

LV 14983

19



LATVIJAS REPUBLIKAS  
PATENTU VALDE

11 LV 14983 B

51 Int.Cl C07D207/26  
A61K31/197  
C07D69/38

Latvijas patents uz izgudrojumu  
2007.g. 15.februāra Latvijas Republikas likums

12

Īsziņas

21 Pieteikuma numurs:

P-13-154

22 Pieteikuma datums:

15.10.2013

41 Pieteikuma publikācijas  
datums:

20.04.2015

45 Patenta publikācijas  
datums:

20.06.2015

73 Īpašnieks(i):

OLAINFARM, A/S,  
Rūpnīcu iela 5, Olaine, Olaines nov. LV-2114, LV

72 Izgudrotājs(i):

Vilnis LIEPIŅŠ (LV),  
Albīne LĪVDĀNE (LV),  
Jekaterina REVJUKA (LV)

54 Virsraksts: FENIBUTA RAŽOŠANAS STARPPRODUKTU IEGŪŠANAS PAŅĒMIENS

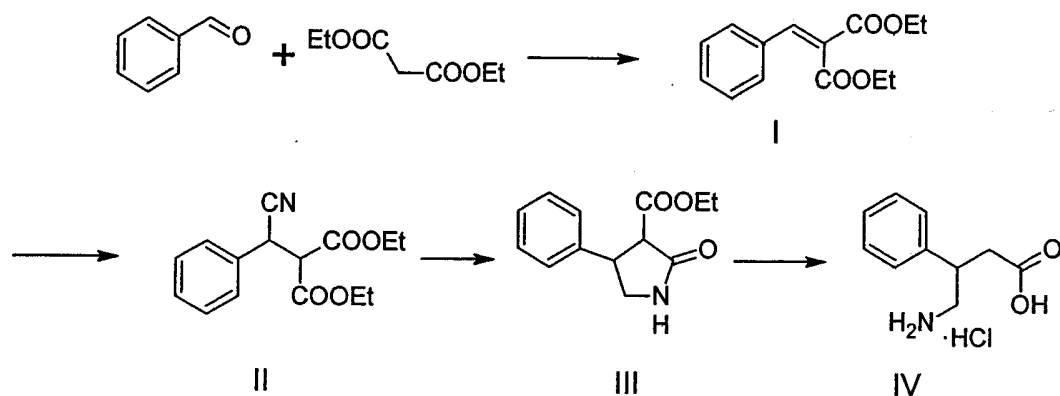
57 Kopsavilkums: Aprakstīts jauns, tehnoloģiski vienkāršs fenibuta starpproduktu benzālmalonskābes dietilestera un ciānbenzilmalonskābes dietilestera iegūšanas paņēmiens.

## IZGUDROJUMA APRAKSTS

Izgudrojums attiecas uz farmaceitiskās rūpniecības starpprodukta iegūšanas paņēmieni. Konkrētāk, uz 4-fenil-3-karbetoksipirolidona-2 (III) iegūšanas metodi.

4-Fenil-3-karbetoksipirolidons-2 ir būtisks starpprodukts farmaceitiskā preparāta Noofen<sup>®</sup> (Phenibutum, INN) ražošanā. Medikamenta Noofen<sup>®</sup> aktīvā sastāvdaļa ir Fenibuts (IV), kas ir nootrops preparāts, kas veicina vielmaiņas procesus galvas smadzemēs. Fenibuts pieder pie  $\gamma$ -aminosviestskābes (GASS) un pie  $\gamma$ -feniletilamīna atvasinājumiem. Fenibutam piemīt gan nootropā aktivitāte, gan anksiolītiska darbība. Tas mazina trauksmi, nemieru, bailes un uzlabo miegu, tāpēc zāles var izmantot neurožu ārstēšanai, kā arī pirms operācijām. Fenibuts pagarina un pastiprina miega, narkotisko, neuroleptisko un pretparkinsonisma līdzekļu darbību. Fenibuts ievērojami mazina astēnijas izpausmes un vazoveģetatīvos simptomus, tai skaitā galvassāpes, smaguma sajūtu galvā, miega traucējumus, aizkaitināmību, emocionālo labilitāti, paaugstina garīgā darba spējas. Fenibuta ietekmē uzlabojas psiholoģiskie rādītāji – uzmanība, atmiņa, sensoro-motorisko reakciju ātrums un precizitāte. Pacientiem ar astēniju un emocionālu labilitāti fenibuts jau no pirmajām terapijas dienām uzlabo subjektīvo pašsajūtu, paaugstina ieinteresētību un iniciatīvu, darbības motivāciju, neizraisot nevajadzīgu sedāciju vai uzbudinājumu.

Fenibuta ražošana ir vairākstadiju process, kurā vispirms tiek iegūts benzālmalonskābes dietilesteris (I), kas tālāk tiek pārvērsts ciānbenzilmalonskābes dietilesterī (II). Dietilestera (II) reducēšanas reakcijā ar ūdeņradi veidojas 4-fenil-3-karbetoksipirolidons-2 (III). Šo savienojumu hidrolizējot un dekarboksilējot skābā vidē iegūst Fenibutu (IV). Sintēze norit pēc sekojošas shēmas:



4-Fenil-3-karbetoksi-pirolidona-2 laboratorijas sintēzes metode ir aprakstīta zinātniskajā literatūrā [Zelle, R. E. *Synthesis*, 1991, 1023-1026]. Galvenais šīs metodes trūkums ir tas, ka sintēzē tiek izmantots kālija cianīds etiķskābes vidē. Tā kā etiķskābe ir stiprāka skābe par cianūdeņražskābi, reakcijas vidē izdalās cianūdeņradis, kas ir ārkārtīgi toksiska un viegli gaistoša viela. Šādi reakcijas apstākļi nav izmantojami rūpnieciskā ražošanā. Turklāt aprakstā kā sintēzes izejviela tiek izmantots benzālmalonskābes dietilesteris (I), kura sintēzē tiek izmantots kancerogēnais šķīdinātājs benzols [Spangler, A.; *Org. Synth*, 1945, 25, 43], kas nav pielietojams rūpnieciskā ražošanā. Aprakstītajā metodē iegūtā reakcijas masa tiek mazgāta ar skābi un bāzi un iegūtais tehniskais produkts tiek attīrīts ar vakuumbdestilācijas palīdzību. Šādas manipulācijas ir ārkārtīgi darbietilpīgas un neefektīvas rūpnieciskos ražošanas apmēros, kā rezultātā stipri palielinās iegūstamā produkta pašizmaksa.

Līdz ar to patentējama izgudrojuma mērķis bija atrast tādu 4-fenil-3-karbetoksi-pirolidona-2 iegūšanas paņēmieni, kurā nebūtu jāpielieto bīstami reaģenti un šķīdinātāji, kas atšķirtos ar stabiliem un augstiem iznākumiem, būtu viegli mērogojams, vienkārši realizējams rūpniecībā un ļautu iegūt Fenibutu ar augstu tīrības pakāpi.

Mēs negaidīti atklājām, ka benzālmalonskābes dietilesteri (I) var iegūt no benzaldehīda kondensācijas reakcijā ar dietilmalonātu piperidīna un benzoskābes klātbūtnē. Reakcijas gaitā no reakcijas masas tiek atdestilēts ūdens tādējādi nobīdot ķīmisko līdzsvaru produkta veidošanās virzienā. Kā reakcijas šķīdinātājus var izmantot šķīdinātājus, kas veido azeotropus maisījumus ar ūdeni, piemēram, toluolu vai cikloheksānu. Cikloheksāna priekšrocība ir tā ka tas kā netoksisks šķīdinātājs ir ļoti piemērots liela apjoma ražošanai. Mēs negaidīti atklājām, ka tīru produktu var iegūt izlejot reakcijas masu etilēnglikolā un filtrējot iegūtās nogulsnes. Tādā veidā, benzālmalonskābes dietilesteris var tikt iegūts rūpnieciskos apmēros no benzaldehīda un dietilmalonāta kā šķīdinātāju izmantojot cikloheksānu un izmantojot etilēnglikolu produkta izdalīšanai.

Literatūrā aprakstītajā metodē [Zelle, R. E. *Synthesis*, 1991, pp. 1023-1026] cianbenzilmalonskābes dietilestera (II) sintēzē tiek izmantots kālija cianīds etiķskābes vidē. Šī

izgudrojuma mērķis bija atrast iegūšanas paņēmieni bez viegli gaistošu toksisku vielu izmantošanas. To negaidīti izdevās sasniegt realizējot ciānbenzilmalonskābes dietilestera iegūšanu no benzālmalonskābes dietilestera reakcijā ar acetona ciānhidrīnu bāzes klātbūtnē. Kā bāzi var izmantot sārmu vai karbonātus, piemēram, kālija hidroksīdu vai kālija karbonātu. Reakcijas vides pH tiek kontrolēts un nekad nav zemāks par 9. Tas nozīmē, ka reakcijas vide ir bāziska un toksiskā ciānūdeņraža izdalīšanās nav iespējama. Vēlamais produkts tiek izdalīts no reakcijas masas ar kristalizācijas un filtrācijas palīdzību. Šie reakcijas apstākļi ir piemēroti ciānbenzilmalonskābes dietilestera rūpnieciskai ražošanai. Saskaņā ar šo izgudrojumu, ciānbenzilmalonskābes dietilesteris tiek iegūts ar augstu iznākumu un tīrību. Iegūto ciānbenzilmalonskābes dietilesteri iespējams papildus attīrīt to pārkristalizējot no piemērota šķīdinātāja.

Tālāk 4-fenil-3-karbetoksipirolidons-2 tiek iegūts no ciānbenzilmalonskābes dietilestera reducējot cianogrupu ar ūdeņradi piemērota katalizatora klātbūtnē. Kā katalizators var tikt izmantots, piemēram, Reneja niķelis. Reakcijas vidē izdalītais pirmējais amīns iekšmolekulāri uzbrūk estera grupai izšķeļot etanolu un veidojot vēlamo produktu - 4-fenil-3-karbetoksipirolidonu-2. Reakcija tiek veikta autoklāvā, paaugstinātā ūdeņraža spiedienā kā reakcijas šķīdinātāju izmantojot, piemēram, izopropilspirtu. Iegūto 4-fenil-3-karbetoksipirolidonu-2 tālāk var viegli pārvērst Fenibutā izmantojot skābo hidrolīzi ūdens šķīdumā, kā skābi izmantojot stipru minerālskābi, piemēram, sālsskābi.

Tātad, šis izgudrojums piedāvā jaunu, ērtu un ekonomisku metodi 4-fenil-3-karbetoksipirolidona-2 ražošanai rūpnieciskos apjomos. Iegūtais produkts tālāk var tikt izmantots dažādu farmaceitiski aktīvu vielu ražošanā.

Izgudrojuma sfēru neierobežo aprakstītie piemēri, kuriem ir demonstrējošs raksturs.

## PIEMĒRI

Sekojošie piemēri ilustrē bet neierobežo doto izgudrojumu.

### Piemērs 1.

#### Benzālmalonskābes dietilesteris

0,5 l Trīskaklu apaļkolbā, aprīkotā ar maisītāju, dzesinātāju, Dina-Starka pāreju un termometru ielej 100 ml cikloheksāna, pievieno 36,3 ml (0,354 mol) benzaldehīda, pielej 1,7 ml piperidīna, 52,5 ml (0,342 mol) malonskābes dietilestera, un pieber 1,1 g benzoskābes. Reakcijas masu silda un atdestilē azeotropo ūdens-cikloheksāns maisījumu. Reakcijas gaitu kontrolē ar plānslāņa hromatogrāfijas palīdzību. Kad reakcija noritējusi, reakcijas masu atdzesē.

0,5 l Trīskaklu apaļkolbā, aprīkotā ar maisītāju un termometru ielej 100 ml etilēnglikola un pievieno iepriekš iegūto reakcijas masu. Izkritušās nogulsnes filtrē, mazgā uz filtra ar ūdeni un žāvē. Iegūto tehnisko produktu kristalizē no etilspirta, iegūstot tīru benzālmalonskābes dietilesteri ar kušanas temperatūru 28,0-33,0 °C.

<sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,73 (s, 1H), 7,42-7,53 (m, 5H), 4,21-4,33 (m, 4H), 1,18-1,28 (m, 6H). <sup>13</sup>C-KMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 165,9; 163,4; 141,4; 132,3; 130,9; 129,3; 129,0; 125,9; 61,42; 61,40; 14,0; 13,7.

## Piemērs 2.

### Ciānbenzilmalonskābes dietilesteris

0,5 L Trīskaklu apaļkolbā, aprīkotā ar maisītāju un termometru ielej 90 ml izopropilspirta un pieber 65,0 g (0,254 mol) benzālmalonskābes dietilestra, pielej 32 ml kālija karbonāta šķīduma un 24,8 ml (0,272 mol) acetoniānhidrīna, maisa istabas temperatūrā un kontrolē pH, kam jābūt ne mazākam par 9. Reakcijas beigās kontrolē ar plānslāņa hromatogrāfijas palīdzību, vajadzības gadījumā reakcijas masu nedaudz pasildot. Reakcijas masu atdzesē, izkritušās nogulsnes nofiltrē un uz filtra mazgā ar izopropilspirtu un ūdeni. Iegūto produktu pārkristalizē no spirta iegūstot tīru ciānbenzilmalonskābes dietilesteri ar kušanas temperatūru 45,0-50,0 °C.

<sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,34-7,50 (m, 5H), 4,78 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,11-4,18 (m, 2H), 4,00-4,11 (m, 2H), 1,13 (t, 3H), 1,03 (t, 3H). <sup>13</sup>C-KMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 166,1; 165,7; 132,6; 128,8; 128,6; 128,3; 119,1; 61,7; 54,5; 35,3; 13,8; 13,6.

## Piemērs 3.

### 4-Fenil-3-karbotoksipirolidons-2

Piemērotā autoklāvā ielej 50 ml izopropilspirta, pieliek 1,8 g iepriekš atūdeņotu Reneja niķeļa katalizatoru un suspensijai pieber 10,0 g ciānbenzilmalonskābes dietilesteri. Autoklāvu aizver un nomaina atmosfēru tajā pret ūdeņradi. Hidrogenēšanu veic paaugstinātā spiedienā (5-15 bar) pēc vajadzības reakcijas masu pasildot. Kad vairs nenovēro ūdeņraža patēriņu, katalizatoru nofiltrē un iegūto filtrātu ietvaicē pazeminātā spiedienā līdz minimālam tilpumam. Izkritušās nogulsnes filtrē, mazgā uz filtra ar aukstu izopropilspirtu un žāvē. Iegūst tīru 4-fenil-3-karbotoksipirolidonu-2 ar kušanas temperatūru 122,0-126,0 °C.

<sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,14 (s, 1H), 7,22-7,36 (m, 5H), 4,09 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,59-3,66 (m, 2H), 3,25 (t, 1H), 1,15 (t, 3H). <sup>13</sup>C-KMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 171,2; 169,7; 139,7; 128,6; 127,2; 127,1; 60,7; 54,9; 46,6; 44,9; 14,0.

## PRETENZIJAS

1. Benzālmalonskābes dietilestera iegūšanas paņēmiens no benzaldehīda un dietilmalonāta, kas atšķiras ar to, ka produkta izdalīšanai no reakcijas maisījuma izmanto glikolus.
2. Iegūšanas paņēmiens pēc 1. punkta, kur reakcijas šķīdinātājs ir izvēlēts no rindas: alkāni, cikloalkāni un aromātiskie ogļūdeņraži.
3. Iegūšanas paņēmiens pēc 1. punkta, kur reakcijas šķīdinātājs ir cikloheksāns.
4. Iegūšanas paņēmiens pēc 1. punkta, kur produkta izdalīšanai no reakcijas maisījuma izmanto etilēnglikolu.
5. Ciānbenzilmalonskābes dietilestera iegūšanas paņēmiens no benzālmalonskābes dietilestera un acetona ciānhidrīna, kas atšķiras ar to, ka reakcija notiek bāziskā vidē.
6. Iegūšanas paņēmiens pēc 5. punkta, kur reakcijas maisījuma pH tiek uzturēts intervālā no 8 līdz 12.