

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 045876

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2024.01.12

(51) Int. Cl. C07F 9/553 (2006.01)

(21) Номер заявки  
202192088

(22) Дата подачи заявки  
2020.01.22

## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ БЕНЗОАЗЕПИНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ

(31) 2019-013741

(56) WO-A1-2007074915

(32) 2019.01.30

(33) JP

(43) 2021.11.03

(86) PCT/JP2020/002171

(87) WO 2020/158548 2020.08.06

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,  
ЛТД. (JP)

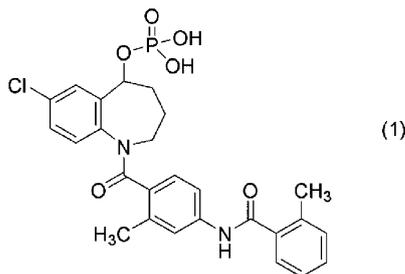
(72) Изобретатель:

Кабуки Такаси, Фудзиеда Сигео (JP)

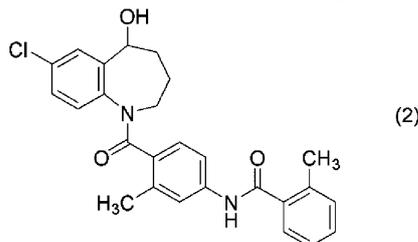
(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Способ получения соли щелочного металла или соли щелочноземельного металла фосфатного соединения, представленного формулой (1):



причем способ включает стадию, на которой соединение, представленное формулой (2):



оксигалогенид фосфора, и один или несколько элементов, выбранных из гидроксидов щелочных металлов и гидроксидов щелочноземельных металлов, подвергают телескопической непрерывной реакции.

B1

045876

045876

B1

**Область техники**

Настоящее изобретение относится к способу получения производного бензоазепина.

**Уровень техники**

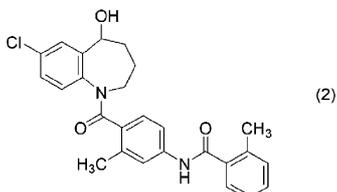
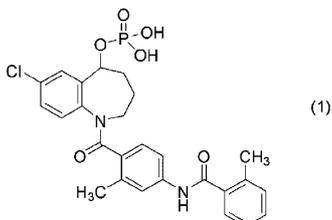
Толваптан обладает антагонистической активностью в отношении рецептора вазопрессина V2 и используется в качестве диуретика и т.п.

Однако поскольку толваптан плохо растворим в воде, его лекарственная форма и путь введения являются строго ограниченными. В патентной литературе 1 предложена пролекарственная форма толваптана, имеющая превосходную растворимость в воде.

Применение таких пролекарственных форм может дать возможность получать пользу от фармакологического действия толваптана во множестве лекарственных форм.

В то же самое время, если такие пролекарственные формы могут быть получены с меньшим количеством реакционных стадий, то будет достигнуто значительное преимущество с точки зрения стоимости и эффективности производства.

Пролекарственные формы толваптана имеют высокую растворимость в воде и трудно отделимы от большого количества неорганических солей, образующихся во время реакции гидролиза с гидроксидом щелочного металла и гидроксидом щелочноземельного металла. В соответствии с этим, обычный способ получения пролекарственной формы толваптана требует двух стадий: стадию взаимодействия соединения, представленного формулой (2), оксигалогенида фосфора и одного или нескольких элементов, выбранных из гидроксидов щелочных металлов и гидроксидов щелочноземельных металлов, для выделения соединения, представленного формулой (1) ниже, в качестве аморфного соединения; и стадию получения фосфатного соединения, представленного формулой (1) ниже, в виде соли щелочного металла или щелочноземельного металла.



Кроме того, выделение аморфного соединения требует нейтрализации и двухкратной экстракции. Кроме того, выделение не подходит для массового синтеза из-за плохих свойств аморфного соединения и является невыгодным с точки зрения стоимости и эффективности производства.

**Список цитируемой литературы****Патентная литература**

Патентный документ 1: патент Японии № 4644287.

**Краткое изложение сущности изобретения****Техническая проблема**

Принимая во внимание вышесказанное, целью настоящего изобретения является создание способа получения пролекарственной формы толваптана, имеющего превосходную растворимость в воде, с меньшим количеством стадий, чем у традиционных способов.

**Решение проблемы**

Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования для решения указанной выше проблемы. Как результат, авторы обнаружили, что посредством телескопической непрерывной реакции с использованием оксигалогенида фосфора и одного элемента, выбранного из гидроксидов щелочных металлов и гидроксидов щелочноземельных металлов, пролекарственная форма толваптана, имеющая превосходную растворимость в воде, может быть получена с меньшим количеством стадий и операций, без выделения фосфатного соединения, представленного формулой (1). Авторы настоящего изобретения провели дальнейшие исследования, основанные на этом открытии, и создали настоящее изобретение.

В частности, настоящее изобретение относится к следующим способам получения бензоазепинового соединения.

**Пункт 1.**

Способ получения соли щелочного металла или соли щелочноземельного металла фосфатного соединения, представленного формулой (1)



роксильной группы, после чего добавляют гидроксид. Порядок добавления предпочтительно является таким, чтобы гидроксид добавляли после добавления оксигалогенида фосфора и основного соединения.

Можно использовать широкий спектр известных оксигалогенидов фосфора, без особого ограничения. В частности, можно использовать один или несколько элементов, выбранных из группы, состоящей из оксихлорида фосфора, оксифторида фосфора, оксибромида фосфора, оксийодида фосфора и т.п. Они могут использоваться сами по себе или в комбинации из двух или нескольких соединений. Из них оксихлорид фосфора предпочтительно используют из-за низкой стоимости и доступности.

Можно также использовать широкий спектр известных гидроксидов щелочных металлов, без особого ограничения. В частности, можно использовать один или несколько элементов, выбранных из группы, состоящей из гидроксида лития, гидроксида натрия и гидроксида калия. Они могут использоваться сами по себе или в комбинации из двух или нескольких соединений. Из них гидроксид натрия предпочтительно используют из-за низкой стоимости.

Можно использовать широкий спектр известных гидроксидов щелочноземельных металлов, без особого ограничения. В частности, можно использовать один или несколько элементов, выбранных из группы, состоящей из гидроксида бериллия, гидроксида магния и гидроксида кальция. Они могут использоваться сами по себе или в комбинации из двух или нескольких соединений. Из них гидроксид кальция предпочтительно используют из-за низкой стоимости.

Реакцию предпочтительно проводят в подходящем растворителе. В качестве растворителя можно использовать широкий спектр известных органических растворителей, без особого ограничения. Конкретные примеры включают галогенированные углеводородные растворители, такие как метилхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и четыреххлористый углерод; сложные эфиры, такие как этилацетат; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол; ацетонитрил; и т.п. Они могут использоваться сами по себе или в комбинации из двух или нескольких растворителей.

Кроме того, стадию реакции, в которой оксигалогенид фосфора и один элемент, выбранный из гидроксидов щелочных металлов и гидроксидов щелочноземельных металлов, подвергают телескопической непрерывной реакции с соединением, представленным формулой (2) в способе получения по настоящему изобретению, предпочтительно проводят в присутствии основного соединения.

Примеры основного соединения включают карбонаты, такие как карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и карбонат цезия; гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия; гидроксиды щелочноземельных металлов, такие как гидроксид кальция; фосфаты, такие как фосфат калия и фосфат натрия; органические основания, такие как пиридин, имидазол, N-этилдизопропиламин, диметиламинопиридин, триэтиламин, триметиламин, диметиланилин, N-метилморфолин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO); и их смеси.

Что касается количества каждого используемого соединения для обеспечения возможности протекания реакции, то количество оксигалогенида фосфора предпочтительно составляет от 1 моля до большого избытка количества по молям, более предпочтительно, от 1 до 20 молей, еще более предпочтительно, от 1 до 10 молей, особенно предпочтительно, от 1 до 5 молей и, наиболее предпочтительно, от 2 до 5 молей на моль соединения, представленного формулой (2).

Кроме того, для быстрого протекания гидролиза и солеобразования количество одного или нескольких элементов, выбранных из группы, состоящей из гидроксидов щелочных металлов и гидроксидов щелочноземельных металлов, составляет, предпочтительно, от 5 до 40 молей и, более предпочтительно, от 10 до 20 молей на моль соединения, представленного формулой (2).

Температуру реакции предпочтительно устанавливают в диапазоне от -100 до 50°C, более предпочтительно, от -50°C до комнатной температуры и, еще более предпочтительно, от -30°C до комнатной температуры, для того чтобы ингибировать образование примесей.

Стадию реакции, в которой оксигалогенид фосфора и один элемент, выбранный из гидроксидов щелочных металлов и гидроксидов щелочноземельных металлов, подвергают телескопической непрерывной реакции с соединением, представленным формулой (2), в способе получения по настоящему изобретению предпочтительно проводят в присутствии одного или нескольких соединений, выбранных из группы, состоящей из триэтиламина, триметиламина, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецена-7 (DBU) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO).

Путем проведения операции высаливания и операции обессоливания из экстрагированного водного слоя после реакции можно получить пролекарственную форму толваптана, имеющую превосходную растворимость в воде, с меньшим количеством стадий, без выделения фосфатного соединения, представленного формулой (1).

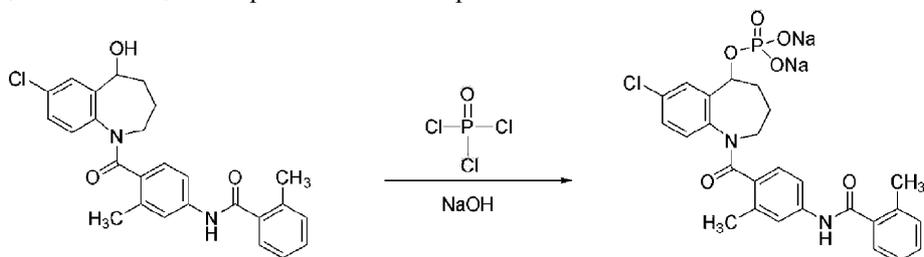
Соль щелочного металла или соль щелочноземельного металла фосфатного соединения, представленного формулой (1), которая синтезируется в вышеуказанной реакции, может быть выделена и очищена из продукта реакции известными способами выделения и очистки. В частности, после реакции реакционную смесь охлаждают и неочищенный реакционный продукт выделяют с помощью операции выделения, такой как фильтрация, концентрирование или экстракция. Затем проводят обычную операцию очистки, такую как колоночная хроматография или перекристаллизация, для выделения или очистки со-

ли щелочного металла или соли щелочноземельного металла фосфатного соединения из реакционной смеси.

Варианты осуществления настоящего изобретения объяснены выше; однако настоящее изобретение не ограничено этими примерами и, очевидно, может быть выполнено в различных формах в рамках, которые не отклоняются от сущности настоящего изобретения.

### Примеры

Варианты осуществления настоящего изобретения будут описаны более подробно ниже на основе примеров; однако настоящее изобретение ими не ограничено.

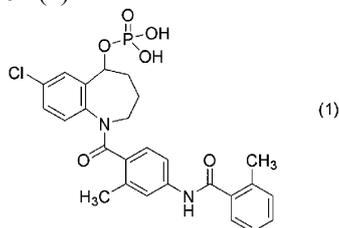


#### Пример 1.

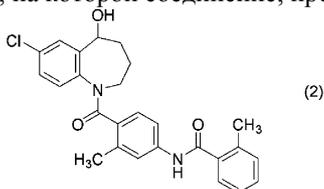
80 л 1,2-диметоксиэтана (DME) и 20 кг триэтиламина (201 моль, 9 эквивалентов) добавляли к 10 кг (22 моль) толваптана, и смесь охлаждали до  $-18^{\circ}\text{C}$  в токе азота. 10 кг (66 моль, 3 эквивалента) оксихлорида фосфора ( $\text{POCl}_3$ ) добавляли по каплям к полученной смеси при внутренней температуре  $-8^{\circ}\text{C}$  или ниже, и затем смесь перемешивали при  $-13^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. 64 кг 25%-го водного раствора гидроксида натрия (гидроксид натрия, 397 моль, 18 эквивалентов) добавляли к 200 л воды, и смесь охлаждали до  $-3^{\circ}\text{C}$ . К этой смеси добавляли реакционную смесь при перемешивании. Полученную смесь перемешивали при  $30^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, и к ней добавляли 100 л толуола. Смесь нагревали до  $50^{\circ}\text{C}$  и затем разделяли на водный слой и слой толуола. 100 л толуола добавляли к водному слою с последующим нагреванием до  $50^{\circ}\text{C}$  и разделением на водный слой и слой толуола. Полученный водный слой оставляли стоять в течение ночи, охлаждали до  $10^{\circ}\text{C}$  и затем перемешивали в течение 4 ч, получая суспензию. Полученную суспензию собирали фильтрацией, получая 48 кг гигроскопичных высаленных кристаллов. 120 л ацетона добавляли к 48 кг гигроскопичных высаленных кристаллов; и смесь кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение 30 мин при кипячении с обратным холодильником. Смесь охлаждали до  $40^{\circ}\text{C}$  и фильтровали для удаления нерастворимых веществ, получая фильтрат. К фильтрату добавляли 10 л воды и нагревали и перемешивали до тех пор, пока температура не достигала  $50^{\circ}\text{C}$ . Полученный продукт охлаждали до  $40^{\circ}\text{C}$ , и нерастворимое вещество удаляли фильтрацией, получая фильтрат. После нагревания фильтрата до  $49^{\circ}\text{C}$  и подтверждения отсутствия нерастворимого вещества фильтрат охлаждали до  $10^{\circ}\text{C}$  для перекристаллизации. Полученную суспензию фильтровали, получая кристаллический порошок, увлажненный ацетоном. Гигроскопичный кристаллический порошок сушили при комнатной температуре в течение 18 ч и затем сушили при  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 9 ч и 30 мин, получая 11 кг натриевой соли (выход: 86%).

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соли щелочного металла или соли щелочноземельного металла фосфатного соединения, представленного формулой (1)



причем способ включает стадию, на которой соединение, представленное формулой (2)



подвергают телескопической непрерывной реакции последовательным добавлением оксигалогенида фосфора и одного или несколько элементов, выбранных из гидроксидов щелочных металлов и гидроксидов щелочноземельных металлов,

при этом способ осуществляют без выделения фосфатного соединения, представленного формулой (1).

2. Способ получения по п.1, где оксигалогенид фосфора используют в количестве от 1 до 20 молей на моль соединения, представленного формулой (2).
3. Способ получения по п.1 или 2, где реакцию проводят при температуре от -100 до 50°C.

