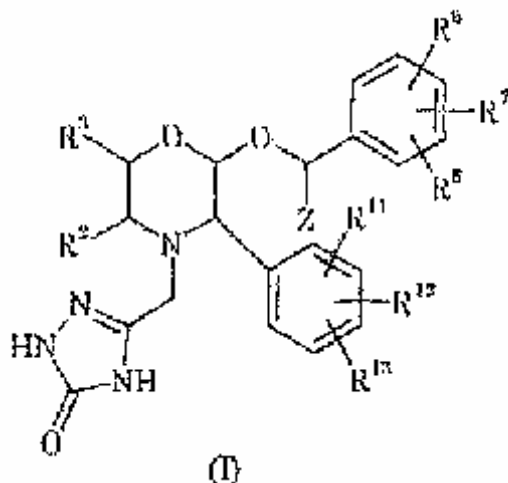


Даний винахід відноситься до способу отримання морфолінових похідних і, зокрема, до сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл) етокси) -3-(S)-(4-фторфеніл)-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфоліну, які застосовні як терапевтичні засоби.

Сполуки формули (I), нижче, які описані в міжнародній патентній заявці № WO 95/16679 (опублікованій 22 червня 1995р.), є сильнодіючими і селективними антагоністами рецепторів речовини Р (або нейрокініну-1).



де R² і R³ незалежно вибирають з групи, що складається з:

- (1) водню,
- (2) C₁₋₆-алкілу,
- (3) C₂₋₆-алкенілу і
- (4) фенілу;

R⁶, R⁷ і R⁸ незалежно вибирають з групи, що складається з

- (1) водню,
- (2) C₁₋₆-алкілу,
- (3) фтору,
- (4) хлору,
- (5) бромю,
- (6) йоду і
- (7) -CF₃;

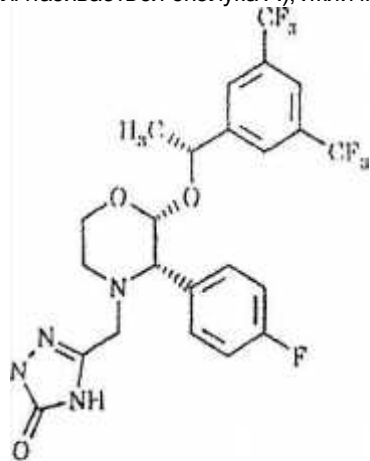
R¹¹, R¹² і R¹³ незалежно вибирають з групи, що складається з:

- (1) водню,
- (2) C₁₋₆-алкілу,
- (3) фтору,
- (4) хлору,
- (5) бромю,
- (6) йоду і (7) -CF₃;

Z представляє C₁₋₄-алкіл.

Зокрема, як було показано, сполука 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс (трифторметил) феніл) етокси) -3-(S)-(4-фторфеніл)-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфоліну володіє потенціалом при лікуванні блювоти, депресії і стану тривоги. Антагоністи речовини Р досліджуються також у відношенні інших нейропсихіатричних захворювань, включаючи біполярне порушення і шизофренію, а також постгерпетичну невралгію і біль.

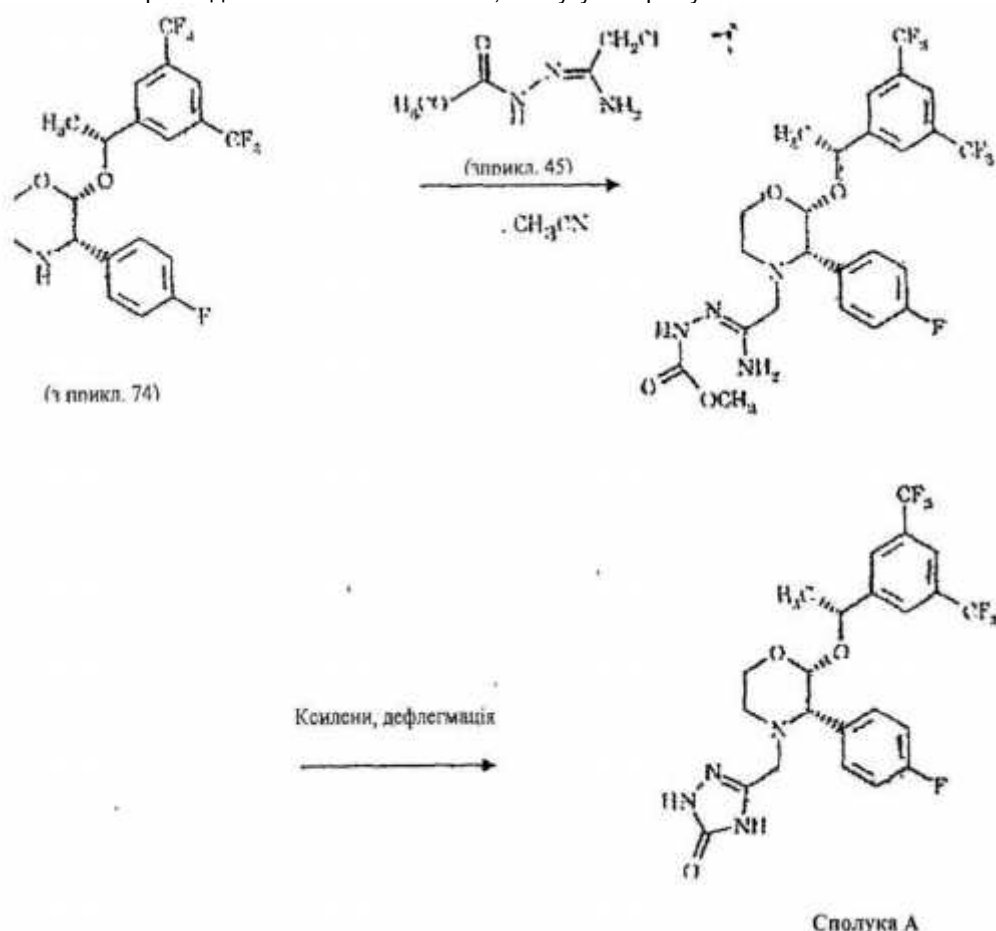
У міжнародному патентному описі № WO 95/16679 описане отримання 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)фетл)-етокси)-3-(S)-4-фторфеніл)-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)-морфоліну (далі називається сполука А), який має структуру:



Сполука А

двохстадійним способом, виходячи з 2-R)-(1-R)-(3,5-бис(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фторфеніл)морфоліну.

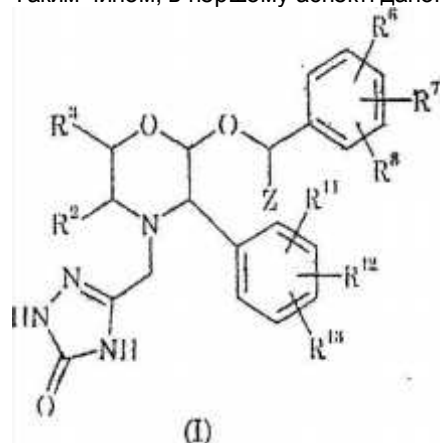
З посиланням на приклади 70 і 75 в WO 95/16679, сполуку А отримують таким чином:



Цей спосіб попереднього рівня техніки і, зокрема, необхідність наявності в ньому стадії високотемпературної циклізації представляє ряд практичних труднощів, які роблять його непридатним при інших спробах застосування у відносно малому масштабі. Отже, існує необхідність в розробці способу, який легко може змінюватися при збільшенні масштабу і, отже, може практично застосовуватися при промисловому виробництві.

Даний винахід, відповідно, забезпечує відповідний, ефективний спосіб, в якому використовується одностадійне алкілювання 3-хлорметил-1,2,4-триазолін-5-оном при температурі навколишнього середовища, що дає сполуки формули (I), і зокрема сполуку А, з більш високим виходом, ніж при двохладійному синтезі рівня техніки, і в якому виключається високотемпературна циклізація. Новий спосіб даного винаходу є не тільки енергетично більш ефективним (оскільки не потрібно нагрівання), але він також є більш продуктивним, забезпечуючи тим самим більш короткий за часом цикл при великому масштабі і більш високі робочі концентрації. Можливість здійснювати спосіб даного винаходу в одній реакційній судині, в якому необхідний продукт кристалізується з реакційної суміші при температурі навколишнього середовища, є явною перевагою в порівнянні з синтезом рівня техніки.

Таким чином, в першому аспекті даного винаходу пропонується спосіб отримання сполуки формули (I)



де R² і R³ незалежно вибирають з групи, що складається з:

- (1) водню,
- (2) C₁₋₆-алкілу,
- (3) C₂₋₆-алкенілу і

(4) фенілу;

R^6 , R^7 і R^8 незалежно вибирають з групи, що складається з:

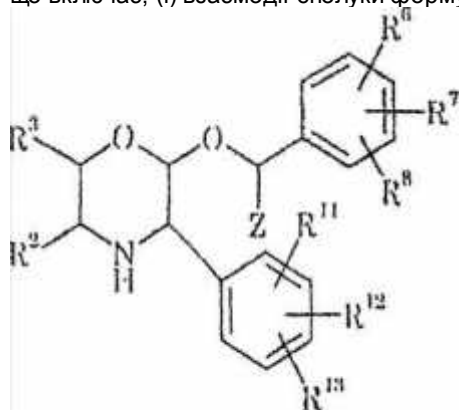
- (1) водню,
- (2) C_{1-6} -алкілу,
- (3) фтору,
- (4) хлору,
- (5) бромиду,
- (6) йоду і
- (7) $-CF_3$;

R^{11} , R^{12} і R^{13} незалежно вибирають з групи, що складається з;

- (1) водню,
- (2) C_{1-6} -алкілу,
- (3) фтору,
- (4) хлору,
- (5) бромиду,
- (6) йоду і
- (7) CF_3 ; і

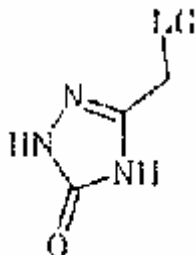
Z представляє C_{1-4} -алкіл,

що включає; (i) взаємодії сполуки формули (II)



(II)

або її солі, де R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} і Z, є такими як визначено раніше, із сполукою формули (III)



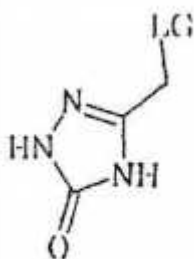
(III)

де LG представляє йдучу групу, вибрану з галогену (наприклад, бромиду, хлору або йоду) або алкіл- або арилсульфонатної групи (наприклад, мезилатної або тозилатної), в органічному розчиннику і в присутності основи; і

(ii) збір отриманої кристалічної сполуки формули (I).

В особливо переважному аспекті даного винаходу пропонується спосіб отримання сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фторфеніл)-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфоліну, що включає;

(i) взаємодію 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)-феніл)-етокси)-3-(S)-(4-фторфеніл)морфоліну або його солі із сполукою формули (III)



(III)

як указано раніше, в органічному розчиннику і в присутності основи; і
(ii) збір отриманого кристалічного 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фторфеніл)-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфоліну,
У сполуках формул (I) і (II), переважно R² і R³ обидва незалежно являють собою водень,
У сполуках формул (I) і (II), переважно R⁶ і R⁷ незалежно вибираються з фтору, і -CF₃, Зокрема, R⁶ і R⁷ обидва незалежно являють собою -CF₃.

У сполуках формул (I) і (II), R³ переважно є воднем.

У сполуках формул (I) і (II), R¹¹ переважно являє собою водень або фтор,

У сполуках формул (I) і (II), R¹² і R¹³ переважно обидва незалежно являють собою водень.

У сполуках формул (I) і (II), Z переважно являє собою -CH₃.

У сполуці формули (III) йдуча група LG переважно є хлором.

Відповідні для використання у вищенаведеній реакції основи включають органічні основи або, більш переважно, неорганічні основи. Відповідні органічні основи включають діізопропілетиламін або триетиламін. Відповідні неорганічні основи включають гідрид натрію або карбонат калію.

Відповідні для використання у вищенаведеній реакції органічні розчинники включають диметилформамід (особливо, коли використовується неорганічна основа) і ацетонітрил (особливо, коли використовується органічна основа).

Найбільш переважно, вищенаведену реакцію здійснюють в диметилформаміді в присутності карбонату калію.

Звичайно, вищенаведену реакцію здійснюють при кімнатній температурі.

Звичайно, сполуку формули (II) і, зокрема 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фторфеніл)-морфолін, що використовується на стадії (i) вищенаведеної реакції знаходиться в формі його вільної основи. Переважно, сполука формули (II) і, зокрема, 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фторфеніл)морфолін, що використовується на стадії (i) вищенаведеної реакції, знаходиться в формі його солі з (R)-камфорсульфоною кислотою. Більш переважно, сполука формули (II) і, зокрема, 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фторфеніл)-морфолін, що використовується на стадії (i) вищенаведеної реакції, знаходиться в формі його солі з пара-толуолсульфоною кислотою.

По додатковому або альтернативному аспекту даного винаходу пропонується спосіб отримання 3-хлорметил-1,2,4-триазолін-5-ону, який включає:

(i) обробку гідрохлориду семікарбазиду бензилоксiacетилхлоридом в умовах Шоттена-Баумана з отриманням бензилоксiacетилсемікарбазиду;

(ii) циклізацію продукту зі стадії (i) в лужних умовах з отриманням 3-бензюгосиметил-1,2,4-триазолін-5-ону;

(iii) гідрування продукту зі стадії (ii) з отриманням 3-гідроксиметил-1,2,4-триазолін-5-ону і

(iv) обробку продукту зі стадії (iii) хлоруючим агентом з отриманням 3-хлорметил-1,2,4-триазолш-5-ону.

Відповідно до ще одного додаткового або альтернативного аспекту даного винаходу пропонується спосіб отримання 3-гідроксиметил-1,2,4-триазол-5-ону, що включає стадії (i) - (iii), як описано вище.

На стадії (i) вище, умови Шоттена-Баумана переважно включають використання водного луку у відповідному розчиннику, такому як простий ефір, наприклад тетрагідрофуран, при зниженій температурі, наприклад, між -10°C і +10°C, переважно, 0°C. Особливо відповідним водним лугом є водний гідроксид натрію.

На стадії (ii) вище, циклізацію переважно здійснюють в присутності основи, такої як гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид натрію, при підвищеній температурі, звичайно при температурі утворення флегми.

На стадії (iii) вище, гідрування може бути здійснене каталітичним гідруванням з використанням водню у відповідному органічному розчиннику, такому як спирт, наприклад, метанол, в присутності каталізатора на основі благородного металу, такого як паладій або платина, або їх оксид, на носії, такому як деревне вугілля, і звичайно при кімнатній температурі і тиску. Більш переважно, гідрування здійснюють гідруванням з перенесенням у відповідному органічному розчиннику, такому як спирт, наприклад метанол, з використанням каталізатора гідрування, зокрема, паладію на деревному вугіллі, в присутності донора водню, такого як гіпосфит натрію, форміат триетиламонію, форміат калію, форміат амонію або циклогексен. Особливо переважний форміат амонію у воді. Гідрування з перенесенням переважно здійснюють при підвищеній температурі, наприклад, між 50°C і 70°C і переважно між 55°C і 60°C.

На стадії (iv) вище, хлоруючий агент представляє, наприклад, хлорангідрид неорганічної кислоти, такий як SOCl₂, PCl₅, PCl₃ і POCl₃. Особливо переважний тіонілхлорид (SOCl₂). Реакцію переважно здійснюють в органічному розчиннику, такому як ацетонітрил, звичайно при кімнатній температурі і тиску.

Наступні не обмежувальні приклади ілюструють способи даного винаходу.

ПРИКЛАД 1

Отримання 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(тоифторметил) феніл)етокси)-3-(S)-(4-фторфеніл)-4-(3-(5-оксо-1 H,4H-1,2,4-триазоло)-метил)-морфоліну

Розчин 3-хлорметил-1,2,4-триазолін-5-ону (3,18г) в ДМФ (30мл) додають протягом 1 години до суспензії солі 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси) -3-(S)-(4-фторфеніл) морфоліну і (II)-камфорсульфонової кислоти (15г) і карбонату калію (7,71г) в ДМФ (100мл) при 22°C. Реакційну суміш витримують при 22°C протягом 20 хвилин, потім додають воду (400мл) протягом 30 хвилин. Суміш, що кристалізується охолоджують на крижаній бані, витримують протягом 30 хвилин і продукт збирають фільтруванням. Тверду цільову речовину сполуки промивають водою (400мл), сушать на повітрі і сушать у вакуумі при 45-50°C. Вихід =11,4г; 98,1% вагових, аналіз ВЕРХ; 93,2% вихід по аналізу: (97/1 A% профіль по ВЕРХ).

ПРИКЛАД 2

Стадії (i) і (ii). Отримання 3-бенюгосиметил-1,2,4-триазолш-5-ону

Гранули гідроксиду натрію (10,83г) додають до холодного (0°C), розчину, що енергійно перемішується гідрохлориду семікарбазиду (15,1г) у воді (10мл)/ТГФ (50мл) в атмосфері азоту. Протягом п'яти хвилин

додають розчин бензилоксиацетилхлориду (25г) в ТГФ (100мл) і суміш витримують при 0°C протягом 2 годин (реакція завершується по ВЕРХ).

ТГФ видаляють при зниженому тиску, додають 2М розчин гідроксиду натрію (60мл), і розчин нагрівають до температури утворення флегми протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і залишають стояти на 18 годин. Розчин нейтралізують 6М соляною кислотою, і суспензію охолоджують на крижаній бані протягом 1 години. Продукт, збирають фільтруванням, промивають холодною водою (10мл) і сушать у вакуумі. Отримують 3-бензилоксиметил-1,2,4-триазолін-5-он (16,7г.) з 6.0% виходом у вигляді білої кристалічної твердої речовини. Т.пл. 190-192°C; ^1H ЯМР в d_6 ДМСО $\delta=4,20$ (2H, c, PhCH_2), 4,42 (2H, c, $\text{OCH}_2=\text{N}$), 7,25 (5H, c, Ph), 11,34 (1H, c₉ NH) і 11,50 (1H, c, NH) м.д. і ^{13}C ЯМР в d_6 ДМСО $\delta=64,1$ ($\text{OCH}_2\text{C}=\text{N}$), 72,4 (PhCH_2O), 128, 5 (Ph), 128,6 (Ph), 129,1 (Ph), 138,5 (Ph), 145,4 (ON) і 157,1 (NHCONH) м.д.; мас-спектроскопія $\text{M}+\text{H}=206$, $\text{M}+\text{NH}_4=223$.

Стадія (iii). Отримання 3-гідроксиметил-1,2,4-триазолін-5-ону.

3-бензилоксиметил-1,2,4-триазолін-5-он (31г) і 10% паладій на деревному вугіллі (3,1г) суспендують в метанолі (200мл) в атмосфері азоту. Додають розчин формиату амонію (47,7г) у воді (20мл), і суміш енергійно перемішують і нагрівають до 55-60°C. Через 2 години додають 10% паладій на деревному вугіллі (3,1г) і через 3 години завантажують каталізатор (1,55г) і формиат амонію (9,5г) у воді (4мл). Через 4 години реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і залишають стояти на ніч. Метанольний розчин випаровують при зниженому тиску до невеликого об'єму і промивають безперервним доданням метанолу (3л) при 50-55°C для видалення надлишку формиату амонію. Гарячу суміш фільтрують через solka sloe (15г), фільтрат концентрують до невеликого об'єму і розчинник замінюють на ацетонітрил (2x400мл). Суспензію концентрують до приблизно 100мл, продукт збирають фільтруванням і потім сушать у вакуумі. Отримують 3-гідроксиметил-1,2,4-триазолін-5-он (17,1г) з 98,3% виходом, Т.пл. 187-189°C (лит. = 187°C); ^1H ЯМР в d_6 ДМСО $\delta=4,34$ (2H, c, HOCH_2) і 11,42 (2H, шс, NH) м.д. і ^{13}C ЯМР в d_6 ДМСО $\delta=56,3$ (HOCH_2), 148,5 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$) і 157,1 (NHCONH) м.д.; мас-спектроскопія $\text{M}+\text{H}=116$, $\text{M}+\text{NH}_4=133$.

ПРИКЛАД 3

Отримання 3-хлорметил-1,2,4-триазолін-5-ону

Тіонілхлорид (19,9г) додають протягом п'яти хвилин до суспензії 3-гідроксиметил-1,2,4-триазолін-5-ону (17г) в ацетонітрилі (170мл) при 20°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш витримують протягом 18 годин при 20°C. [Примітка: через 30 хвилин весь початковий матеріал розчиняється. Через 1 годину продукт починає кристалізуватися]. Аналіз ТШХ (SiO_2 ; етилацетат/метанол (9/1).; I_2) показує, що реакція завершена. Однією порцією додають гексан (510мл), реакційну суміш охолоджують на крижаній бані протягом 1 години, і продукт збирають фільтруванням. Тверду речовину промивають гексаном (100мл) і сушать у вакуумі. 3-Хлорметил-1,2,4-триазолін-5-он (17,2г) отримують у вигляді білої твердої речовини з 87,4% виходом. Т.пл. 197-199°C; ^1H ЯМР в d_6 ДМСО $\delta=4,43$ (2H, c, CH_2), 11,48 (1H, c, NH) і 11,64 (1H, c, NH) м.д. і ^{13}C ЯМР в d_6 ДМСО $\delta=37,0$ (C1CH_2), 144,4 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$) і 156,8 (NHCONH) м.д.

ПРИКЛАД 4

Альтернативне отримання 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фторфеніл)-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфоліну

(1) Альтернативний спосіб з використанням N,N-діізопропілетиламіну/ДМФ

Розчин 3-хлорметил-1,2,4-триазолін-5-ону (2,56г) в ДМФ (20мл) додають протягом 1 години до суспензії солі 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фторфеніл)-морфоліну і паратолуолсульфонової кислоти (12г) і N,N-діізопропілетиламіну (5,15г) в ДМФ (40мл) при 21°C. Реакційну суміш витримують при 21-23°C протягом 30 хвилин, потім додають воду (120мл) протягом 20 хвилин. Суміш, що кристалізується, охолоджують на крижаній бані, витримують протягом 30 хвилин і продукт збирають фільтруванням. Тверду цільову сполуку промивають водою (96мл), сушать на повітрі і сушать у вакуумі при 50°C. Вихід = 96,5г; 99,7% вихід при виділенні.

(2) Альтернативний спосіб з використанням карбонату калію/ДМФ

Розчин 3-хлорметил-1,2,4-триазолін-5-ону (1,40г) в ДМФ (13,5мл) додають протягом 1 години до суспензії солі 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фторфеніл)морфоліну і паратолуолсульфонової кислоти (6,77г) і карбонату калію (1,55г) в

ДМФ (27 мл) при 19°C. Реакційну суміш витримують при 19-21°C протягом 30 хвилин, потім додають воду (81мл) протягом 20 хвилин. Суміш, що кристалізується, охолоджують на крижаній бані, витримують протягом 30 хвилин і продукт збирають фільтруванням. Тверду цільову сполуку промивають водою (54мл), сушать на повітрі і сушать у вакуумі при 50°C. Вихід = 5,37г; 98,0% кількісне визначення ВЕРХ по вазі; 96,4% вихід по аналізу.