



УКРАЇНА

(19) UA (11) 84399 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 29/00

A61P 43/00

C07D 265/32 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 5-[[2(R)-[1(R)-[3,5-БІС(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]ЕТОКСИ]-3-(S)-(4-ФТОРФЕНІЛ)-4-МОРФОЛІНІЛ]МЕТИЛ]-1,2-ДИГІДРО-3Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ОНУ

1

2

(21) 20041109407

(22) 17.04.2003

(24) 27.10.2008

(86) PCT/US03/11956, 17.04.2003

(31) 60/373,734

(32) 18.04.2002

(33) US

(46) 27.10.2008, Бюл.№ 20, 2008 р.

(72) ХАФФМАН МАРК, КАБА МАХМУД С., ПЕЙАК  
ДЖОЗЕФ Ф., ХЕНДЗ ДЕВІД(73) МЕРК ЕНД КО., ІНК., МЕРК ШАРП ЕНД ДОМЕ  
ЛІМІТЕД

(56) US 5637699, 10.06.1997

US6096742, 01.08.2000

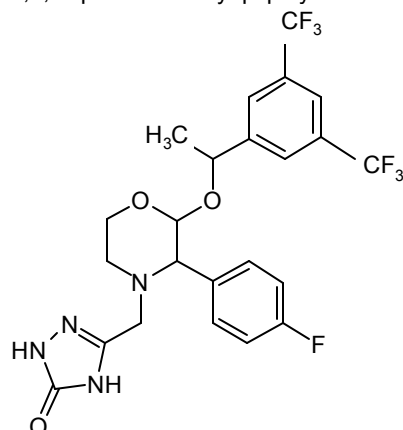
US 6229010, В1, 08.05.2001

US 6297376, В1, 02.0.2001

US 5719147, 17.02.1998

US 6096742, 01.08.2000

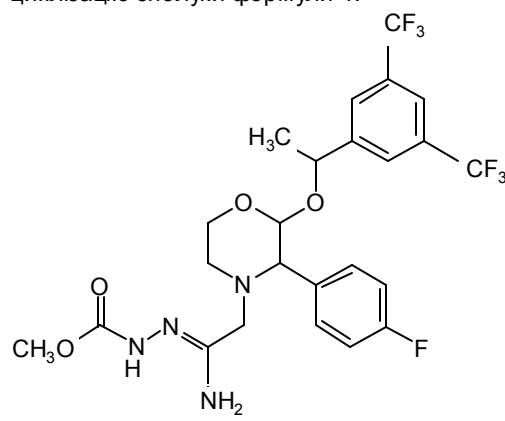
WO 97/02824, 30.01.1997

(57) 1. Спосіб одержання 5-[[2(R)-[1(R)-[3,5-  
біс(трифторметил)феніл]етокси]-3(S)-(4-  
фторфеніл)-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-3Н-  
1,2,4-триазол-3-ону формули 1:

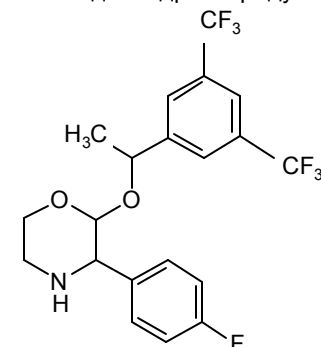
, 1

в якому здійснюють:

циклізацію сполуки формули 4:



4

при температурі 140-150 °С з одержанням сполуки  
формули 1.2. Спосіб за п. 1, де сполуку формули 4 одержують  
взаємодією гідрохлориду сполуки формули 2:

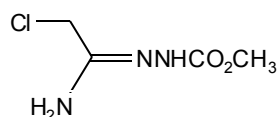
2

із сполукою формули 3:

(13) C2

(11) 84399

(19) UA



3

у присутності неорганічної основи і толуолу.

3. Спосіб за п. 2, у якому сполуку формули 2 піддають взаємодії зі сполукою формули 3 у присутності неорганічної основи, толуолу і полярного апротонного розчинника.

4. Спосіб за п. 3, у якому полярний апротонний розчинник вибирають з групи, що складається з диметилформаміду, диметилсульфоксиду, N-метилпіролідону, ацетонітрилу, N,N-диметилацетаміду і гексаметилфосфораміду.

5. Спосіб за п. 4, у якому полярним апротонним розчинником є диметилформамід або диметилсульфоксид.

6. Спосіб за п. 1, що додатково включає промивання сполуки формули 4 водною фазою перед циклізацією.

7. Спосіб за п. 6, у якому як водну фазу використовують водний розчин солі.

8. Спосіб за п. 7, у якому водний розчин солі містить щонайменше одну сполуку, вибрану з групи, що складається з KCl, KHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> і NaCl.

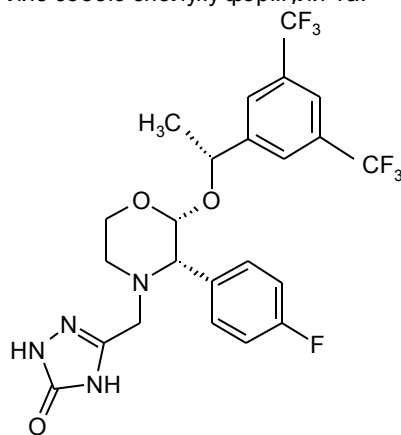
9. Спосіб за п. 8, у якому водний розчин солі містить KCl.

10. Спосіб за п. 1, що додатково включає сушіння перед циклізацією.

11. Спосіб за п. 2, у якому неорганічна основа вибрана з групи, що складається з карбонату натрію, карбонату цезію, гідроксиду натрію, гідроксиду калію і карбонату калію.

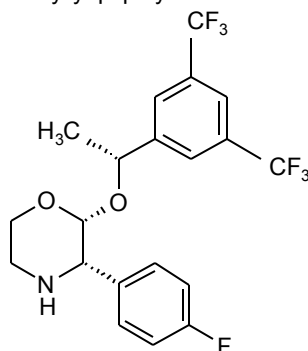
12. Спосіб за п. 11, у якому неорганічною основою є карбонат калію.

13. Спосіб за п. 1, у якому сполука формули 1 являє собою сполуку формули 1a:



1a.

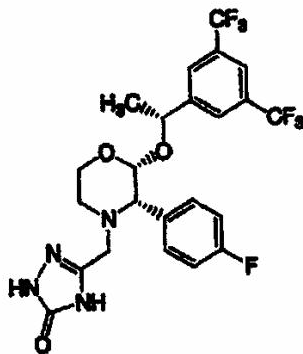
14. Спосіб за п. 2, в якому сполука 2 являє собою сполуку формули 2a:



2a.

Даний винахід відноситься до способів одержання

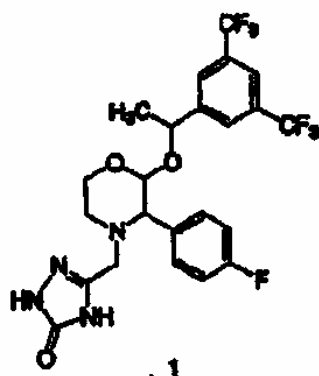
5-[[[2(R)-[1(R)-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси]-3(S)-(4-фторфеніл)-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-ону, апрепітанту,



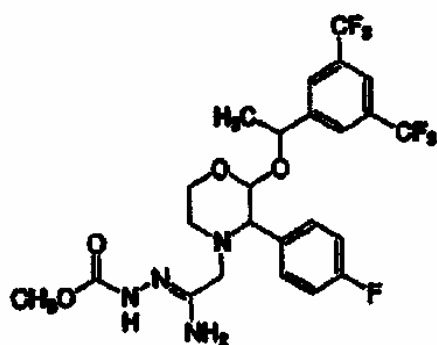
який є корисним терапевтичним агентом, особливо як антагоніст рецептора речовини Р (нейрокініну-1). Ця сполука розкрита як така, що володіє застосовністю в галузі терапії в патенті США №5719147.

Патенти США №№5637699, 6096742, 6229010 і 6297376 відносяться до способів одержання і розкриття поліморфних форм цієї сполуки. На відміну від раніше відомих способів, даний винахід відноситься до більш практичного і економічного способу одержання сполуки з відносно високим виходом і чистотою. Як така, існує потреба в способі одержання сполуки, який був би рентабельним і передбачав використання легко доступних реагентів.

Даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули 1:



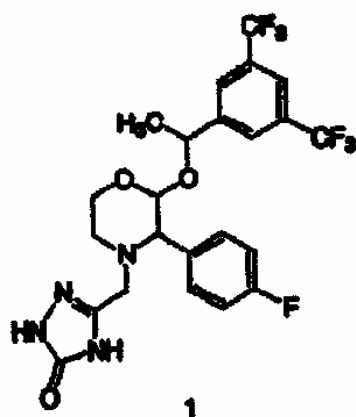
який включає:  
циклізацію сполуки формули 4:



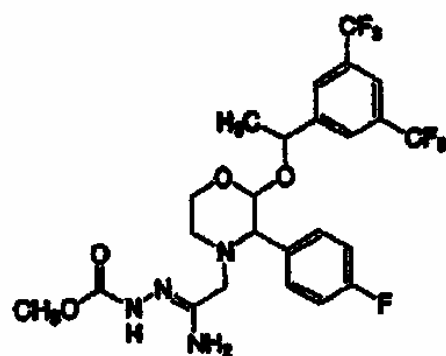
при температурі 140-150°C з утворенням сполуки формули 1.

Зокрема, такі сполуки являють собою антагоністи рецептора речовини Р (нейрокініну-1), які придатні, наприклад, при лікуванні психіатричних захворювань, запальних захворювань і блювання.

Даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули 1:

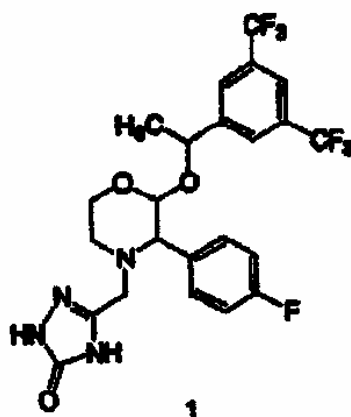


Спосіб включає:  
циклізацію сполуки формули 4:



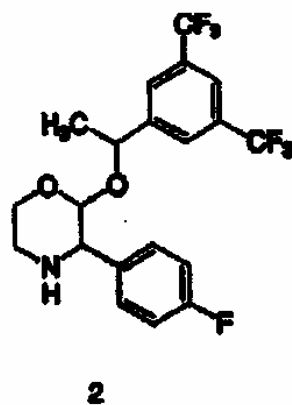
при температурі 140-150°C з утворенням сполуки формули 1.

Зокрема, даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули 1:

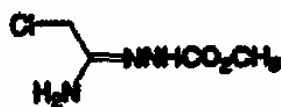


Спосіб включає:  
(а) взаємодію гідрохлориду сполуки формули

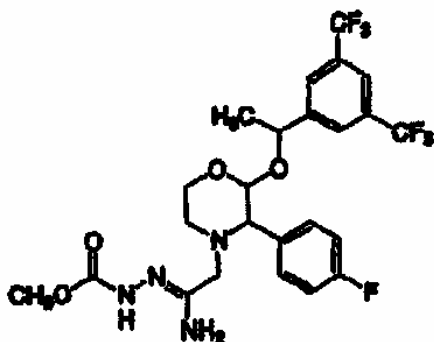
2:



в присутності неорганічної основи і толуолу із сполукою формули 3:



з утворенням сполуки формули 4:

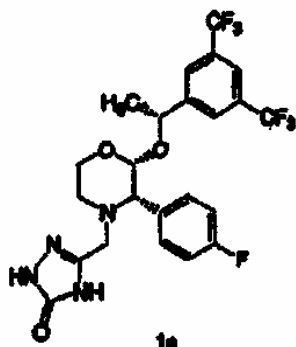


4

(b) промивання водною фазою, і

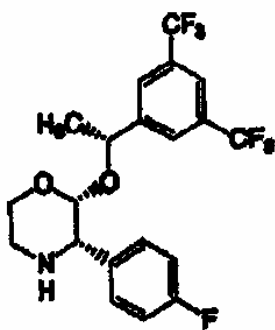
(c) циклізацію при температурі 140-150°C з утворенням сполуки формули 1.

Зокрема, розкривається спосіб одержання сполуки формули 1a:



1a

який включає взаємодію гідрохлориду сполуки формули 2a:



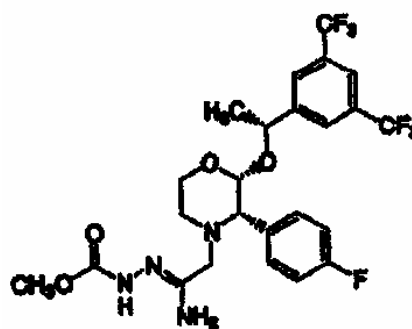
2a

в присутності неорганічної основи і толуолу із сполукою формули 3:



3

з утворенням сполуки формули 4a:



4a

(b) промивання водною фазою, і

(c) циклізацію при температурі 140-150°C з утворенням сполуки формули 1a.

Описана в даному описі стадія промивання звичайно передбачає використання водної фази, наприклад, води, і може необов'язково містити сіль. Представницькі приклади солей, які є корисними, включають KCl, KHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, NaCl і аналогічні солі. KCl є переважною сіллю.

В іншому аспекті даного винаходу, спосіб додатково включає стадію сушіння перед циклізацією.

Використаний в даному описі термін "неорганічна основа" відноситься до сполук, таких як карбонат натрію, карбонат цезію, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат калію і т.п. Зокрема, переважною неорганічною основою є карбонат калію.

Зокрема, даний винахід відноситься до способу, описаного вище, в якому сполука 2 або 2a взаємодіє із сполукою 3 в присутності неорганічної основи, толуолу і полярного апротонного розчинника. Використаний в даному описі термін "полярний апротонний розчинник" відноситься до розчинника, який ні віддає, ні приймає протони і вибраний, наприклад, з групи, що складається з: диметилформаміду (ДМФ), диметилсульфоксиду (ДМСО), N-метилпіролідону (NMP), ацетонітрилу (MeCN), N,N-диметилацетаміду (DMAc) і гексаметилфосфораміду (ГМФА).

Спосіб, описаний в даному описі, несподівано виявився ефективним, характеризується мінімальним утворенням суміші ізомерів і підвищеною внаслідок цього продуктивністю і чистотою. Заявлений спосіб також передбачає мінімальне використання токсичних розчинників.

2-[1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси-3-(4-фторфеніл)-1,4-оксазин], вихідний матеріал 2, і (2R,2-альфа-R,3a)-2-[1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси-3-(4-фторфеніл)-1,4-оксазин], вихідний матеріал 2a, можуть бути одержані відповідно до РСТ WO 01/94324 A1 (опублікованої 13 грудня 2001р.) і US 2002/0052494 A1 (опублікованим 2 травня 2002), або при використанні їх модифікацій. Вихідний матеріал може бути використаний безпосередньо або після очищення. Методи очищення включають кристалізацію, перегонку, хроматографію з нормальною або оберненою фазою. Наступний приклад приведений в ілюстративних цілях і не призначений для обмеження об'єму домагань розкритого винаходу.

Приклад 1  
[2R-[2 $\alpha$ (R\*),3 $\alpha$ ]]-5-[[2-[1-[3,5-  
біс(трифторметил)феніл]етокси]-3-(4-фторфеніл)-  
4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-  
3-он

Суміш вихідного матеріалу у вигляді гідрохлориду (2R,2-альфа-R,3a)-2-[1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси]-3-(4-фторфеніл)-1,4-оксазину (2a) (1,00кг; 2,11моль) і карбонату калію (1,02кг; 7,39моль) в ДМСО (2,2л) і толуолі (1,0л) охолоджують до 15°C. Додають суспензію амідразону 3 (367г; 2,22моль) в толуолі (1,5л). Суміш перемішують, а потім розподіляють між толуолом (4,0л) і водою (5,0л). Фази розділяють при 40°C. Органічний шар (утримуючий 4a) промивають водою (5,0л) при 40°C, а потім частково концентрують при атмосферному тиску, внаслідок чого одержують проміжну сполуку 4a, яку використовують на наступній стадії без виділення. Розчин, що утворюється, який містить проміжну сполуку 4a, нагрівають до 140°C протягом 3 годин, а потім дозволяють йому охолонути до кімнатної температури. Тверді речовини фільтрують і сушать у вакуумі при 40°C. Продукт (1,00кг) розчиняють в метанолі (10,0л) і додають 50г Dargoo. Суміш нагрівають при 60°C протягом 1год., а потім фільтрують при вказаній температурі. Фільтрату дозволяють повільно охолонути до кімнатної температури. Воду (5,0л) додають повільно протягом 1год. Суспензію охолоджують до 5°C і тверді речовини відфільтровують і сушать у вакуумі при 40°C, внаслідок чого одержують 0,96кг (85% загальний вихід) продукту [2R-[2 $\alpha$ (R\*),3 $\alpha$ ]]-5-[[2-[1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси]-3-(4-фторфеніл)-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-ону, (тобто 5-[[2(R)-[1(R)-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси]-3(S)-(4-

фторфеніл)-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-он).

Проміжна сполука 4a: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>=+84° (с=1,02, метанол);

<sup>1</sup>H ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,64 (с, 2H), 7,34 (шир.т, J=7,2H), 7,16 (с, 1H), 7,03 (т, J=8,4, 2H), 5,8 (дуж.шир.с, 2H), 4,88 (кв, J=6,6, 1H), 4,33 (д, J=2,8, 1H), 4,24 (тд, J=11,6, 2,0, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,66 (ддд, J=11,6, 3,2, 1,6, 1H), 3,46 (д, J=2,8, 1H), 3,31 (д, J=14,5, 1H), 2,96 (шир.д, J=11,6, 1H), 2,59 (д, J=14,5, 1H), 2,50 (тд, J=12,1, 3,2, 1H), 1,47 (д, J=6,6, 3H). Елементний аналіз: розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C 50,89; H 4,45; F 23,48; N 9,89. Знайдено: C 50,48; H 4,40; F 23,43; N 9,84.

Кінцевий продукт 1a: Т.пл.: 255°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>=+69° (с=1,00; метанол);

<sup>1</sup>H ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,70 (с, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,32 (с, 2H), 7,04 (т, J=8,7, 2H), 4,94 (кв, J=6,3, 1H), 4,35 (д, J=2,8, 1H), 4,28 (тд, J=11,5, 2,8, 1H), 3,66 (ддд, J=11,5, 3,3, 1,6, 1H), 3,54 (д, J=14,3, 1H), 3,48 (д, J=2,8, 1H), 2,88 (шир.д, J=11,9, 1H), 2,86 (д, J=14,3, 1H), 2,49 (тд, J=11,9, 3,6, 1H), 1,44 (д, J=6,3, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (100МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  164,1 (д, J=245,9), 158,7, 147,6, 147,0, 134,1 (д, J=3,1), 132,7 (д, J=33,4), 132,4 (д, J=8,0), 127,8 (м), 124,6 (кв, J=272,0), 122,3 (м), 116,1 (д, J=21,6), 97,1, 73,7, 70,5, 60,4, 53,6, 52,2, 24,7. Елементний аналіз, розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C 51,69; H 3,96; F 24,88; N 10,48. Знайдено: C 51,50; H 3,82; F 24,73; N 10,44. МСВР: 534,1480 (виміряно); 534,1502 (розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>).

Всі патенти і патентні публікації, цитовані в описі, включені як посилання у всьому об'ємі. Хоча винахід описаний і проілюстрований з посиланням на деякі конкретні варіанти його здійснення, фахівцям буде зрозуміло, що різні зміни можуть бути здійснені без відхилення від суті і об'єму домагань винаходу.