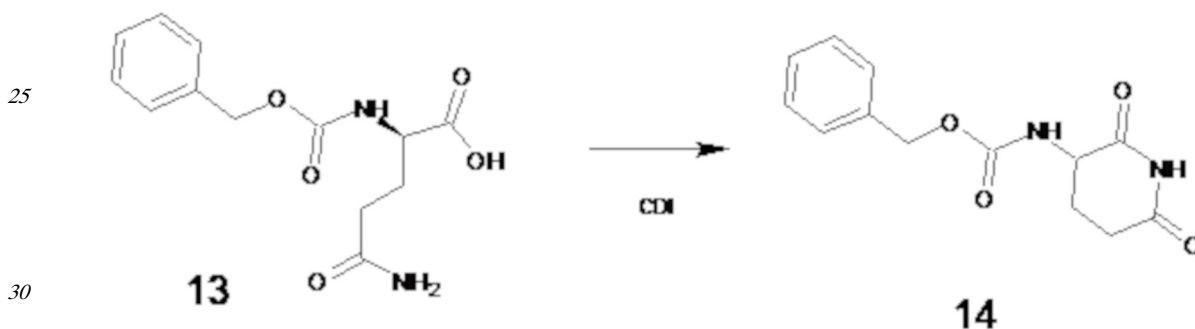
5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве катализатора используют органическую кислоту, выбранную из группы: уксусная, пропионовая, бензойная, масляная.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы (3) получают из 3-нитрофталевого ангидрида в присутствии борогидрида натрия.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы (9) получают путем проведения взаимодействия L-глутамина и бензилхлорформата с получением соединения формулы (13)



20 которое циклизуется и рацемизируется под действием N,N-карбонилдиимдазола в присутствии каталитических количеств 4-диметиламинопиридина, с получением соединения формулы (14)



с последующим восстановлением водородом на палладиевом катализаторе.

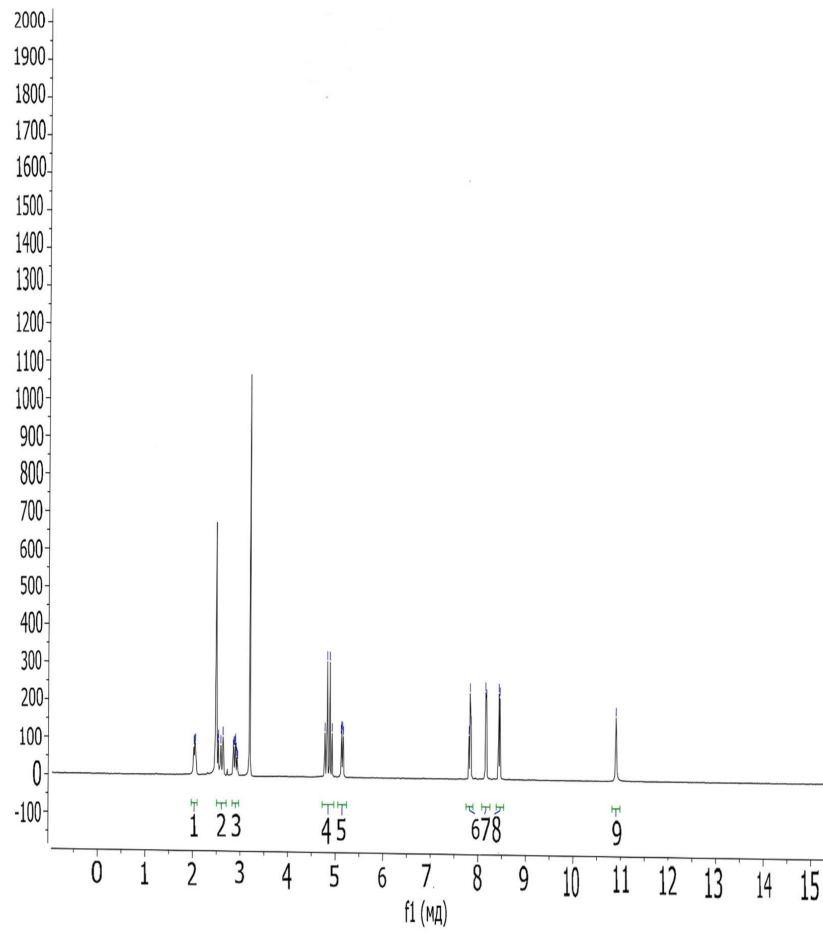
8. Способ получения леналидомида предусматривающий получение интермедиата формулы (10) по любому из пп. 1-7 с последующим восстановлением нитрогруппы соединения формулы (10).

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что восстановление проводят восстанавливающим нитрогруппу агентом, выбранным из группы: железо, двуххлористое олово, полисульфид натрия.

10. Способ по п. 8, отличающийся тем, что восстановление проводят водородом на палладиевом или платиновом катализаторе.

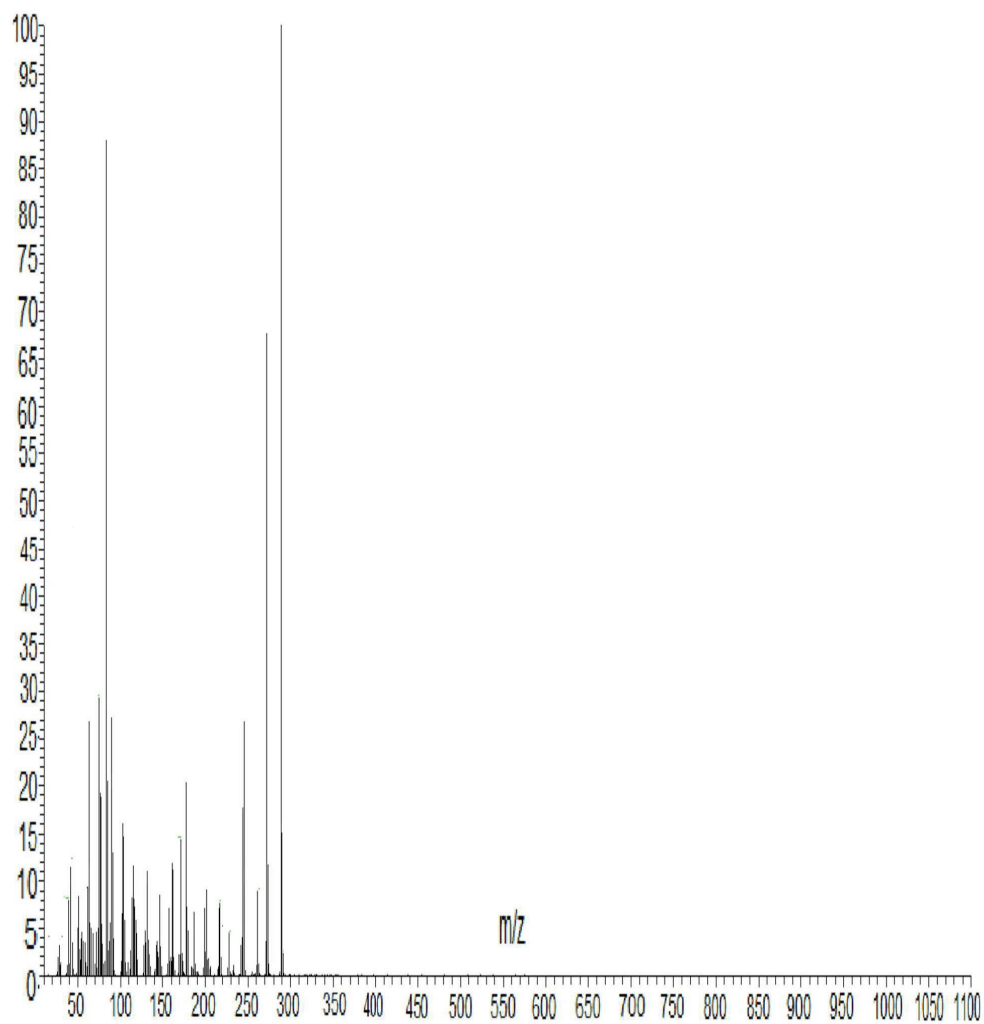
1

1/3

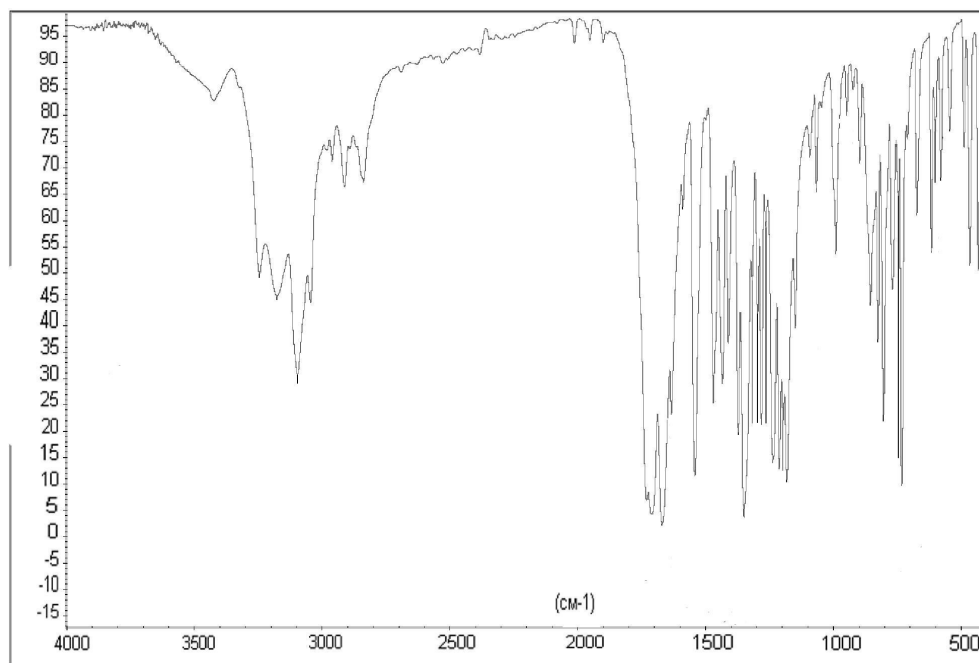


Фиг.1

2



Фиг.2



Фиг.3