



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57089 (13) C2

(51) 7 C07D265/32, A61K31/535

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

(54) ПОЛІМОРФНА ФОРМА 2-(R)-(1(R)-(3,5-БІС(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ)ЕТОКСИ)-3-(S)-(4-ФТОР)ФЕНІЛ-4-(3-(5-ОКСО-1Н,4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛО)МЕТИЛ)МОРФОЛІНУ ЯК АНТАГОНІСТ РЕЦЕПТОРА ТАХІКІНІНУ

1

2

(21) 99127240
(22) 01 07 1998
(24) 16 06 2003
(86) PCT/US98/13766, 01 07 1998
(31) 60/051,600
(32) 02 07 1997
(33) US
(31) 9800216 5
(32) 07 01 1998
(33) GB
(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р.
(72) Крокер Луїс, US, Макколи Джеймс, US
(73) МЕРК ЕНД КО, ІНК, US
(56) WO 9516679, 22 06 95
(57) 1 Поліморфна форма сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)морфоліну

2 Поліморфна форма за пунктом 1, яка по суті відрізняється рентгенівською порошковою дифрактограмою з характерними відображеннями приблизно 12 0, 15 3, 16 6, 17 0, 17 6, 19 4, 20 0, 21 9, 23 6, 23 8 і 24 8° (2 тета)
3 Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і ефективну кількість поліморфної форми за пунктом 1
4 Поліморфна форма за п. 1, яка по суті не містить сполуку 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)морфоліну з рентгенівською порошковою дифрактограмою з характерними відображеннями приблизно 12 6, 16 7, 17 1, 17 2, 18 0, 20 1, 20 6, 21 1, 22 8, 23 9 і 24 8° (2 тета)
5 Фармацевтична композиція за п. 3, що містить поліморфну форму сполуки за п. 2 і по суті не містить поліморфну форму сполуки за п. 4

Даний винахід відноситься до нових поліморфних форм сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)морфоліну

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних препаративних форм, що містять дану нову поліморфну форму сполуки в якості активного інгредієнта і до використання даної сполуки і його препаративної форми при лікуванні певних захворювань

Нова поліморфна форма даного винаходу являє собою антагоніст рецептора тахікініну, що використовується при лікуванні або профілактиці розладів центральної нервової системи, запальних захворювань, болю або мігрени, астми і блювоти

Ця поліморфна форма має переваги над іншими відомими формами 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метил)морфоліну, що полягають в термодинамічній стабільності і в тому, що дана форма під-

ходить для включення в фармацевтичні препаративні форми

Рівень техніки

Нейропептидні рецептори для речовини Р (нейрокінін-1, НК-1) широко поширені в нервовій системі ссавців (особливо в мозку і спинномозковому вузлі), циркуляторній системі і периферійних тканинах (особливо в дуоденальних і тонкій кишці) і залучені до регулювання ряду різноманітних біологічних процесів. Це включає сенсорне сприйняття нюху, зір, слух і біль, руховий контроль, рухову функцію шлунка, вазодилатацію, слиновиділення і сечовипускання. Речовина Р (також звана в даному описі «ВР») є ундекапептидом природного походження, що належить до тахікінінового сімейства пептидів, причому останній має таку назву завдяки тому, що він надає дію, спонукаючи до скорочення, на позасудинну тканину гладкої мускулатури. Тахікініни відрізняються постійною послідовністю з кінцевим карбоксиллом Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂. Крім ВР відомі тахікініни ссавців включають нейрокінін А і нейрокінін В. В номенклатурі, що є в цей час, рецепто-

(13) C2

(11) 57089

(19) UA

ри для ВР, нейрокініну А і нейрокініну В позначені як НК-1, НК-2 і НК-3 відповідно

Речовина Р є фармакологічно активним нейропептидом, який утворюється у свавців і діє як вазодилатор (судинорозширювальний чинник), депресант, стимулює слиновиділення і створює підвищену капілярну проникність. Він також здатний продукувати як аналгезію, так і гіпералгезію у тварин, в залежності від дози і сприйнятливості тварини до болю.

Розглядали можливість використання антагоніста рецептора тахікініну при болю, головному болю, особливо мігрени, хворобі Альцгеймера, розсіяного склерозу, ослаблення синдрому відміни морфіну, серцево-судинної атеросклеротичної хвороби, едеми, такої як едем, викликана термічним пошкодженням, хронічних запальних захворювань, таких як ревматоїдні артрити, астми/бронхіальний плеврит, активності та інших респіраторних захворювань, включаючи алергічні риніти, запальні захворювання кишечника, включаючи неспецифічний виразковий коліт і хворобу Крона, пошкодження і запальних захворювань очей, проліферативний втредетрит, слизовому коліт і розладах функції сечового міхура, включаючи і гіперрефлексію детрузера сечового міхура.

Більш того було висунене припущення, що антагоністи рецептора тахікініну можуть використовуватися при лікуванні наступних захворювань: депресія, дистимічні розлади, хронічна обструкція дихальних шляхів, гіперчутливість, така як синдром отруйного плюща, вазоспастичні захворювання, такі як ангіна і хвороба Рейнольда, фібрози і захворювання колагену, такі як склеродермія і еозинофільний фасциоз, рефлексорна симпатична дистрофія, така як синдром плеча, розлади аддукції, такі як алкоголізм, соматичні розлади, пов'язані зі стресом, невралгія, невралгія, розлади, пов'язані з імунологічною активацією або пригнобленням, такі як системний червоний вовчак, офтальмологічні захворювання, такі як кон'юнктивіт, весняний кон'юнктивіт і подібні, та шкірні захворювання, такі як контактний дерматит, атопічний дерматит, кропивниця та інші екзематозні дерматити.

Були зроблені спроби отримати антагоністи рецепторів речовини Р та інших пептидів тахікініну для більш ефективного лікування різних захворювань і розладів, перерахованих вище. Зокрема, в PCT Publication No WO 94/00440, EPO Publication No, 0 577 394 і PCT Publication No WO 95/16679 описані певні сполуки морфіну і тіоморфіну в якості антагоністів речовини Р. Зокрема, сполука 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолін описана як цільова сполука прикладу 75 в PCT Publication No WO 95/16679. Ця сполука далі ідентифікована як поліморфна форма, позначена в даному описі як «Форма II».

З морфологічних форм фармацевтичних сполучень можуть представляти інтерес ті, які включені в розробку відповідних дозованих форм, оскільки якщо морфологічна форма не залишається незмінною під час клінічних дослі-

джень і досліджень на стабільність, точна дозована форма, що використовується або вимірюється, не може бути порівнянна від однієї партії до іншої. Якщо фармацевтична сполука виробляється для використання в якості лікарського засобу, важливо визначити морфологічну форму, що входить в кожну дозовану форму для того, щоб бути впевненим, що в процесі виробництва використовуються одні і ті ж форми і що в кожну дозовану форму включена одна і та ж кількість лікарського засобу. Тому, необхідно пересвідчитися, що присутня або єдина морфологічна форма, або деякі відомі комбінації морфологічних форм. Крім того, певні морфологічні форми можуть демонструвати поліпшену термодинамічну стабільність і можуть бути більш придатними, ніж інші морфологічні форми, для включення в фармацевтичні препаративні форми. У даному описі поліморфна форма хімічної сполуки має однако-ву хімічну суть, але різну кристалічну структуру.

Опис малюнків

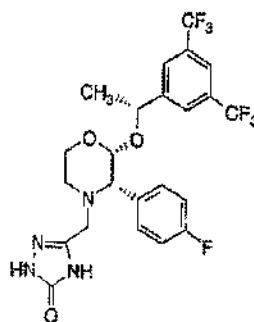
На Фіг 1 представлена рентгеновська порошкова дифрактограма Форми I 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну.

На Фіг 2 представлена рентгеновська порошкова дифрактограма Форми II 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну.

Докладний опис винаходу

Даний винахід відноситься до нової поліморфної форми сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну і способу отримання цієї поліморфної форми.

Сполука 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну має наступну структуру



і є антагоністом рецептора тахікініну, що використовується при лікуванні запальних захворювань, болю або мігрени, астми і блювоти.

Ця конкретна поліморфна форма (позначена як «Форма I») перевершує по властивостях інші кристалічні форми сполуки, оскільки є більш термодинамічно стабільною, ніж інші морфологічні форми і більш придатною для включення в фармацевтичні препаративні форми.

Даний винахід також відноситься до способу отримання Форми I 2-(R)-(1-(R)-(3,5-

біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-3Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну, який включає зрівноважування Форми II 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну в розчиннику, вибраному з етанолу, 2-пропанолу, ацетонітрилу та ізопропілацетату

Даний винахід також відноситься до способу отримання Форми I 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну, який включає

нагрівання зразка 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну необов'язкової морфологічної композиції до температури від 215 до 230°C, і потім охолодження зразка до температури навколишнього середовища

Зокрема, нагрівання 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну може проводитися в диференціальній скануючій калориметричній комірі у відкритому резервуарі в атмосфері азоту і 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну може бути нагрітий до температури 215-230°C і потім охолоджений до кімнатної температури. Переважно, морфологічна композиція вихідного 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну являє собою Форму II

Крім того, даний винахід відноситься до альтернативного способу, особливо придатного для отримання Форми I 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну в промисловому масштабі, який включає

суспендування 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну необов'язкової морфологічної композиції в розчині метанол/вода, де розчин переважно має співвідношення 2/1(об/об), додавання затравочних кристалів Форми I 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну,

перемішування отриманої суміші при температурі біля 0 - 50°C протягом часу, достатнього для утворення Форми I 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну, і

збір отриманої Форми I 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну

Так само даний винахід відноситься до способу отримання морфологічно гомогенного 2-(R)-

(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну, що включає будь-який з описаних вище процесів

Сполука даного винаходу, нова поліморфна форма 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну являє собою антагоніст рецептора тахікініну, що використовується при лікуванні запальних захворювань, болю або мігрені, астми і блювоти. Відповідно, даний винахід дає відноситься до фармацевтичних препаративних форм, що містять цю поліморфну форму в якості активного інгредієнта, і до використання цієї поліморфної форми і її препаративних форм при лікуванні певних захворювань

Форма I 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну є безводною і негігроскопічною і демонструє високу ступінь термостабільності в твердій речовині, як такий, і у водно-спиртовому розчині

Форма II являє собою безводний кристалічний матеріал, плавкий при температурі 254°C, який отримують безпосередньо перекристалізацією при хімічному синтезі 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну

Порошкова дифракція рентгенівських променів (ПДРП)

Дослідження із застосуванням порошкової дифракції рентгенівських променів широко використовуються для визначення молекулярних структур, кристалічності і поліморфізму. Дифрактограми порошкової дифракції рентгенівських променів (ПДРП) записують на порошковому дифрактометрі Philips, модель APD 3720, обладнаному 3кВ рентгенівським генератором (випромінювання CuKα1) і NaI (Ti) сцинтиляційним детектором. Вимірювання проводять від 3° до 45° (2 тета), використовуючи зразок, що зберігається при кімнатній температурі, результати подані на фіг 1 і фіг 2

Форма I 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що має характерні відображення приблизно 12 0, 15 3, 16 6, 17 0, 17,6, 19 4, 20 0, 21 9 23 6, 23 8 і 24 8° (2 тета)

Форма II 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що має характерні відображення приблизно 12 6, 16 7, 17 1, 17 2, 18 0, 20 1, 20 6, 21 1, 22 8, 23 9 і 24 8° (2 тета)

Дані дифрактограми (ПДРП) підтверджують, що обидва зразки мають певну кристалічну форму. Як Форма I, так і Форма II демонструють значні характеристичні піки кристалічного матеріалу

Диференціальна скануюча калориметрична комірка (ДСК)

Диференціальна скануюча калориметрія Форми I 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну) і Форми II 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну) не демонструє значних відмінностей їх термічних властивостей. Обидві фази дають термограми з єдиною ендотермою плавлення при одній і тій же температурі.

Зокрема, крива ДСК Форми 12-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну) демонструє єдину ендотерму плавлення з піковою температурою 255,8°C, температурою початку екстраполяції 254,7°C і ентальпією 105 Дж/г. Крива ДСК Форми II 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну) також демонструє єдину ендотерму плавлення з піковою температурою 255,6°C, температурою початку екстраполяції 254,4°C і ентальпією 107 Дж/г.

ЯМР

Спектри протонного і вуглецевого ядерного магнітного резонансу Форми I і Форми II не показали ніяких хімічних змін в сполученні при перетворенні з Форми II в Форму I.

Розчинність

Розчинність Форми I в 2/1(об/об) метанол/вода при температурі 0°C становить $0,9 \pm 0,1$ мг/мл. Розчинність форми II в 2/1(об/об) метанол/вода при температурі 0°C становить $1,3 \pm 0,2$ мг/мл. Співвідношення розчинності дорівнює 1,4, що показує, що Форма I є більш стабільним поліморфом. Форма I більш стабільна, ніж Форма II на 0,2 ккал/моль.

Тиски пари

Тиск пари Форми I і Форми II при підвищених температурах був однаковим при дослідженні за методикою ефузі Кнудсена.

Дослідження антагонізму до тахікініну

Сполука даного винаходу, поліморфна Форма I 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну) використовується для антагонізування тахікінінів, зокрема, речовини P і нейрокініну А при лікуванні шлунково-кишкових розладів, розладів центральної нервової системи, запальних захворювань, болю або мігрені, астми і блювоти у ссавців при необхідності такого лікування. Така активність може бути продемонстрована в наступному дослідженні.

А. Експресія рецептора в COS

Для експресії клонованого людського рецептора нейрокініну-1 (НК1Р) з боку в COS, кДНК для людського НК1Р клонують у вектор експресії pCDM9, який отримують з pCDM8 (INVITROGEN), вставляючи резистентний до ампіциліну ген (нуклеотид 1973-2964 з BLUESCRIPT SK+) в дільницю Sac II. Трансфекції 20мкг плазмиду ДНК в 10

мільйонів кліток COS досягають електропорацією в 800мкл трансфекційного буфера (135мМ NaCl, 1,2мМ CaCl₂, 1,2мМ MgCl₂, 2,4мМ K₂HPO₄, 0,6мМ KH₂PO₄, 10мМ глюкози, 10мМ HEPES pH 7,4) при 260 В і 950мкф, використовуючи IBI GENEZAPPER (IBI, New Haven, CT). Клітки інкубують в 10% фетальній телячій сироватці, 2мМ глутаміну, 100Од/мл пеніцилін-стрептоміцин і 90% модифікованому за способом Дюльбекко середовищі Голка (DMEM) (GIBCO, Grand Island, NY) в 5% CO₂ при температурі 37°C протягом трьох днів до дослідження на сполучання.

В. Спійка експресія в CHO

Для отримання стійкої лінії кліток, експресуючої клонований людський НК1Р, кДНК субклонують у вектор pRcCMV (INVITROGEN). Трансфекції 20мкг плазмиду ДНК в CHO клітки досягають електропорацією в 800мкл трансфекційного буфера з додаванням 0,625мг/мл ДНК сперми Herling при 300 В і 950мкф, використовуючи IBI GENEZAPPER (IBI). Трансфектовані клітки інкубують в середовищі CHO [10% фетальної телячої сироватки, 100Од/мл пеніцилін-стрептоміцин, 2мМ глутаміну, 1/500 флоксантинтимідин (ATCC), 90% середовища IMDM (JHR BIOSCIENCES, Lenexa, KS), 0,7мг/мл G418 (GIBCO)] в 5% CO₂ при температурі 37°C доти, поки колонії залишаються видимими. Кожну колонію відділяють і розмножують. Клоні кліток з найбільш високим числом людського НК1Р відбирають для подальшого використання, наприклад, для скринінгу лікарських засобів.

С. Протокол дослідження з використанням COS або CHO

Дослідження сполучання людського НК1Р, експресованого або в COS, або в CHO клітках засновані на використанні 125I-речовини P (125I-BP, від DU PONT, Boston, MA) у вигляді радіоактивного міченого ліганду, який порівнюють з неміченою речовиною P або будь-яким іншим лігандом для сполучання людського НК1Р. Одношарову культуру кліток COS або CHO дисоціюють неферментним розчином (SPECIALITY MEDIA, Lavalette, NJ) і повторно суспендують у відповідному об'ємі зв'язуючого буфера (50мМ Трис pH 7,5, 5мМ MnCl₂, 150мМ NaCl, 0,04мг/мл бацитрацину, 0,004мг/мл лейпептину, 0,2мг/мл АЕС, 0,01мМ фосфорамідону) таким чином, щоб 200мкл суспензії кліток могли б давати початок біля 10 000 чіх (число імпульсів в хвилину) специфічного 125I-BP сполучання (приблизно від 50 000 до 200 000 кліток). У дослідженні сполучання 200мкл кліток додають в пробірку, що містить 20мкл 1,5 - 2,5нМ 125I-BP і 20мкл неміченої речовини P або будь-якої іншої сполуки, що тестується. Пробірки інкубують при температурі 4°C або при кімнатній температурі протягом 1 години при обережному струшуванні. Сполучені радіоактивні клітки відділяють від несполучених радіоактивних кліток за допомогою фільтра GF/C (BRANDEL, Geithersburg, MD), який заздалегідь зволожують 0,1% поліетиленіміном. Фільтр промивають 3мл промивального буфера (50мМ Трис pH 7,5, 5мМ MnCl₂, 150мМ NaCl) три рази і його радіоактивність визначають лічильником гамма-випромінювання.

Активізація фосфоліпази С НКІР може також бути виміряна в СНО клітках, експресуючих людський НКІР визначенням акумуляції інозит монофосфату, який є продуктом деградації ІРЗ. Клітки СНО висівають в 12-комірковий планшет в кількості 250 000 кліток на комірку. Після інкубування в середовищі СНО протягом 4 днів, клітки завантажують 0 025мкСі/мл 3Н-міоінозиту за допомогою інкубації протягом ночі. Позаклітинну радіоактивність видаляють промиванням фізіологічним розчином з додаванням фосфатного буфера. У комірки додають LiCl до кінцевої концентрації 0 1М з або без сполуки, що тестується, і інкубацію продовжують при температурі 37°C протягом 15 хвилин. Речовину Р додають в комірки до кінцевої концентрації 0 3нМ для активації людського НКІР. Через 30хв інкубування при температурі 37°C середовище видаляють і додають 0 1 N HCl. Кожну комірку обробляють ультразвуком при температурі 4°C і екстрагують СНCl3/метанол (1 : 1). Водну фазу наносять на 1 мл іонообмінну колонку Dowex AG 1X8. Колонку промивають 0 1 N мурашиною кислотою і далі 0 025 M форміат амонію-0 1 N мурашина кислота. Інозит монофосфат елюють 0 2 M форміат амонію-0 1 N мурашина кислота і проводять кількісний аналіз за допомогою лічильника бета-випромінювання.

Активність даної сполуки також може бути продемонстрована за допомогою дослідження, описаного у Lei, et al, British J Pharmacol, 105, 261-262 (1992).

Сполука даного винаходу представляє велику цінність при лікуванні широкого спектра клінічних станів, які характеризуються присутністю надмірної активності тахікініну, зокрема, речовини Р.

Таким чином, наприклад, надмірна активність тахікініну, і зокрема, речовини Р, має місце при різних розладах центральної нервової системи. Такі розлади включають порушення настрою, такі як депресія, або більш конкретно, депресивні розлади, наприклад, епізодичні або значні нервові розлади, що повторюються і дистимічні розлади, або біполярні розлади, наприклад, біполярний розлад I ступеня, біполярний розлад II ступеня і циклотимічні розлади, тривоги, таку як паніка з або без агорафобії, агорафобія з історією паніки, певні фобії, наприклад, певна боязнь тварин, нав'язливі компульсивні розлади, стреси, включаючи посттравматичний стрес і гострий стрес, і загальні стани тривоги, шизофренії та інші психотичні розлади, наприклад, шизофренічні розлади, шизоафективні розлади, стан марення, короткострокові психотичні розлади, розділені психотичні розлади і психотичні розлади з маренням або галюцинаціями, деліріозний синдром, недоумство, амнезія та інші розлади пам'яті і нейродегенеративні розлади, такі як хвороба Альцгеймера, маразматичне недоумство або недоумство типу Альцгеймера, судинна деменція та інші стани недоумства, наприклад, що були слідством ВІЛ інфекції, травми голови, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, хвороби Піка, хвороби Крецьфельда-Якоба, або що були слідством множинних етіологій, хвороба Паркінсона та інші розлади екстрапірамідального руху, такі як

розлади руху, викликані прийомом лікарських засобів, наприклад, нейролептичний паркінсонізм, нейролептичний злоякісний синдром, нейролептична гостра дистонія, нейролептична гостра акатизія, нейролептична пізня дискінезія і постуральне тремтіння, викликане прийомом лікарських засобів, розлади, пов'язані з прийомом певних речовин, виникаючи при використанні спирту, амфетамінів (або амфетаміноподібних речовин) кофеїну, конопель, кокаїну, галюциногенів, летючих препаратів і аерозольних летючих сполучень, нікотину, опію, похідних фенілгліцидину, седативних засобів, гіпнотичних засобів, і транквілізаторів, де викликані прийомом даних речовин розлади включають залежність і зловживання, інтоксикацію, синдром відміни, інтоксикаційне марення, марення, пов'язане з синдромом відміни, стійким недоумством, психотичні розлади, розлади настрою, тривоги, статеву дисфункцію і розлади сну, епілепсію, синдром Дауна, руйнування мієлінового шара, такі як MS і ALS та інші нейропатологічні розлади, такі як периферійна нейропатія, наприклад, діабетична і викликана хіміотерапією нейропатія, і невралгія при оперізуючому лишаї, невралгія трійчастого нерва, сегментальна або міжреберна невралгія та інші види невралгії, і церебральні судинні розлади, виникаючи внаслідок гострих або хронічних пошкоджень судин головного мозку, таких як церебральний інфаркт, субарахноїдальна кровотеча або церебральна едема.

Для тахікініну і, зокрема, речовини Р, також має місце при сприйнятті болю і болю. Сполука даного винаходу тому може бути використана для профілактики і лікування захворювань і станів, при яких домінуючим чинником є біль, включаючи пошкодження м'яких тканин і периферичні пошкодження, такі як гострі травми, остеоартрити, ревматоїдні артрити, м'язово-скелетний біль, особливо посттравматичний, хребетний біль, больовий синдром при сумісному запаленні м'яза і фасції, головний біль, епізіотомія, і опіки, глибокий і висцеральний біль, такий як серцевий біль, м'язовий біль, очний біль, лицьовий біль, наприклад, зубний біль, біль в животі, біль пневкологічного походження, наприклад, болі при менструації, і родові перейми, біль, пов'язаний з пошкодженням нервів і корнів, такий як біль, пов'язаний з розладами периферійної нервової системи, наприклад, ущемлення органу і авульсія плечевого сплетення, ампутація, периферійні невралгії, тик, долоро, атипічний лицьовий біль, пошкодження кореня нерва, і аранейдизм, біль, пов'язаний з карциномою, що часто визначається як біль при раковій пухлині, біль в центральній нервовій системі, такий як біль, викликаний пошкодженням спинного мозку або стовбура мозку, біль в нижній частині спини, ішіалгія, анкілозуючий спонділо-артрит, подагра, і біль від шрамів.

Антагоністи тахікініну і, зокрема, речовини Р, також можуть бути використані при лікуванні респіраторних захворювань, особливо тих, які пов'язані з надмірним виділенням слизу, таких як хронічна закупорка дихальних шляхів, бронхопневмонія, хронічний бронхіт, кістозний фіброз і астма, респіраторний дистрес-синдром у

дорослих і бронхоспазм, запальних захворювань, таких як запалення кишечника, псоріаз, фіброз, остеоартрит, ревматоїдний артрит, сверблячка і сонячна еритема, алергічних захворювань, таких як екзема і риніт, гіперчутливості, такий як захворювання типу «отруйний плющ», офтальмологічних захворювань, таких як кон'юнктивіт, весняний кон'юнктивіт і подібні, офтальмологічних станів, пов'язаних з проліферацією кліток, таких як проліферативна вітреоетинопатія, шкіряних захворювань, таких як контактний дерматит, атонічний дерматит, кропивниця та інші екзематозні захворювання

Антагоністи тахікініну 1, зокрема, речовини R, також можуть бути використані при лікуванні неоплазми, включаючи пухлину молочної залози, нейроангіобластому і дрібноклітинний рак, такий як рак дрібних кліток легкого

Антагоністи тахікініну 1, зокрема, речовини R, також можуть бути використані при лікуванні шлунково-кишкових (ШК) розладів, включаючи запальні захворювання і розлади ШКТ тракту, такі як гастрит, гастродуоденальну виразку, рак шлунка, лімфому шлунка, розлади, пов'язані з нейронним контролем внутрішніх органів, неспецифічний виразковий коліт, хворобу Крона, слизовий коліт і блювоту, включаючи гостру, затриману або передчасну блювоту, таку як блювота, викликана хімотерапією, радіацією, токсинами, вірусною або бактерійною інфекціями, вагітністю, розладами вестибулярного апарату, наприклад, закахування, запаморочення, і хвороба Мен'єра, хірургічне втручання, мігрень, коливання внутрішньочерепного тиску, гастро-езофагіальний рефлюкс, печія, надмірне споживання їжі або питва, підвищена кислотність в шлунку, печія або відригування, печія, наприклад, епізодична, нічна або печія після прийняття їжі і диспепсія

Антагоністи тахікініну 1, зокрема, речовини R, також можуть бути використані при лікуванні безлічі інших станів, включаючи пов'язані зі стресом соматичні розлади, рефлекторну симпатичну дистрофію, таку як синдром плеча, побічні імунологічні реакції, такі як відторгання пересаджених тканин і розлади, пов'язані з імунологічною активацією або пригніченням, такі як системна червона вовчанка, трансудація плазми, що є результатом хімотерапії цитокіну, розлади функцій сечового міхура, такі як цистит, гіперрефлексія детрузора сечового міхура і недержання сечі, фібрози і захворювання колагену, такі як склеродермія і еозинофільний фасциїоз, порушення руху крові, пов'язані з розширенням і звуженням судин, такі як ангіна, судинний головний біль, мігрень і хвороба Рейнольда, і біль або сприйняття болю, супроводжує або пов'язане з будь-яким з перерахованих вище станів, особливо передача болю при мігрені

Сполука даного винаходу також представляє цінність при лікуванні поєднання вказаних вище станів, зокрема, при лікуванні сумісного постопераційного болю і постопераційної нудоти і блювоти

Сполука даного винаходу особливо корисна при лікуванні блювоти, включаючи гостру, від-

кладену або передчасну блювоту, таку як блювота, викликана хімотерапією, радіацією, токсинами, вагітністю, розладами вестибулярного апарату, рухом, хірургічним втручанням, мігренью і коливаннями внутрішньочерепного тиску. Більш конкретно, сполуку даного винаходу використовують при лікуванні блювоти, викликаної антинеопластичними (цитотоксичними) агентами, включаючи ті, які звичайно використовують при хімотерапії ракових пухлин

Приклади таких хімотерапевтичних агентів включають алкілюючі агенти, наприклад, азотну мазь, сполуку етиленіміну, алкілсульфонати та інші сполуки з алкілюючою дією, такі як нітрозомочевини, цисплатин і дакарбазин, антиметаболіти, наприклад, фолієва кислота, антагоністи пурину або піримідину, мітотичні інгібітори, наприклад, алкалоїди вінку і похідні подофіллотоксину, і цитотоксичні антибіотики

Конкретні приклади хімотерапевтичних агентів описані, наприклад, у D J Stewart в "Nausea and Vomiting Recent Research and Clinical Advances", Eds, J Kucharczyk, et al., CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, USA (1991), сторінки 177-203, особливо сторінка 188. Хімотерапевтичні агенти, що звичайно використовуються, включають цисплатин, дакарбазин (DTIC), дактиноміцин, мехлоретамін (азотна мазь), стрептозоцин, циклофосфамід, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), доксорубіцин (адриаміцин), даунорубіцин, прокарбазин, мітоміцин, цитарабін, етопозид, метотрексат, 5-фтороурацил, вінбластин, вінкрістин, блеоміцин і хлорамбуцил [RJ Gralla, et al., Cancer Treatment Reports, 68(1) 163-172 (1984)]

Сполуку даного винаходу також використовують при лікуванні блювоти, викликаної радіацією, включаючи радіаційну терапію, таку як при лікуванні рака, або нудоти, викликаної радіацією, і при лікуванні постопераційної нудоти і блювоти

Для лікування певних станів може бути бажано використати сполуку даного винаходу в поєднанні з іншими фармакологічно активними агентами. Повинно бути зрозумілим, що сполуки даного винаходу можуть бути присутні разом з іншими терапевтичними агентами у вигляді об'єднаної препаративної форми для одночасного, роздільного або послідовного використання для полегшення блювоти. Такі об'єднані препаративні форми можуть бути, наприклад, у вигляді подвійного пакетика

Ще одним аспектом даного винаходу є сполука даного винаходу в поєднанні з антагоністом 5-HT₃, таким як онданстрон, гранісетрон, тропісетрон або затісетрон, або іншими протиблювотними лікарськими засобами, наприклад, антагоністами дексаметазону або допаміну, такими як метоклопрамід. Крім того, сполука даного винаходу може вводитися в поєднанні з протизапальними кортико-стероїдами, такими як дексаметазон. Більш того, сполука даного винаходу може вводитися в поєднанні з хімотерапевтичними агентами, такими як алкілюючі агенти, антиметаболіти, мітотичні інгібітори або цитотоксичні антибіотики, як описано вище. Загалом, для використання в таких комбінаціях підходять будь-які дозовані форми відомих терапевтичних агентів,

що є в цей час

При тестуванні на моделі африканського тхора при викликаній цисплатиною блювоті, описаній у F D Tattersall et al., в Eur J pharmacol, (1993) 250, R5-R6, було виявлено, що сполука даного винаходу ослаблює нудоту і блювоту, викликану цисплатиною. Сполука даного винаходу також особливо корисна при лікуванні болю або сприйняття болю і/або запалень, і/або розладів, пов'язаних з ними, таких як, наприклад, нейропатія, така як діабетична і викликана хімотерапією нейропатія, постгерпетичні та інші невралгії, астма, остеоартрит, ревматоїдний артрит і головний біль, включаючи мігрень, гострий або хронічний напружений головний біль, пучковий головний біль, тимчасовий нижньощелепний біль і верхньощелепний порожнинний біль. Даний винахід також представляє сполуку даного винаходу для використання в терапії.

Згідно з ще одним або альтернативним аспектом, даний винахід представляє сполуку даного винаходу для використання при виробництві лікарських засобів для лікування або запобігання фізіологічним розладам, пов'язаним з надлишком тахікінінів, особливо речовини Р.

Даний винахід також представляє спосіб лікування або профілактики фізіологічних розладів, пов'язаних з надлишком тахікінінів, особливо речовини Р, де спосіб включає введення пацієнту, при необхідності такого лікування, знижуючої тахікінін кількості сполуки даного винаходу або композиції, що містить сполуку даного винаходу.

Для лікування певних станів може бути бажано використовувати сполуку даного винаходу в поєднанні з іншим фармакологічно активним агентом. Наприклад, для лікування респіраторних захворювань, таких як астма, сполука даного винаходу може бути використана в поєднанні з бронходилататором, таким як антагоніст β_2 -адренергічного рецептора або антагоніст тахікініну, який діє на НК-2 рецептори. Сполука даного винаходу і бронходилататор можуть вводитися пацієнту одночасно, послідовно або в поєднанні. Для лікування станів, які вимагають антагонізму обох нейрокініну-1 і нейрокініну-2, включаючи розлади, пов'язані з бронхоконстрикцією і/або трансудацією плазми в дихальних шляхах, такі як астма, хронічний бронхіт, захворювання дихальних шляхів або цистичний фіброз, сполука даного винаходу може бути використана в поєднанні з антагоністом тахікініну, який діє на рецептори нейрокініну-2, або з антагоністом рецептора тахікініну, який діє на обидва рецептори нейрокініну-1 і нейрокініну-2.

Подібним чином, сполука даного винаходу може бути використана з антагоністами лейкотрієну, такими як антагоніст лейкотрієну D₄, причому таку сполуку вибирають із сполук, описаних в Європейських патентах №№ 0 480 717 і 0 604 114 і в патентах США №№ 4 859 692 і 5 270 324. Ці поєднання особливо корисні при лікуванні респіраторних захворювань, таких як астма, хронічний бронхіт і кашель.

Даний винахід також представляє спосіб лікування респіраторних захворювань, таких як астма, який включає введення пацієнту, при не-

обхідності такого лікування, ефективної кількості сполуки даного винаходу і ефективної кількості бронходилататора. Даний винахід також представляє композицію, що містить сполуку даного винаходу, бронходилататор і фармацевтично прийнятний носій.

Повинно бути зрозуміло, що для лікування або профілактики мігрені, сполука даного винаходу може бути використана в поєднанні з іншими проти мігреневими агентами, такими як ерготаміни або агоністи 5-HT₁, особливо суматриптан або ризатриптан. Також для лікування реакційної гіпералгезії, сполука даного винаходу може бути використана в поєднанні з антагоністами N-метил-D-аспартата (NDMA), такими як дізоцилпін. Для лікування або профілактики запальних станів в нижньому сечовипускальному каналі, особливо циститів, сполуки даного винаходу можуть бути використані в поєднанні з протизапальним агентом, таким як антагоніст рецептора брадікініну. Даний винахід також включає композицію, що містить сполуку даного винаходу, бронходилататор і фармацевтично прийнятний носій.

Повинно бути зрозумілим, що для лікування або профілактики болю або сприйнятливості до болю сполука даного винаходу може бути використана в поєднанні з іншими анальгетиками, такими як ацетамінофен (парацетамол), аспірин та інші NSAID, зокрема, опіоїдними анальгетиками, особливо морфіном. Певні протизапальні агенти включають диклофенак, ібупрофен, індометацин, кетопрофен, напроксен, піроксикам і суліндак. Відповідні опіоїдні анальгетики для використання в поєднанні із сполукою даного винаходу включають морфін, кодеїн, дигідрокодеїн, діацетилморфін, гідрокодон, гідроморфон, леворфанол, оксиморфон, афенантин, бупренорфін, буторфанол, фентаніл, суфентаніл, меперидин, метадон, налбуфін, пропоксифен і пентазоцин або їх фармацевтичне прийнятні солі. Переважні солі даних опіоїдних анальгетиків включають сульфат морфіну, гідрохлорид морфіну, тарترات морфіну, фосфат кодеїну, сульфат кодеїну, бітарترات дигідрокодеїну, гідрохлорид діацетилморфіну, бітарترات гідрокодону, гідрохлорид гідроморфону, тарترات леворфанолу, гідрохлорид оксиморфону, гідрохлорид афенантилу, гідрохлорид бупренорфіну, тарترات буторфанолу, цитрат фентанілу, гідрохлорид меперидину, гідрохлорид метадону, гідрохлорид налбуфіну, гідрохлоридпропоксифену, налсипат пропоксифену (2-нафталинсульфо-кислоти (1:1) моногідрат) і гідрохлорид пентазоцину.

Тому, в подальшому аспекті даного винаходу представлена фармацевтична композиція, що містить сполуку даного винаходу і анальгетик, разом з, принаймні, одним фармацевтично прийнятним носієм або наповнювачем.

У ще одному або альтернативному аспекті даного винаходу представлений продукт, що містить сполуку даного винаходу і анальгетик у вигляді препаративної форми для одночасного, роздільного або послідовного використання при лікуванні або профілактиці болю, або сприйнятливості до болю.

Повинно бути зрозумілим, що для лікування

або профілактики депресії /або тривоги сполука даного винаходу може бути використана в поєднанні з антидепресантом або агентом, понижуючим тривогу. Відповідні класи антидепресантів для використання в даному винаході включають інгібітори повторного поглинання норепініфрину, інгібітори повторного поглинання селективного серотоніну, інгібітори моноамін оксидази, інгібітори оборотної моноамін оксидази, інгібітори повторного поглинання серотоніну і норадреналіну, антагоністи рилізінг-чинника кортикотропіну (CRF), антагоністи α -адренорецептора і атипичні антидепресанти. Іншим класом антидепресантів, що використовуються в даному винаході, є норадренергічні і певні серотонергічні антидепресанти, такі як миртазапін. Відповідні приклади інгібіторів повторного поглинання норепініфрину включають амтриптілін, кломіпрамін, доксерін, іміпрамін, триміпрамін, амоксапін, дезипрамін, мапротилін, нортриптілін, ребоксетин і протриптілін і їх фармацевтичне прийнятні солі. Відповідні приклади інгібіторів повторного поглинання селективного серотоніну включають флуоксетин, флувоксамін, пароксетин і сертралін і їх фармацевтичне прийнятні солі. Відповідні приклади інгібіторів моноамін оксидази включають ізокарбоксамід, фенелзін, транілципромаін і селегілін і їх фармацевтичне прийнятні солі. Відповідні приклади інгібіторів оборотної моноамін оксидази включають моклобемід і його фармацевтично прийнятні солі. Відповідні приклади інгібіторів повторного поглинання серотоніну і норадреналіну включають венлафаксин і його фармацевтично прийнятні солі. Відповідні приклади антагоністів рилізінг-чинника кортикотропіну (CRF) включають композиції, описані в описах міжнародних патентів №№ WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 і WO 94/13677. Відповідні приклади атипичних антидепресантів включають бупропіон, літій, нефазедон, сибутрамін, тразодон і вилдоксазин і їх фармацевтично прийнятні солі. Інші антидепресанти для використання в даному винаході включають адинозолам, алапроклат, амінептин, суміш амтриптіліну/хлордіазепоксиду, атипамезол, азаміансерин, базинапрін, фефуралін, біфемелан, бінодалін, біпенамол, брофаромін, біпропіон, кароксазон, церикламін, ціанопрамін, цимоксатон, циталопрам, клемепрол, кловоксамін, дазепініл, деанол, демекситилін, дібензапін, дотієпін, дроксидопа, енефексин, сетазолам, етоперідон, фемоксетин, фенгабін, фезоламін, флюотрацен, ідазоксан, індалпін, інделоксазин, іпріндоп, левопротилін, літоксетин, лофепрамін, медифоксамін, метпрамін, метраліндоп, міансерин, мілнаципран, мінапрін, миртазапін, монтирелін, небрацетам, нефолам, ніаламід, номіфензін, норфлюоксетин, оротирелін, оксафлоран, піназепам, піріндоп, пізотилін, ритазерін, роліпрам, серкларемін, сепітілін, сибутрамін, сулбутрамін, сульпрід, тенілоксазин, тозалинон, тимолиберин, тіанетпін, тифлюкарбін, тофенацін, тофізолам, толоксатон, томоксетин, вералпрід, віквалін, зимелідін і зометапін та їх фармацевтично прийнятні солі, і маренка Святого Іоанна, або *Nurelcurgi perforatum* або його екстракт. Переважні антидепресанти

ти включають інгібітори повторного поглинання селективного серотоніну, зокрема, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин і сертралін і їх фармацевтичне прийнятні солі.

Відповідні класи агентів, що знижують тривогу, що використовуються в даному винаході, включають бензодіазепіни і агоністи або антагоністи 5-HT_{1A}, особливо часткові агоністи 5-HT_{1A}, і антагоністи рилізінг-чинника кортикотропіну (CRF). У доповнення до бензодіазепінів, іншими відповідними класами агентів, що знижують тривогу, є не бензодіазепінові седативно-гіпнотичні лікарські засоби, такі як зопідемі, стабілізуючі настрій лікарські засоби, такі як клобазам, габапентин, ламотрипін, лореклезол, окскарбамазепін, стирипентол і вігабатрин, і барбітурати. Відповідні бензодіазепіни, що використовуються в даному винаході, включають алпразолам, хлордіазепоксид, клоназепам, хлоразепат, діазепам, галазепам, порезепам, оксазепам і празепам, і їх фармацевтичне прийнятні солі. Відповідні приклади агоністів або антагоністів 5-HT_{1A}, що використовуються в даному винаході, включають, зокрема, часткові агоністи 5-HT_{1A} баспирон, флезиноксан, гепірон, іпсапирон і піндопол, і їх фармацевтично прийнятні солі. Відповідні приклади антагоністів рилізінг-чинника кортикотропіну (CRF) включають сполуки, описані в описах міжнародних патентів №№ WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 і WO 94/13677. Іншим класом агентів, що знижують тривогу, що використовуються в даному винаході, є сполуки, які мають мускаринову холінергічну активність. Відповідні сполуки даного класу включають антагоністи мускаринового холінергічного рецептора m1, такі як сполуки, описані в європейських патентах №№ 0 709 093, 0 709 094 і 0 773 021 і міжнародному патенті № WO 96/12711. Іншим класом агентів, які знижують тривогу, що використовуються в даному винаході, є сполуки, діючі на іонні канали. Відповідні сполуки цього класу включають карбамазепін, ламотрипін і вальпроат та їх фармацевтично прийнятні солі.

Тому, ще одним аспектом даного винаходу є фармацевтична композиція, що містить сполуку даного винаходу і антидепресант або агент, що знижує тривогу разом з, принаймні, одним фармацевтично прийнятним носієм або наповнювачем.

Відповідні антипсихотичні агенти, що використовуються в поєднанні із сполукою даного винаходу, включають фенотіазин, тіоксантен, гетероциклічний дібензазепін, бутирофенон, дифенілбутилпiperидин і антипсихотичні агенти класу індолону. Відповідні приклади фенотіазинів включають хлорпромазин, мезоридазин, тіоридазин, ацетофеназин, флюфеназин, перфеназин і трифлуоперазин. Відповідні приклади тіоксантенів включають хлорпротиксен і тіотиксен. Відповідні приклади дібензазепінів включають клозапін і оланзапін. Прикладом бутирофенону є галоперідол. Прикладом дифенілбутилпiperидину є пімозид. Прикладом індолону є моліндолон. Інші антипсихотичні агенти включають локсапін, сульпрід і рисперідон. Повинно бути зрозуміло, що антипсихотичні агенти при використанні в

поєднанні із сполукою даного винаходу можуть бути у вигляді фармацевтичне прийнятної солі гідрохлорид хлорпромазину, безипат мезоридазину, гідрохлорид тiorидазину, малеат ацетофеназину, гідрохлорид флюфеназину, енатат флюфеназину, деканоат флюфеназину, гідрохлорид трифлюоперазину, гідрохлорид тіотиксену, деканоат галоперидолу, сукцинат локсаліну і гідрохлорид моліндону. Перфеназин, хлорпротиксен, клозапін, оланзапін, галоперидол, пімозид і рисперидон звичайно використовують в несольовій формі.

Інші класи антипсихотичних агентів, що використовуються в поєднанні із сполукою даного винаходу, включають антагоністи рецептора допаміну, особливо антагоністи рецептора допаміну D2, D3 і D4, і агоністи мускаринового рецептора m1. Прикладом антагоніста рецептора допаміну D3 є сполука PNU-99194A. Прикладом антагоніста рецептора допаміну D4 є PNU-101387. Прикладом агоніста мускаринового рецептора m1 є ксаномеліні.

Іншим класом антипсихотичних агентів, що використовуються в поєднанні із сполукою даного винаходу, є антагоністи рецептора 5-HT_{2A}, приклади яких включають MDL100907 і фананзерин. Також в поєднанні із сполукою даного винаходу використовують антагоністи серотоніну допаміну (SDA), які, як вважають, об'єднують в собі антагоністичну дію у відношенні 5-HT_{2A} і рецептора допаміну, приклади яких включають оланзапін і зиперазидон.

Тому, ще одним аспектом даного винаходу є фармацевтична композиція, що включає сполуку даного винаходу і антипсихотичний агент разом з, принаймні, одним фармацевтичне прийнятним носієм або наповнювачем.

Сполука даного винаходу та інші фармакологічно активні агенти можуть вводитися пацієнту одночасно, послідовно або в поєднанні. Повинно бути зрозуміло, що при використанні комбінації даного винаходу, сполука даного винаходу та інший фармакологічно активний агент можуть знаходитися в одному і тому ж фармацевтичне прийнятному носії і тому вводитися одночасно. Вони можуть знаходитися в окремих фармацевтичних носіях, таких як звичайні пероральні дозовані форми, які використовують одночасно. Термін «комбінація» застосовується до тих випадків, коли сполука знаходиться в окремих дозованих формах і вводиться послідовно.

Фармакологічний профіль сполуки даного винаходу дає можливість його використання при терапії в невеликих дозах, таким чином мінімізуючи ризик виникнення небажаних побічних ефектів.

Сполука даного винаходу може вводитися пацієнту (тварині і людині) при необхідності такого лікування в дозованих формах, які забезпечують оптимальний фармакологічний ефект. Повинно бути зрозуміло, що дози, які використовуються в кожному конкретному випадку, розрізняються для різних пацієнтів, що визначається не тільки вибором конкретної сполуки або композиції, але і способом введення, природою стану, що лікується, віком і станом пацієнта,

супутнім лікуванням або певними дієтами, яким спідує пацієнт, та іншими чинниками, які відомі фахівцям в даній області, причому вибір відповідних дозованих форм залишається на розсуд лікуючого терапевта.

При лікуванні станів, пов'язаних з надлишком тахікінінів, відповідні дози звичайно складають від біля 0.001 до біля 50 мг на кілограм ваги тіла пацієнта в день, причому дана кількість може вводитися в одиничній дозі або безліччю доз. Переважно, доза складає від біля 0.01 до біля 25 мг/кг в день, більш переважно від біля 0.05 до біля 10 мг/кг в день. Наприклад, при лікуванні станів, що включають передачу нервового імпульсу почуття болю, відповідна доза складає від біля 0.001 до 25 мг/кг в день, переважно від біля 0.005 до 10 мг/кг в день і особливо від біля 0.01 до біля 5 мг/кг в день. Сполука може вводитися від 1 до 4 разів в день, переважно один або два рази в день. При лікуванні блювоти відповідна доза складає від біля 0.001 до біля 10 мг/кг в день, переважно від біля 0.005 до 5 мг/кг в день і особливо від біля 0.01 до 1 мг/кг в день. Сполука може вводитися від 1 до 4 разів в день, переважно, один або два рази в день. При лікуванні або профілактиці розладів центральної нервової системи відповідна доза складає від біля 0.001 до біля 10 мг/кг в день, переважно від біля 0.005 до 5 мг/кг в день і особливо від біля 0.01 до 1 мг/кг в день. Сполука може вводитися від 1 до 4 разів в день, переважно, один або два рази в день.

Повинно бути зрозуміло, що кількість сполуки даного винаходу, необхідна для використання при будь-якому вигляді лікування, залежить не тільки від певної сполуки або композиції, але і від способу введення, природи стану, що лікується, і віку і стану пацієнта, і, в кінцевому результаті, залишається на розсуд лікуючого терапевта.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть використовуватися у вигляді фармацевтичної препаративної форми, наприклад, в твердій, напівтвердій або рідкій формі, яка містить одне або більше сполучень даного винаходу в якості активного інгредієнта в суміші з органічним або неорганічним носієм, або наповнювачем, відповідним для зовнішнього, ентерального або парентерального застосування. Активний інгредієнт може бути сполучений, наприклад, із звичайним нетоксичним, фармацевтичне прийнятним носієм для отримання таблеток, пілюль, капсул, супозиторіїв, розчинів, емульсій, суспензій і будь-яких інших форм, відповідних для використання. Носії, які можуть бути використані, включають воду, глюкозу, лактозу, арабійську камедь, желатин, маніт, крохмальний клейстер, трисілікат магнію, тальк, кукурудзяний крохмаль, кератин, колоїдний двоокис кремнію, картопляний крохмаль, мочевино та інші носії, відповідні для використання при виробництві препаративних форм в твердій, напівтвердій або рідкій формі, а також можуть бути використані допоміжні, стабілізуючі, загущуючі і фарбувальні агенти. Активну сполуку включають в фармацевтичну композицію в кількості, достатній для отримання бажаної дії на хід або стан хвороби.

Для приготування твердих композицій, таких

як таблетки, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичним носієм, наприклад, звичайними інгредієнтами, що використовуються при виробництві таблеток, такими як крохмаль, лактоза, сахароза, сорбіт, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, дикальційфосфат або смоли, та іншими фармацевтичними розріджувачами, наприклад, водою, для отримання твердих попередників композицій, що містять гомогенну суміш сполуки даного винаходу або її нетоксичної фармацевтичної прийнятної солі. При визначенні цих попередників композицій як гомогенних маєтись на увазі, що активний інгредієнт рівномірно диспергований у всій композиції таким чином, що композиція легко може бути розділена на однаково ефективні одиничні дозовані форми, такі як таблетки, пілюлі і капсули. Цей твердий попередник композиції потім розділяють на одиничні дозовані форми описаного раніш типу, що містять від 0.1 до біля 500мг активного інгредієнта даного винаходу. Таблетки або пілюлі, що включають нову композицію, можуть мати оболонку або можуть бути оброблені таким чином, щоб отримати дозовані форми, що мають пролонговану дію. Наприклад, таблетки і пілюлі можуть містити внутрішній дозуючий і зовнішній дозуючий компоненти, причому останній у вигляді оболонки навколо першого. Два компоненти можуть бути розділені шаром, який перешкоджає розчиненню у шлунку і дозволяє внутрішньому компоненту непошкоджено проходити у дванадцятипалу кишку або виділятися з уповільненням. Для такого шару може бути використано багато матеріалів або покриттів, які включають безліч полімерних кислот і сумішей полімерних кислот з такими матеріалами, як шелак, цетиловий спирт та ацетат целюлози.

Рідкі форми для перорального введення або ін'єкцій, у які можуть бути введені нові композиції даного винаходу, включають водний розчин, сиропи з відповідними смаковими добавками, водні або масляні суспензії та емульсії з придатними маслами, такими як бавовняне масло, конопельне масло, кокосове масло або арахісове масло, або з солюбілізаторами або емульгаторами, що підходять для внутрішньовенного введення, а також з еліксирами та подібними фармацевтичними носіями. Відповідні диспергуючі або суспензуючі агенти для водних суспензій включають синтетичні і природні смоли, такі як трагант, аравійська камедь, альбінат, декстран, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівінілпіролідон або желатин.

Композиції для інгаляцій або інсуфляцій включають розчини і суспензії у фармацевтичне придатних, водних і органічних розчинниках або їх сумішах і порошках. Рідкі і тверді композиції можуть містити відповідні фармацевтичне прийнятні наповнювачі, такі як вказані вище. Переважно, композиції вводять пероральним або назальним респіраторним способом для місцевої або загальної дії. Композиції в переважно стерильних фармацевтично прийнятних розчинниках можуть розпилюватися за допомогою інертних газів. Розпилені розчини можуть вдихатися безпосередньо з розпилювача або розпилювач може бути при-

кріплений до маски для обличчя, тенту або апарату для дихання з позитивним тиском періодичної дії. Розчин, суспензія або порошкова композиція можуть вводитися, переважно перорально або назально, за допомогою приладів, що передають композицію відповідним способом.

Для лікування клінічних станів і захворювань, відмічених вище, сполука даного винаходу може вводитися перорально, місцево, парентерально, інгаляцією або ректально в одиничних дозованих формах, що містять звичайні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти і наповнювачі. Термін парентеральне введення в цьому випадку включає підшкірні ін'єкції, внутрішньовенне, внутрішньом'язове, внутрішньочеревинне введення або вливання.

Способи отримання поліморфних форм даного винаходу ілюстровані в наступних прикладах. Представлені нижче приклади дані з метою ілюстрації даного винаходу і не обмежують його область.

Приклад 1

(S)-(4-Фторфеніл)гліцин

Отримання хіральним синтезом

Стадія А 3-(4-Фторфеніл)ацетил-4-(S)-бензил-2-оксазолідинон

Висушену в печі 1-літрову 3-горлу колбу, обладнану мембраною, азотним затвором, термометром і магнітною мішалкою, продувають азотом і загрузають розчином 5.09г (33.0ммоль) 4-фторфенілоцтової кислоти в 100мл безводного ефіру. Розчин охолоджують до температури -10°C і обробляють 5.60мл (40.0 ммоль) триетиламіну з подальшою обробкою 4.30мл (35.0ммоль) триметилацетилхлориду. Відразу ж утвориться білий осад. Отриману суміш перемішують при температурі -10°C протягом 40 хвилин, потім охолоджують до температури -78°C.

Висушену в печі 250мл круглодонну колбу, обладнану мембраною і магнітною мішалкою, продувають азотом і загрузають розчином 5.31г (30.0ммоль) 4-(S)-бензил-2-оксазолідинону в 40мл сухого ТГФ. Розчин перемішують на бані сухий лід/ацетон протягом 10 хвилин, потім повільно додають 18.8мл 1.6 М розчину n-бутиллітію в гексани. Через 10 хвилин до суміші в 3-горлій колбі через канюлю додають оброблений літєм розчин оксазолідинону. Охолоджуючу баню видаляють від отриманої суміші і температуру підвищують до 0°C. Реакцію гасять 100мл насиченого водного розчину хлориду амонію, переносять в 1-літрову колбу і ефір і ТГФ видаляють у вакуумі. Концентровану суміш розподіляють між 300мл метиленхлориду і 50мл води і шари розділяють. Органічний шар промивають 200мл 2N водного розчину соляної кислоти, 300мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія на 400г силікагелю з використанням 3:2 об/об гексани/ефір в якості елюенту дає 8.95г масла, яке повільно затвердіває при вистокванні. Перекристалізація з 10:1 гексани/ефір дає 7.89 (83%) чистової сполуки у вигляді білої твердої речовини, т. пл. 64-66°C. Мас. спектр (B5A) m/z 314 (M+H, 100%), 177 (M-ArCH₂CO+H, 85%) 1H-ЯМР (400 МГц, CDC13) δ 2.76 (дд, 1H,

J=13 2, 9 2), 3 26 (дд, 3=13 2, 3 2), 4 16-4 34 (м, 4Н), 4 85-4 70 (м, 1Н), 7 02-7 33 (м, 9Н) Аналіз розраховано для C₁₈H₁₆FM₃O₃ С, 69 00, Н, 5 15, N, 4 47, F, 6 06, знайдено С, 68 88, Н, 5 14, N, 4 48, F, 6 08

Стадія В 3-((S)-Азидо-(4-фторфеніл)ацетил-4-(S)-бензил-2-оксазолідинон Висушено в печі 1-літрову 3-горлу колбу, обладнану мембраною, азотним затвором, термометром і магнітною мішалкою, продувають азотом і загрузають розчином 58 0мл 1М розчину калій біс(триметилсиліл)аміду в толуолі і 85 мл ТГФ і охолоджують до температури -78°C Висушено в печі 250мл круглодонну колбу, обладнану мембраною і магнітною мішалкою, продувають азотом і загрузають розчином 7 20г (23 0ммоль) 3-(4-фторфеніл)ацетил-4-(S)-бензил-2-оксазолідинону в 40мл ТГФ Розчин ацилоксазолідинону перемішують на бані сухий під/ацетон протягом 10 хвилин, потім переносять, через канюлю, до розчину калій біс(триметилсиліл)аміду таким чином, що внутрішня температура суміші залишається нижче -70°C Колбу з-під ацилоксазолідинону обполіскують 15мл ТГФ і промивку додають, через канюлю, до реакційної суміші і отриману суміш перемішують при температурі -78°C протягом 30 хвилин Висушено в печі 250мл круглодонну колбу, обладнану мембраною і магнітною мішалкою, продувають азотом і загрузають розчином 10 88г (35 0ммоль) 2,4,6-триізопропілфенілсульфонілазиду в 40мл ТГФ Розчин азиду перемішують на бані сухий під/ацетон протягом 10 хвилин, потім переносять через канюлю до реакційної суміші таким чином, що внутрішня температура суміші залишається нижче -70°C Через 2 хвилини реакцію гасять 6 0мл крижаної оцтової кислоти, охолоджуючу баню видаляють і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин Гашену реакційну суміш розділяють між 300мл етилацетату і 300мл 50% насиченого водного розчину бікарбонату натрію Органічний шар розділяють, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі Флеш-хроматографія на 500г силікагелю з використанням 2 1об/об, потім 1 1об/об гексані/метиленхлорид в якості елюенту дає 5 45г (67%) цільової сполуки у вигляді масла ІК спектр (чистий, см-1) 2104, 1781, 1702 1Н-ЯМР (400 МГц, CDC13) δ 2 86 (дд, 1Н, J=13 2, 9 6), 3 40 (дд, 1Н, J=13 2, 3 2), 4 09-4 19 (м, 2Н), 4 62-4 68 (м, 1Н), 6 14 (с, 1Н), 7 07-7 47 (м, 9Н) Аналіз розраховано для C₁₈H₁₅FN₄O₃ С, 61 01, Н, 4 27, N, 15 81, F, 5 36, знайдено С, 60 99, Н, 4 19, N, 15 80, F, 5 34

Стадія С (S)-Азидо-(4-фторфеніл)оцтова кислота

Розчин 5 40г (15 2ммоль) 3-((S)-азидо-(4-фторфеніл)ацетил-4-(S)-бензил-2-оксазолідинону в 200мл 3 1об/об ТГФ/воду перемішують на крижаній бані протягом 10 хвилин Однією порцією додають 1 28г (30 4ммоль) моногідрату гідроксиду літію і отриману суміш перемішують холодною протягом 30 хвилин Реакційну суміш розподіляють між 100мл метиленхлориду і 100мл 25% насиченого водного розчину бікарбонату натрію і шари розділяють Водний шар про-

мивають 2x100мл метиленхлориду і підкисляють до pH 2 2N водним розчином соляної кислоти Отриману суміш екстрагують 2x100мл етилацетатом, екстракти об'єднують, промивають 50мл насиченого водного розчину хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі з отриманням 2 30г (77%) цільової сполуки у вигляді масла, яке використовують на наступній стадії без подальшого очищення ІК спектр (чистий, см-1) 2111, 1724 1Н-ЯМР (400 МГц, CDC13) δ 5 06 (с, 1Н), 7 08-7 45 (м, 4Н), 8 75 (шс, 1Н)

Стадія D (S)-(4-Фторфеніл)гліцин

Суміш 2 30г (11 8ммоль) (S)-азидо-(4-фторфеніл)оцтової кислоти, 250мг 10% каталізатора паладій на вугіллі і 160мл 3 1об/об вода/оцтова кислота перемішують в атмосфері водню протягом 18 годин Реакційну суміш фільтрують через Цепіт і колбу і фільтр ретельно промивають приблизно 1л 3 1об/об вода/оцтова кислота Фільтрат концентрують у вакуумі до біля 50мл об'єму Додають 300мл толуолу і суміш концентрують у вакуумі з отриманням твердої речовини Тверду речовину суспендують в 1 1об/об метанол/ефір, фільтрують і сушать з отриманням 1 99г (100%) цільової сполуки 1Н-ЯМР (400 МГц, D₂O+NaOD) δ 3 97 (с, 1Н), 6 7 (пр т, 2Н, J=8 8), 7 01 (пр т, 2Н, J=5 6)

Отримання повторним розчиненням

Стадія A' 4-Фторфенілацетилхлорид

Розчин 150г (0 974ммоль) 4-фторфенілоцтової кислоти і 1мл N, N-диметилформаміду в 500мл толуолу при температурі 40°C обробляють 20мл тіонілхлориду і нагрівають до температури 40°C По краплях додають додаткову кількість тіонілхлориду 61 2мл протягом більш 15 годин Після додавання розчин нагрівають при температурі 50°C протягом 1 години, розчинник видаляють у вакуумі і залишкове масло дистилують при зниженому тиску (1 5мм рт ст) з отриманням 150 4г (89 5%) цільової сполуки Т кип = 68-70°C

Стадія B' Метилловий ефір 2-бром-2-(4-фтор)фенілоцтової кислоти

Суміш 150 4г (0 872ммоль) 4-фторфенілацетилхлориду і 174 5г (1 09ммоль) броміду опромінюють при температурі 40-50°C кварцовою лампою протягом 5 годин Реакційну суміш по краплях додають до 400мл метанолу і розчин перемішують протягом 16 годин Розчинник видаляють у вакуумі і залишкове масло дистилують при зниженому тиску (1,5мм рт ст) з отриманням 198 5г (92%) цільової сполуки, т кип = 106-110°C

Стадія C' Метил (±)-(4-фторфеніл)гліцин

Розчин 24 7г (0 1ммоль) метилового ефіру 2-бром-2-(4-фтор)фенілоцтової кислоти і 2 28г (0 01ммоль) бензилтриетиламоній хлориду в 25мл метанолу обробляють 6 8г (0 105ммоль) азиду натрію і отриману суміш перемішують протягом 20 годин при кімнатній температурі Реакційну суміш фільтрують, фільтрат розбавляють 50мл метанолу і підрують в присутності 0 5г 10% Pd/C при тиску 3,515кг/см² (50 psi) протягом 1 години Розчин фільтрують і розчинник видаляють у вакуумі

Залишок розподіляють між 10% водним роз-

чином карбонату натрію і етилацетатом. Органічну фазу промивають водою, насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі з отриманням 9.8 г цільової сполуки у вигляді масла.

Стадія D' Метилловий ефір (S)-(4-фторфеніл)гліцину

Розчин 58.4 г метилового ефіру (±)-4-фторфенілгліцину в 100 мл 7:1 об/об етанол/вода змішують з розчином 28.6 г (0.0799 моль) O,O'-(+)-добензоілвинної кислоти ((+)-ДБВК) (28.6 г, 0.0799 моль) в 110 мл 7:1 об/об етанол/вода і отриманий розчин вистояють при кімнатній температурі. Після завершення кристалізації додають етилацетат (220 мл) і отриману суміш охолоджують до температури -20°C і фільтрують з отриманням 32.4 г метилового ефіру (S)-(4-фторфеніл)гліцину, (+)-ДБВК солі (ei = 93.2%). Маточні рідини концентрують у вакуумі і вільно основи вивільняють, розподіляючи між етилацетатом і водним розчином карбонату натрію. Розчин вільної основи, отриманої таким чином, в 110 мл 7:1 об/об етанол/вода змішують з розчином 28.6 г (0.0799 моль) O,O'-(+)-добензоілвинної кислоти (-) (-ДБВК) (28.6 г, 0.0799 моль) в 110 мл 7:1 об/об етанол/вода і отриманий розчин вистояють при кімнатній температурі. Після завершення кристалізації додають етилацетат (220 мл) і отриману суміш охолоджують до температури -20°C і фільтрують з отриманням 47.0 г метилового ефіру (R)-(4-фторфеніл)гліцину, (-)-ДБВК солі (ei=75.8%).

Повторне використання маточних рідин і додавання (+)-ДБВК дає другу частину 7.4 г (S)-(4-фторфеніл)гліцину, (+)-ДБВК солі (ei=96.4%). Обидві частини (S)-аміноєфіру (39.8 г) об'єднують в 200 мл 7:1 об/об етанол/вода, нагрівають протягом 30 хвилин і охолоджують до кімнатної температури. Додавання етилацетату, охолодження і фільтрація дає 31.7 г (S)-(4-фторфеніл)гліцину, (+)-ДБВК солі (ei>98%). Енантіомерні надлишки визначають хіральною ВЕРХ (Crown-pack CR(+)) 5% MeOH у воді HClO₄ pH 2, 1.5 мл/хв 40°C 200 нм. Суміш 17.5 г (S)-(4-фторфеніл)гліцину, (+)-ДБВК солі і 32 мл 5.5 N HCl (32 мл) нагрівають в колбі із зворотним холодильником протягом 1.5 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і залишок розчиняють в 40 мл води. Водний розчин промивають 3x30 мл етилацетату і шари розділяють. pH водного шару доводять до 7 гідроксидом амонію і осілу тверду речовину фільтрують з отриманням 7.4 г цільової сполуки (ei=98.8%).

Приклад 2

3-(S)-(4-фторфеніл)-4-бензил-2-морфолінон

Стадія A N-Бензил (S)-(4-фторфеніл)гліцину

Розчин 1.87 г (11.05 ммоль) (S)-(4-фторфеніл)гліцину і 1.12 мл (11.1 ммоль) бензалдегіду в 11.1 мл 1N водного розчину гідроксиду натрію і 11 мл метанолу при температурі 0°C обробляють 165 мг (4.4 ммоль) боргідриду натрію. Охолоджуючу баню видаляють і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додають другу порцію бензалдегіду (1.12 мл (11.1 ммоль)) і боргідриду натрію (165 мг (4.4 ммоль)) і перемішують продовжують протягом 1.5 годин. Реакційну

суміш розподіляють між 100 мл ефіру і 50 мл води і шари розділяють. Водний шар відділяють і фільтрують з видаленням невеликої кількості нерозчинного матеріалу. Фільтрат підкисляють до pH 5.2 N водним розчином соляної кислоти і осілу тверду речовину фільтрують, промивають водою, потім ефіром і сушать з отриманням 1.95 г цільової сполуки. ¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O+NaOD) δ 3.33 (AB кв, 2H, J=8.4), 3.85 (с, 1H), 6.79-7.16 (м, 4H).

Стадія B 3-(S)-(4-фторфеніл)-4-бензил-2-морфолінон

Суміш 1.95 г (7.5 ммоль) N-бензил(S)-(4-фторфеніл)гліцину, 3.90 мл (22.5 ммоль) N,N-диізопропілетиламіну, 6.50 мл (75.0 ммоль) 1,2-диброметану і 40 мл N,N-диметилформаміду перемішують при температурі 100°C протягом 20 годин (розчинення всіх твердих речовин відбувається при нагріванні). Реакційну суміш потім охолоджують і концентрують у вакуумі. Залишок розподіляють між 250 мл ефіру і 100 мл 0.5 N розчину кислого сульфату каїю і шари розділяють. Органічний шар промивають 100 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію, 3x150 мл води, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія на 125 г силікагелю з використанням 3:1 об/об гексани/ефір в якості елюенту, дає 1.58 г (74%) цільової сполуки у вигляді масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2.85 (дт, 1H, J=3.2, 12.8), 3.00 (дт, 1H, J=12.8, 2.8), 3.16 (д, 1H, J=13.6), 3.76 (д, 1H, J=13.6), 4.24 (с, 1H), 4.37 (дт, 1H, J=13.2, 3.2), 4.54 (дт, 1H, J=2.8, 13.2), 7.07-7.56 (м, 9H).

Приклад 3

2-(R)-(3,5-Біс(трифторметил)бензоілокси)-3-(S)-(4-фторфеніл)-4-бензилморфолінон

Розчин 2.67 г (10.0 ммоль) 3-(R)-(4-фторфеніл)-4-бензил-2-морфолінону в 40 мл сухого ТГФ охолоджують до температури -78°C. Холодний розчин обробляють 12.5 мл 1.0 M L-Selectride, розчином в ТГФ, зберігаючи внутрішню температуру реакції нижче -70°C. Отриманий розчин перемішують холодним протягом 45 хвилин і реакційну суміш завантажують 3.60 мл (20.0 ммоль) 3,5-біс(трифторметил)бензоілохлоридом.

Отриману жовту суміш перемішують холодною протягом 30 хвилин і реакцію гасять 50 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Гашену суміш розподіляють між 300 мл ефіру і 50 мл води і шари розділяють. Органічний шар сушать над сульфатом магнію. Водний шар екстрагують 300 мл ефіру, екстракт сушать і об'єднують з вихідною органічною фазою. Об'єднані органічні фази концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія на 150 г силікагелю з використанням 37:3 об/об гексани/ефір в якості елюенту, дає цільову сполуку у вигляді твердої речовини (83% вихід). Мас спектр (BBA) m/z 528 (M+H, 25%), 270 (100%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, ppm) δ 2.50 (дт, 1H, J=3.2, 12.0), 2.96 (пр д, 1H, J=12.0), 2.98 (д, 1H, J=13.6), 3.74-3.78 (м, 1H), 3.81 (д, 1H, J=2.8), 3.94 (д, 1H, J=13.6), 4.19 (дт, J=2.0, 12.0), 6.20 (д, 1H, J=2.8), 6.99 (т, 2H, J=8.4), 7.27-7.38 (м, 5H), 7.52-7.56 (м, 2H), 8.09 (с, 1H), 8.46 (с, 2H).

Приклад 4

Диметилтитаноцен

Розчин 2 49г (10 0ммоль) дихлориду титаноцену в 50 мл ефіру в темряві при температурі 0°C обробляють 17 5мл 1 4 М розчину метиллітію в ефірі, зберігаючи внутрішню температуру реакції нижче 5°C. Отриману жовто/жовтогарячу суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і реакцію гасять повільним додаванням 25г льоду. Гашену реакційну суміш розбавляють 50мл ефіру і 25мл води і шари розділяють. Органічний шар сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі з отриманням 2 30г (98%) цільової сполуки у вигляді світлочутливої твердої речовини. Диметилтитаноцен повинен зберігатися у вигляді розчину в толуолі при температурі 0°C протягом, принаймні, 2 тижнів без видимого хімічного розкладання. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 200 МГц, м д) δ 0 15 (с, 6H), 6 06 (с, 10H).

Приклад 5

2-(R)-(1-(3,5-

Біс(трифторметил)феніл)етенокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-бензилморфолін

Розчин 4 9ммоль 2-(R)-(3,5-біс(трифторметил)бензоіл-окси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-бензилморфоліну і 2 50г (12,0ммоль) диметилтитаноцену в 35мл 1 10б/об ТГФ/толуол перемішують на масляній бані при температурі 80°C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджують і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія на 150 г силікагелю з використанням 3 10б/об гексани/метиленхлорид в якості елюенту, дає цільову сполуку у вигляді твердої речовини (60% вихід). Мас спектр (ББА) m/z 526 (M+H, 75%), 270 (100%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, м д) δ 2 42 (дт, J=3 6, 12 0), 2 90 (пр д, 1H, J=12 0), 2 91 (д, 1H, J=13 6), 3 62-3 66 (м, 1H), 3 72 (д, J=2 6), 3 94 (д, 1H, J=13 6), 4 09 (дт, J=2 4, 12 0, 1H), 4 75 (д, 1H, J=3 2), 4 82 (д, 1H, J=3 2), 5 32 (д, J=2 6, 1H), 7 09 (т, J=8 8, 2H), 7 24-7 33 (м, 5H), 7 58-7 62 (м, 2H), 7 80 (с, 1H), 7 90 (с, 2H).

Приклад 6

2-(R)-(1-(S)-(3,5-

біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)фенілморфолін і 2-(S)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)фенілморфолін

Суміш 1 83г (3 5ммоль) 2-(R)-(1-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етенокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-бензилморфоліну і 800мг 5% катализатора родію на оксиді алюмінію в 40мл абсолютного етанолу перемішують в атмосфері водню протягом 24 годин. Катализатор фільтрують через Целіт, реакційну колбу і фільтр промивають 200мл етилацетату. Фільтрат концентрують у вакуумі і залишок відстоюють при високому тиску (1мм рт ст, кімнатна температура) досуха.

Залишок розчиняють в 40мл ізопропанолу, додають 800мг 10% катализатора паладій на вуглі і отриману суміш перемішують в атмосфері водню протягом 24 годин. Катализатор фільтрують через Целіт, реакційну колбу і фільтр промивають 200мл етилацетату. Фільтрат концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія на 50г силікагелю з використанням 2 10б/об гексани/ефір, потім 3 20б/об ефір/гексани в якості

елюенту, дає 283г 2-(R)-(1-(S)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)фенілморфоліну і 763 мг 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)фенілморфоліну, обидва у вигляді масла (загальний вихід 68%). Для 2-(R)-(1-(S)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)фенілморфоліну. Мас спектр (ББА) m/z 438 (M+H, 85%), 180 (100%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, м д) δ 1 47 (д, 3H, J=6 8), 1 87 (шс, 1H), 3 03 (дд, J=2 8, 12 8), 3 17 (дт, J=4 0, 12 4, 1H), 3 43-3 47 (м, 1H), 3 80 (дт, J=3 2, 11 6), 4 10 (д, 1H, J=2 2), 4 70 (кв, J=6 8, 1H), 4 87 (д, 1H, J=2 2), 6 99-7 03 (м, 2H), 7 23-7 27 (м, 2H), 7 63 (с, 2H), 7 66 (с, 1H). Для 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)фенілморфоліну. Мас спектр (ББА) m/z 438 (M+H, 75%), 180 (100%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, м д) δ 1 16 (д, J=6 8), 1 80 (шс, 1H), 3 13 (дд, J=3 2, 12 4), 3 23 (дт, J=3 6, 12 4), 3 63(дд, J=2 4, 11 2), 4 01 (д, 1H, J=2 4), 4 13 (дт, J=3 2, 12 0), 4 42 (д, J=2 4, 1H), 4 19 (кв, 1H, J=6 8), 7 04-7 09 (м, 2H), 7 27-7 40 (м, 4H), 7 73 (с, 1H).

Приклад 7

2-(R)-(1-(R)-(3,5-

біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1,2,4-триазоло)метилморфолін

Стадія А N-Метилкарбокси-2-хлорацетамідазону

Розчин 5 0г (66 2ммоль) хлорацетилнитрилу в 35мл сухого метанолу охолоджують до температури 0°C і обробляють 0 105г (1 9ммоль) метоксиду натрію. Крижану баню видаляють і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До реакційної суміші потім додають 0 110мл (1 9ммоль) оцтової кислоти і потім 5 8г (64 9ммоль) метилгідрозинкарбоксилату. Після перемішування протягом 30 хвилин при кімнатній температурі суспензію концентрують у вакуумі і вмишують у високовакуумну лінію на ніч з отриманням 10,5г (98%) жовтого порошку, частину якого використовують на стадії С нижче.

Стадія В 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(2-(N-метилкарбоксиацетамідазону)морфолін

Розчин 945мг (2 3ммоль) 2-(R)-(1-(R)-(3,5біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)фенілморфоліну, 447мг (2 7ммоль) N-метилкарбокси-2-хлорацетамідазону і 0 78мл (4 5ммоль) N,N-діізопропілетиламіну в 17мл ацетонитрилу перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин.

Реакційну суміш концентрують у вакуумі і залишок розподіляють між 50мл метиленхлориду і 25мл води. Органічний шар відділяють, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія на 50г силікагелю з використанням 50 1 0 1 метиленхлорид/метанол/гідроксид амонію в якості елюенту, дає 1 12г (90%) цільової сполуки у вигляді піни.

Стадія С 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1,2,4-триазоло)метилморфолін

Розчин 1 01г (1 8ммоль) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(2-(N-метил-карбоксиацетамідразоно)морфоліну в 15мл кси-лолу нагрівають із зворотним холодильником протягом 2 годин Реакційну суміш охолоджують і концентрують у вакуумі Флеш-хроматографія на 50г силікагелю з використанням 50 1 0 1 мети-ленхлорид/метанол/гідроксид амонію в якості елюенту, дає цільову сполуку у вигляді твердої речовини (79% вихід) Мас спектр (ББА) m/z 535 (M+H, 100%), 277 (60%), 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃+CD₃OD, м д) δ 1 48 (д, J=6 8, 3H), 2 52 (пр т, J=10 4, 1H), 2 85-2 88 (м, 2H), 3 47 (д, J=2 8, 1H), 3 63 (д, J=14 4, 1H), 3 70(дд, J=2 0, 11 6, 1H), 4 24 (пр т, 1H, J=10 8), 4 35 (д, J=2 8, 1H), 4 91 (КВ, J=6 8, 1H), 7 07 (пр т, 2H, J=8 4), 7 15 (с, 2H), 7 37-7 40 (м, 2H), 7 65 (с, 1H) Аналіз роз-раховано для C₂₃H₂₁F₇N₄O₃ С, 51 69, Н, 3 96, N, 10 48, F, 24 88, знайдено С, 51 74, Н, 4 04, N, 10 50, F, 24 59 Зразок, отриманий за даною ме-тодікою, далі ідентифікували як поліморфну Фо-рму II Вона характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою з характерним ви-дображенням приблизно 12 6, 16 7, 17 1, 17 2, 18 0, 20 1, 20 6, 21 1, 22 8, 23 9 і 24 8° (2 тета)

Приклад 8

Диметилтитаноцен

До добре перемішеної суспензії дихлориду титаноцену (Cr₂TiCl₂) (249г, 1 00ммоль) в толуолі (2 75л), охолодженої до температури -5°C (внут-рішня температура) додають метилхлорид маг-нію (CH₃MgCl) (750мл, 3 0 М в ТГФ, 2 25ммоль) протягом більш 1 години, зберігаючи температу-ру нижче 8°C Отриману оранжеву суспензію ви-стоюють при температурі 0 - 5°C протягом 1 го-дини або до розчинення нерозчинного пурпурного Cr₂TiCl₂ ЯМР використовують для підтвердження завершення реакції (див нижче), потім реакційну суміш гасять в розчині 6% водно-го хлориду амонію (700 мл), зберігаючи при тем-пературі 0-5°C Шари розділяють і органічну фазу промивають холодною водою (3x575мл) і наси-ченим сольовим розчином (575мл), потім сушать Na₂SO₄ (200г) Відфільтрований органічний шар упарюють до 1 5кг (зберігаючи внутрішню темпе-ратуру 25°C або менш) Визначення % мас за допомогою ЯМР показало, що розчин містить 187г продукту (90%, 12 5% мас розчин в толуол /ТГФ) Звичайно матеріал має чистоту більш ніж 95%, маючи тільки сліди вихідного матеріалу і проміжну монометилу Розчин далі концентрують до 1 0кг з отриманням 18% мас розчину в толуолі, більш придатного для дослідження Однак, присутність незначної кількості ТГФ підвищує стабільність сполуки Матеріал зберігають в ат-мосфері азоту в запечатаній посудині при темпе-ратурі 0°C 1H-ЯМР Cr₂Ti(CH₃)₂ δ 6 05 (с, 10H), -0 05 (с, 6H) Cr₂TiCl(CH₃) δ 6 22 (с, 10H), 0 80 (с, 3H) Cr₂TiCl₂ δ 6 56 (с, 10H) 13H-ЯМР Cr₂Ti(CH₃)₂ δ 113 20(Cr₂), 45 77 ((CH₃)₂) Cr₂TiCl(CH₃) δ 115 86 (Cr₂), 50 37 (CH₃) Cr₂TiCl₂ δ 120 18

Приклад 9

4-Фтор-α-[(фенілметил)аміно] бензолецтова кислота

4-Фторбензальдегід (7 0кг, 56 4ммоль) дода-ють до розчину метабісульфату натрію (5 76кг, 30 3ммоль) у воді (50л) і промивають метанолом (5л) Додають ціанід натрію (2 83кг, 57 7ммоль) і промивають водою (3л) Загрузку перемішують при температурі 25°C протягом 15 хвилин, потім охолоджують до температури 8°C Додають роз-чин бензиламіну (6 04кг, 56 4ммоль) в метанолі (11л) Загрузку нагрівають до температури 34°C і перемішують протягом 2 годин Додають воду (23л) і загрузку екстрагують ізопропацетатом (30л) Органічний шар промивають водою (2x10л) з подальшим промиванням насиченим водним розчином хлориду натрію (10л), потім випарову-ють при зниженому тиску з отриманням сполуки нтрилу Загрузку розчиняють в диметилсульфок-сиді (50л) Додають карбонат калію (3 27кг, 23 7ммоль) і промивають диметилсульфоксидом (6л) Додають розчин перекису водню у воді (30%, 9 43л, 83 2ммоль) і загрузку перемішують при кімнатній температурі протягом ночі Суміш розбавляють водою (120л) і охолоджують до те-мператури 13°C Суміш фільтрують і фільтр про-мивають водою (50л) Отримана сполука амід у сушать на фільтрі, потім перемішують в промис-ловому метилованому спирті (38л) До суміші додають розчин гранул гідроксиду натрію (3,27кг, 81 75ммоль) у воді (11л) і промивають промисло-вим метилованим спиртом (6л) Після нагрівання в колбі зворотним холодильником (80°C) протя-гом 3 5 годин суміш дистилують для зниження об'єму, видаляючи промисловий метилований спирт Суміш розбавляють водою (100л) і екстра-гують ізопропацетатом (30л) Шари розділяють і водний шар підкисляють до pH 5 - 6 концентро-ваною соляною кислотою Осіпу тверду речовину фільтрують і промивають водою (2x10л), потім збирають і сушать у вакуумі з отриманням 12 3кг (84% вихід з 4-фторбензальдегіду) 4-фтор-α-[(фенілметил)аміно]бензолецтоваї кислоти

Приклад 10

Метиловий ефір 4-фтор-α-[(фенілметил)аміно]бензолецтоваї кислоти гідро-хлорид

4-Фтор-α-[(фенілметил)аміно] бензолецтова кислоту (12,2кг, 47 1ммоль) суспендують в мета-нолі (37л), потім через суміш пропускають газо-подібний хлористий водень Отриману суспензію перемішують при температурі 35 - 45°C протягом 3 годин потім концентрують до 30 - 35л випаро-вуванням Додають метил третбутиловий ефір (20л) і суміш затравлюють метиловим ефіром 4-фтор-α-[(фенілметил)аміно]бензолецтоваї кисло-ти гідрохлоридом Під час розвитку засіяного ша-ра додають метил трет-бутиловий ефір (20 л) Суспензію вистоюють протягом 1 години, потім фільтрують Фільтр промивають метил трет-бутиловий ефір метанол (95 5, 8 0л), потім су-шать у вакуумі при температурі 30°C з отриман-ням 12 2кг (84% вихід) метилового ефіру 4-фтор-α-[(фенілметил)аміно]бензолецтоваї кислоти гід-рохлориду

Приклад 11

Метиловий ефір α-аміно-4-фторбензолецтоваї кислоти
Метиловий ефір 4-фтор-α-

[(фенілметил)аміно]бензоїлової кислоти гідрохлорид (12 2кг, 39 4моль) додають до суспензії 10% паладію на вугіллі (1 2кг) в ізопропанолі (50л). Додають формиат амонію (5 0кг, 79 4моль) і суміш нагрівають до температури 50°C. Розвиток реакції контролюють ВЕРХ. Суміш фільтрують через Hyflo Supercel і фільтр промивають ізопропанолом (25л). Фільтрат упарюють до невеликого об'єму і промивають ізопропілацетатом (50л). Залишок розчиняють в ізопропілацетаті (30л) і промивають 5% водним розчином фосфату калію (40л), з подальшим промиванням насиченим водним хлоридом натрію (10л). Розчин упарюють у вакуумі з отриманням 5 79кг (87% вихід) рацемічного метилового ефіру α -аміно-4-фторбензоїлової кислоти. Умови ВЕРХ - колонка Zorbax RX-C8, 25см x 4 6мм, температура колонки 40°C, рухома фаза ацетонітрил 0 1% водна фосфорна кислота (70 30об/об), швидкість потоку 1мл/хв, виявлення УФ при 220нм, приблизний час утримання метиловий ефір α -аміно-4-фторбензоїлової кислоти 2 2 хвилини, метиловий ефір 4-фтор- α -[(фенілметил)аміно]бензоїлової кислоти 2 6 хвилини. Якщо через 1 годину залишається непрореагувавший метиловий ефір 4-фтор- α -[(фенілметил)аміно]бензоїлової кислоти (>2%), може бути використана друга порція 10% паладію на вугіллі (300г), суспендованого в ізопропанолі (2 0л) з подальшим додаванням формиату амонію (1 0кг). Нагрівання потім продовжують до повного завершення реакції.

Приклад 12

(S)- α -Аміно-4-фторбензоїловова кислота

Розчин рацемічного метилового ефіру α -аміно-4-фторбензоїлової кислоти (3 32кг, 18 2моль) в 96% етанолі (5л) фільтрують, потім до фільтрату додають воду (500мл). Потім додають розчин ди-О-бензоіл-D-винної кислоти (ДБВК, 1 32кг, 3 7моль) у вода етанол (1 7, 2 86л). Кристалізуючу суміш охолоджують до температури 5°C і вистояють протягом 1 5 годин. Продукт збирають фільтрацією, промивають вода етанол (1 7, 1 1л), сушать на повітрі, потім сушать у вакуумі при температурі 50°C з отриманням 1 91кг метилового ефіру α -аміно-4-фторбензоїлової кислоти, ДБВК солі (95 8% еі).

Розчинник (6 6л) видаляють з рідин випаровуванням при зниженому тиску. Додають бензалдегід (120мл) і розчин перемішують і нагрівають до температури 50°C протягом 4 годин. Розчин фільтрують і тверді речовини промивають вода етанол (1 7, 2x150мл) (хіральна ВЕРХ показала, що фільтрат містить рацемічний метиловий ефір α -аміно-4-фторбензоїлової кислоти). До фільтрату додають розчин ди-О-бензоіл-D-винної кислоти (439г, 1 23моль) у вода етанол (1 7, 960мл), потім суміш охолоджують до температури 5°C і вистояють протягом 1 5 години. Продукт збирають фільтрацією, промивають вода етанол (1 7, 2x1 1л), сушать на повітрі, потім сушать у вакуумі при температурі 50°C з отриманням 1 05кг метилового ефіру α -аміно-4-фторбензоїлової кислоти, ДБВК солі

(95 4% еі). Об'єднані порції метилового ефіру α -аміно-4-фторбензоїлової кислоти ДБВК солі становлять 2 96кг (95% еі). Повторно розчинений метиловий ефір α -аміно-4-фторбензоїлової кислоти ДБВК сіль розподіляють між метил трет-бутиловим ефіром (5л) і 5 5 М соляною кислотою (6 2л). Водну фазу промивають метил трет-бутиловим ефіром (5л), потім фільтрують.

Метиловий ефір α -аміно-4-фторбензоїлової кислоти ДБВК сіль (2899г, >95% еі) розділяють між 5 5 М соляною кислотою (6 2л) і другим з згаданого вище екстрактом метил трет-бутилового ефіру. Водну фазу повторно екстрагують метил трет-бутиловим ефіром (5л) і фільтрують. Водні фільтрати об'єднують і концентрують повільною дистиляцією розчинника. Суміш охолоджують і вистояють при температурі 5°C протягом 2 годин. Продукт збирають фільтрацією і сушать на повітрі протягом 30 хвилин з отриманням 4 055кг гідрохлориду (S)- α -аміно-4-фторбензоїлової кислоти (98 7% еі). (I)Перекристалізація з 5 5 М соляною кислоти (5л) дає гідрохлорид (S)- α -аміно-4-фторбензоїлової кислоти у вигляді вологого коржика (3 28кг, 99 8% еі). Цей вологий коржик нагрівають в суміші води (12л) і концентрованої соляної кислоти (375мл). Додають концентрований водний аміак (1 2л) і воду (4л), потім суміш охолоджують до температури 20°C і вистояють протягом ночі. Продукт збирають фільтрацією, промивають водою (6x4л), сушать на повітрі, потім сушать у вакуумі при температурі 50°C протягом 24 годин з отриманням 1 905кг вільної основи (S)- α -аміно-4-фторбензоїлової кислоти (>99 7% еі, 48% вихід з рацемічної суміші метилового ефіру α -аміно-4-фторбензоїлової кислоти). Умови хіральної ВЕРХ-колонка Crownpack CR(+), 15см x 4 5мм, температура колонки 40°C, рухома фаза, pH 2 0 водна перхлорна кислота метанол (95 5об/об), швидкість потоку 1мл/хв, виявлення УФ при 220нм, приблизний час утримання (R)- α -Аміно-4-фторбензоїловова кислота 2 9 хвилини, (S)- α -Аміно-4-фторбензоїловова кислота 5 6 хвилини, метиловий ефір (R)- α -Аміно-4-фторбензоїлової кислоти 7 7 хвилини, метиловий ефір (S)- α -Аміно-4-фторбензоїлової кислоти 14 0 хвилин.

Приклад 13

Натрієва сіль (S)-4-фтор- α -[(фенілметил)аміно]бензоїлової кислоти

Розчин (S)- α -Аміно-4-фторбензоїлової кислоти (1 00кг, 5 91моль) у водному гідроксиді натрію (1 М, 5 91л) фільтрують і додають до 10% паладію на вугіллі (25г). Додають розчин бензалдегіду (941г, 8 87моль) і суміш перемішують в атмосфері водню (3,515кг/см² (50 psi)) протягом 4 годин. Суміш фільтрують і фільтрат випаровують до залишку у вакуумі, потім промивають етанолом (2x3л). Залишок перемішують в киплячому етанолі (1 5л), потім охолоджують до температури 15°C. Суспензію фільтрують і фільтр промивають холодним етанолом (2x500мл), потім сушать у вакуумі при температурі 55°C з отриманням 1 83кг (92% вихід) натрієвої солі (S)-4-фтор- α -[(фенілметил)аміно]бензоїлової кис-

лоти

Приклад 14

(S)-3-(4-Фторфеніл)-4-(фенілметил)-2-морфолінонгідрохлорид

Натрієву сіль (S)-4-фтор- α -(фенілметил)аміно]бензол-оцтової кислоти (850г, 3 02моль) додають до 1,2-диброметану (4 85кг, 25 8моль) і діізопропілетиламіну (419г, 3 25моль) в диметилформаміді (14 7л). Суміш нагрівають до температури 90°C протягом 5 годин, потім концентрують дистиляцією у вакуумі з видаленням диметилформаміду. Залишок розподіляють між етилацетатом (3 2л) і водою (3 2л). Водний шар екстрагують другою порцією етилацетату (2 0л). Розчин сушать над сульфатом натрію, потім фільтрують через шар двоокиси кремнію (1 8кг). Шар двоокису кремнію промивають етилацетатом (8 0л) і фільтрат випаровують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють в суміші ізопропанолу (1 35л) і етилацетату (400мл), потім фільтрують. Додають розчин газоподібного хлороводню в етилацетаті (2 4 М, 1 34л) і суспензію вистояють на крижаній бані протягом 1 години. Суспензію фільтрують і фільтр промивають 1 1 ізопропанол етилацетат (600мл), з подальшим промиванням метил трет-бутиловим ефіром (600мл). Тверду речовину сушать у вакуумі з отриманням 749г (77% вихід, 98% еі) (S)-3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)-2-морфолінон гідрохлориду. Умови хіральності ВЕРХ - колонка Chiral (D)-Динпробензолфенілглутин (ковалентний) нормальна фаза, 25см х 4,6мм, температура колонки 35°C, рухома фаза гексан етанол (99 1об/об), швидкість потоку 1мл/хв, виявлення УФ при 220нм, приблизний час утримання (R)-3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)-2-морфолінон 16 хвилин, (S)-3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)-2-морфолінон 17 хвилин.

Приклад 15

Рацемізація/розділення (розщеплення) 3-(4-фторфеніл)-4-фенілметил-2-морфолінону

До розчину 3-(4-фторфеніл)-4-фенілметил-2-морфолінону (тобто R-бензил-4-фторфеніл-1,4-оксазин-2-он) (10г) в ізопропіл ацетаті (110мл) при кімнатній температурі додають розчин (-)-3-бромкамфор-8-сульфокислоти ((-)-3БКС) (12г) в ацетонтрилі (24мл). Кристалізація починається через 2 - 3 хвилини. Суспензію перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Додають трифтороцтову кислоту (7мл) і суміш перемішують при температурі 65°C протягом 3 днів. Суміш охолоджують до 0 - 5°C, вистояють протягом 1 год і тверду речовину збирають, промивають ізопропіл ацетатом і сушать у вакуумі при температурі 40°C з отриманням N-бензил-3-(S)-(4-фторфеніл)-1,4-оксазин-2-ону (-)-3БКС солі вихід 17 24г, еі 98 6% (S) ізомер. Хіральну композицію рідин, що залишилися, визначають як 79% (R), 21% (S). Рідини перемішують при температурі 65°C протягом 3 днів, потім охолоджують до температури 0 - 5°C. Тверду речовину збирають, промивають ізопропіл ацетатом і сушать у вакуумі з отриманням наступної порції N-бензил-3-(S)-(4-фторфеніл)-1,4-оксазин-2-ону (-)-3БКС солі вихід 0 84г, еі 98 6% (S) ізомер. Хіральну композицію рідин, що залишилися, визначають як 64%

(R), 36% (S). Рідини упарюють у вакуумі і залишок розчиняють в ізопропіл ацетаті (20мл), що містить трифтороцтову кислоту (1мл) і перемішують при температурі 65°C протягом 20 год. Суміш охолоджують до температури 0 - 5°C протягом 1 год і тверду речовину збирають, промивають ізопропіл ацетатом і сушать у вакуумі з отриманням наступної порції N-бензил-3-(S)-(4-фторфеніл)-1,4-оксазин-2-ону (-)-3БКС солі вихід 2 2г, еі 99 2% (S) ізомер. Загальна вага (-)-3БКС солі 20 28г, 97% вихід. Зразок (0 5г) (-)-3БКС солі залишають, а кількість, що залишилася, перетворюють зворотню в вільну основу. Сіль розподіляють між ізопропілацетатом (50мл) і водою (100мл), що містить 0 88 розчин аміаку (3мл). Шари розділяють і водну фазу екстрагують ізопропілацетатом (25мл). Об'єднані органічні фази промивають водою (25мл). Органічну фазу концентрують до залишку і промивають ізопропілацетатом з отриманням 3-(S)-(4-фторфеніл)-4-фенілметил-2-морфолінону (тобто N-бензил-3-(S)-(4-фторфеніл)-1, 4-оксазин-2-он) у вигляді вільної основи вихід 8 7г, 93% відновлення, еі 98 4% (S) ізомер.

Іншу порцію N-бензил-3-(S)-(4-фторфеніл)-1,4-оксазин-2-ону (-)-3БКС солі отримують за описаною вище методикою за винятком того, що використовують наступні кількості і умови реакції: N-бензил-3-(4-фторфеніл)-1,4-оксазин-2-он (рацемат) (4 96г), (-)-3БКС в ацетонтрилі (1 85 М, 9 4мл), трифтороцтова кислота (2 1мл) та ізопропілацетат (55мл). Суміш перемішують при температурі 90°C протягом 6 днів, потім охолоджують до температури 0 - 5°C і вистояють протягом години. Тверду N-бензил-3-(S)-(4-фторфеніл)-1,4-оксазин-2-он (-)-3БКС сіль збирають і промивають ізопропілацетатом (20мл). Вихід 9 40г (90%), еі 99 6% (S) ізомер. Хіральну композицію рідин, що залишилися, визначали як 88% (R), 12% (S).

Приклад 16

(2R-цис) 3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)-2-морфолінон ефір 3,5-біс(трифторметил)бензоїлової кислоти

Перемішену суспензію (S)-3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)-2-морфолінон гідрохлориду (2 30кг, 7 15моль) в етилацетаті (22л) обробляють 10% водним бікарбонатом натрію (22л). Отриманий органічний розчин послідовно промивають 10% водним бікарбонатом натрію (11л) і водою (2х11л), потім сушать протягом ночі з 4А молекулярними ситами (1л). Розчин упарюють, потім промивають тетрагідрофураном (2х3л) для видалення слідів етилацетату. Отриману вільну основу (S)-3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)-2-морфолінону розчиняють в тетрагідрофурані (19л) і охолоджують до -75°C. До суміші додають L-Селектрид (п'ятий три-втор-бутилборглідрид, 6 74л, 1 06 М, 7 15моль), зберігаючи температуру нижче -70°C. Суміш вистояють протягом 15 хвилин, потім додають 3,5-біс(трифторметил)бензоїлхлорид (2 57кг, 9 29моль), зберігаючи температуру нижче -70°C. Реакцію контролюють за допомогою ВЕРХ. Реакцію гасять оцтовою кислотою (205мл) в тетрагідрофурані (800мл) і суміш нагрівають до кімнатної температури протягом ночі. Розчин концентрують

у вакуумі і отримане масло розбавляють гексаном (36л). Суміш промивають послідовно водою (17л), 10% водним бікарбонатом натрію (3x8 5л) і водою (2x8 5л), потім сушать протягом ночі, використовуючи 4А молекулярні сита (1л). Кількісний аналіз суміші за допомогою ВЕРХ показав, що вона містить 2 44кг (65% вихід) (2R-цис) 3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)-2-морфолінілового ефіру 3,5-біс(трифторметил)бензоїчної кислоти. Суміш об'єднують з іншою сумішшю (2R-цис) 3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)-2-морфолінілового ефіру 3,5-біс(трифторметил)бензоїчної кислоти (0 59кг за кількісним аналізом в 7л гексанів), яку отримують перед отриманням описаної вище суміші. Розчини об'єдналих сумішей фільтрують через фільтр з отворами 20мкм, потім розбавляють гексанами (9л). Розчин неочищеного (2R-цис) 3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)-2-морфолінілового ефіру 3,5-біс(трифторметил)бензоїчної кислоти (гідрохлорид отримують для видалення залишку трифтор-бутилборану (з L-Селектриду)). Тверду речовину збирають фільтрацією, промивають гексаном (2x8л), потім, сушать в атмосфері азоту. Гідрохлорид продукту розкладають суспендуванням в суміші толуолу (36л) і 10% водного бікарбонату натрію (13л). Отриманий органічний розчин промивають 10% водним бікарбонатом натрію (13л) і водою (2x18л). Кількісний аналіз розчину толуолу показав, що він містить 3 00кг (2R-цис) 3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)-2-морфолінілового ефіру 3,5-біс(трифторметил)бензоїчної кислоти (80% по площі, скоректований для толуолу). Суміш зберігають над 4А молекулярними ситами (1л). Умови ВЕРХ - колонка Zorbax RX-C8, 25см x 4 6мм, рухома фаза ацетон/трил, 0 1% водна фосфорна кислота (75 25об/об), швидкість потоку 1 5мл/хв, виявлення УФ при 220нм, приблизний час утримання відновлений (3)-3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)-2-морфолінон 1 6 хвилини, (S)-3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)-2-морфолінон 3 3 хвилини, (2R-цис) 3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)-2-морфолініловий ефір 3,5-біс(трифторметил) бензоїчної кислоти 9 2 хвилини.

Приклад 17

(2R-цис)-2-[[1-[3,5-

біс(трифторметил)феніл]етеніл]оксі]-3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)морфолін

Розчин (2R-цис) 3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)-2-морфолінілового ефіру 3,5-біс(трифторметил)бензоїчної кислоти в толуолі (1 60кг, 3 02моль) упарюють, потім продувають азотом, додають тетрагідрофуран (1 6л) з подальшим доданням розчину диметилтитаноцену в толуолі (8 35% мас, 1 73кг реагенту, 8 31моль) (отриманого як описано нижче). Суміш барботують азотом протягом 25 хвилин, потім нагрівають до температури 80°C. Суміш вистою-

ють в темряві протягом 5 годин при температурі 80°C, потім охолоджують до температури навколишнього середовища і вистоюють протягом ночі. Розчинник суміші заміняють гептаном вакуумною дистиляцією, зберігаючи температуру нижче 20°C (додають 126л гептану з супутньою дистиляцією 120л) (розчинник реакційної суміші заміняють на гептан і суміш обробляють перекисом з бікарбонатним буфером для осадження залишків титану). До охолодженої суміші (7°C) додають воду (22л), бікарбонат натрію (2 0кг), потім 30% перекис водню (3 5л). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Фази розділяють, причому велика частина залишку титану залишається у водній фазі. Водну фазу зворотно екстрагують гептаном (10л) і об'єднані органічні фази фільтрують, промивають водою (2x4л), потім концентрують. Неочищений продукт перекристалізують розчиненням в гарячому метанолі (17л), охолоджуючи до температури навколишнього середовища, потім додають воду (1 8л). Матеріал відділяють фільтрацією при температурі 0°C. Фільтр промивають 10% водним метанолом (2л, 0°C), потім тверду речовину сушать при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту (1 45кг 94% чистого (2R-цис)-2-[[1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етеніл]оксі]-3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)морфоліну).

Реагент диметилтитаноцен може бути отриманий таким чином. Метилптит (590г, 76 9моль) в розчині диетилового ефіру (4 38% об/об, 13 5кг) додають до охолодженої (-8°C) добре перемішеної суспензії дихлориду титаноцену (3 35кг, 13 5моль) в метил трет-бутилового ефірі (13 4л), зберігаючи температуру нижче 5°C. Отриману суспензію вистоюють при температурі 0 - 5°C протягом 1 години. Реакцію гасять додаванням води (8л), зберігаючи температуру між 0 і 8°C. Органічну фазу промивають холодною водою (4x3л). Потім в органічному шарі заміняють розчинник на толуол дистиляцією з супутнім доданням толуолу (24л), зберігаючи температуру 25°C або нижче. Кількісний аналіз % мас за допомогою 1H-ЯМР показав, що розчин містить 1 75кг диметилтитаноцену (63% вихід, 8 35% мас розчин в толуолі). Матеріал зберігають в атмосфері азоту при температурі 0°C. Розвиток реакції контролюють 1H-ЯМР (250 МГц, CDCl₃, 10сек затримка між імпульсами) δ 6 05 (с, 10H), -0 05 (с, 6H), δ 6 22 (с, 10H), 0 80 (с, 3H), δ 6 56 (с, 10H).

Реагент диметилтитаноцен альтернативно може бути отриманий таким чином. До добре перемішеної суспензії дихлориду титаноцену (Cr₂TiCl₂) (6 0г, 24 1ммоль) в толуолі (72мл), охолодженої до температури -5°C, додають по краплях метилхлорид магнію (CH₃SMgCl) (19 8г, 19 2мл, 3 0М в ТГФ, 57 6ммоль, 2 4екв) протягом більш 10 хвилин, зберігаючи температуру нижче 5°C. Як тільки осяде хлорид магнію, отримують в'язку суспензію. Отриману суспензію вистоюють при температурі 0-5°C протягом 50хв, під час чого розчиняється нерозчинний червоний Cr₂TiCl₂. Аналіз ЯМР гашеного зразка проводять для підтвердження завершення реакції. Зразок 0 2мл гасять в 1 мл води і 1мл CDCl₃. Шар хло-

роформу використовують безпосередньо для ЯМР аналізу Диметилтитаноцен має резонанс при 6.0 мд (Cr) групи і -0.2 мд (CH₃ група) Сполука монометилу має резонанси 0.2 - 0.3 мд в нижній частині, і титаноцен дихлорид має резонанс при 6.5 мд Реакцію потім гасять додаванням розчину 10% водного хлориду амонію (20мл) протягом більше 20хв, зберігаючи температуру нижче 10°C Шари розділяють і органічну фазу промивають холодною водою (3x20мл) і насиченим сольовим розчином (20мл), потім сушать над Na₂SO₄ (20г) Фільтрований органічний шар концентрують у вакуумі до приблизно половини об'єму Загальна вага розчину становить 43г і ЯМР аналіз показує 11.2% мас диметилтитаноцену (4.8г, 96% вихід) Рівень ТГФ становить 2%, однак, присутність незначної кількості ТГФ збільшує стабільність реагенту Матеріал зберігають в атмосфері азоту при температурі 0°C

Альтернативно, реагент диметилтитаноцен може бути отриманий таким чином До добре перемішаної охолодженої суспензії дихлориду титаноцену (249г, 1.00моль) в толуолі (2.75л), охолодженої до температури -5°C (внутрішня температура), додають MeMgCl (750мл, 3.0М в ТГФ, 2.25моль) протягом більше 1год, зберігаючи температуру нижче за 8°C Отриману жовтогарячу суспензію вистояють при температурі 0 - 5°C протягом 1 години або до розчинення нерозчинного пурпурного Cr₂TiCl₂ Аналіз ЯМР проводять для підтвердження завершення реакції (див нижче), потім реакційну суміш гасять в розчині 6% водного хлориду амонію (700мл), зберігаючи температуру 0 - 5°C Органічну фазу промивають холодною водою (3x575мл) і насиченим сольовим розчином (575мл), потім сушать над Na₂SO₄ (220г) Фільтрований органічний шар упарюють до 1.5кг (зберігаючи внутрішню температуру 25°C або нижче) Кількісний аналіз % мас За допомогою 1H-ЯМР показав, що розчин містить 187г продукту (90%), 12.5% мас розчин в толуолі/ТГФ) Звичайно матеріал має чистоту більше за 95%, маючи сліди вихідного матеріалу і проміжну монометилу Розчин може бути далі сконцентрований до 1.0кг з отриманням 18% мас розчину в толуолі, який полегшує проведення кількісного аналізу Однак, присутність незначної кількості ТГФ збільшує стабільність реагенту Матеріал зберігають в атмосфері азоту в запечатаній посудині при температурі 0°C 1H ЯМР Cr₂TiMe₂ δ 6.22 (с, 6H), Cr₂TiClMe δ 6.22 (с, 10H), 0.80 (с, 3H), Cr₂TiCl₂ δ 6.56 (с, 10H) 13C ЯМР Cr₂TiMe₂ δ 113.20 (Cr₂), 45.77 (Me₂), Cr₂TiClMe δ 115.86 (Cr₂), 50.37 (Me), Cr₂TiCl₂ δ 120.18

Умови ВЕРХ - колонка Zorbax RX-C8, 25см x 4.6мм, рухома фаза ацетон/трил 0.1% водна фосфорна кислота (65/35 об/об), швидкість потоку 1.5мл/хв, виявлення УФ при 220нм, приблизний час утримання (2R-цис)-2-[[1-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етеніл]оксі]-3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)морфолін 17.2 хвилини, (2R-цис) 3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)-2-морфолініловий ефір 3,5-біс(трифторметил)бен-золоцтової кислоти 18.9 хвилини

Приклад 18
(2R-цис)-2-[[1-

[3,5біс((Трифторметил)феніл]етеніл]оксі]-3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)морфолін

Розчин (2R-цис)3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)-2-морфолінілового ефіру 3,5-біс(трифторметил)бензоцтової кислоти (наприклад, розчин утримуючий 4-бензил-2-(R)-(3,5-біс((трифторметил)безілокси)-3-(S)-(4-фторфеніл)-1,4-окса-зин, 2.99кг, 5.67моль) в толуолі упарюють в 100л колбі Колбу продувають азотом, потім додають тетрагідрофуран (25л) з подальшим додаванням розчину диметилтитаноцену в толуолі/ТГФ (12.5% мас, вміст реагенту 4.2кг, 20.2моль) Органічний розчин барботують азотом протягом 25 хвилин, потім нагрівають до температури 80°C Реакційну суміш вистояють в темряві протягом 4 год при температурі 80°C, потім охолоджують до температури навколишнього середовища Додають метанол (11.6л) і воду (1.9л) і суміш нагрівають до температури 40°C протягом ночі, при цьому випадає осад титану у вигляді зеленої твердої речовини Після охолодження до температури навколишнього середовища тверду речовину видаляють фільтрацією, фільтр промивають толуолом і отримані маточні рідини упарюють Неочищений продукт перекристалізують розчиненням в гарячому метанолі (30л), охолодженням до температури навколишнього середовища і подальшим додаванням води (3.4л) протягом більше 3год Матеріал виділяють фільтрацією при температурі 0°C, фільтр промивають 10% водн метанолом при температурі 0°C (2л) і тверду речовину сушать при кімнатній температурі в атмосфері азоту, виділяють 2.55кг (2R-цис)-2-[[1-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етеніл]оксі]-3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)морфоліну(85%)

Приклад 19 [2R-[2a(R*),3a]]-2-[1-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етоксі]-3-(4-фторфеніл)морфолін 4-метилбензолсульфонат (сіль)

Розчин (2R-цис)-2-[[1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етеніл]оксі]-3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)морфоліну (1082г, 94% чистота, 1.94моль) в 1.1 етилацетат етанол (13л) змішують з 10% паладієм на вугіллі (165г) Отриману суспензію обробляють воднем (2.812кг/см² (40 psi), 20 - 25°C) протягом 12год Реакцію контролюють виділенням водню і ВЕРХ Посудину продувають і катализатор видаляють фільтрацією Після промивання катализатора 1.1 етилацетат етанол (6л) з подальшим промиванням етилацетатом (2л) об'єднані органічні фази, що містять неочищений [2R-[2a(R*),3a]]-2-[1-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етоксі]-3-(4-фторфеніл)морфолін, концентрують у вакуумі Отримують другу порцію, виходячи з 1078г (2R-цис)-2-[[1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етеніл]оксі]-3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)морфоліну (1.93моль) Отриманий неочищений [2R-[2a(R*),3a]]-2-[1-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етоксі]-3-(4-фторфеніл)морфолін концентрують у вакуумі і об'єднують з першою порцією Об'єднані порції неочищеного [2R-[2a(R*),3a]]-2-[1-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етоксі]-3-(4-фторфеніл)морфоліну промивають метил трет-бутиловим

ефіром (2х3л) для видалення залишків етилацетату і етанолу, потім розчиняють в метил трет-бутиловому ефірі (3л). Кількісний аналіз розчину показав 1348г (3 09моль, 80% вихід) [2R-[2a(R*),3a]]-2-[1-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етоксі]-3-(4-фторфеніл)морфоліну (у вигляді вільної основи). Альтернативно, 60г вінілового ефіру, 850мл метил трет-бутилового ефіру (МТБЕ) і 18г 5% Pd на оксиді алюмінію перемішують з воднем під тиском 2,812кг/см (40psi) при температурі 40°C протягом 12год. Кількісний аналіз показав 87% вихід з співвідношенням діастереомерів 91 : 1. Після вистоявання реакційної суміші каталізатор видаляють фільтрацією через Solka-Floc, потім фільтрат концентрують до 140мл.

Першу порцію обробляють теплим (40°C) розчином п-толуолсульфокислоти моногідратом (575г, 3 03моль) в метил трет-бутиловому ефірі (3 2л). Сіль п-толуолсульфокислоти [2R-[2a(R*),3a]]-2-[1-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етоксі]-3-(4-фторфеніл)морфоліну починає кристалізуватися під час додавання. Суміш охолоджують до температури навколишнього середовища і додають гексан (24л). Суміш вистояють протягом 2 годин, потім продукт збирають фільтрацією. Тверду речовину промивають 4 : 1 гексани метил трет-бутиловий ефір (2х2 5л), потім сушать в атмосфері азоту (1761г (1655г скоректованих для чистоти)).

[2R-[2a(R*),3a]]-2-[1-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етоксі]-3-(4-фторфеніл)морфолін 4-метилбензолсульфонат (сіль), 94% мас 70% вихід). Альтернативно, до другого розчину додають розчин 16 0г п-TsOH моногідрату в 64мл МТБЕ при температурі 35°C протягом більше 20хв. Тозиат кристалізується у вигляді густої суспензії. Потім додають 520мл гексанів протягом більше 1 години і суспензію перемішують протягом 2 год при температурі навколишнього середовища. Суспензію фільтрують, промивають 2х60мл 1 : 4 МТБЕ гексани і сушать в розрідженому повітрі з отриманням 51 9г тозиату (75%), що містить 0 9% небажаного діастереомера. Умови ВЕРХ -колонка Zorbax RX-C18, 25см x 4 6мм, рухома фаза ацетонітрил водний 0 005М гептансульфонат натрію, 0 002М гідрофосфат калію, 0 0005М динатрій гідрофосфат (75 : 25об/об), швидкість потоку 1 5мл/хв, виявлення УФ при 220нм, приблизний час утримання.

[2R-[2a(R*),3a]]-2-[1-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етоксі]-3-(4-фторфеніл)морфолін 4 5 хвилини, N-бензил [2R-[2a(R*),3a]]-2-[1-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етоксі]-3-(4-фторфеніл)морфолін 25 0 хвилини, (2R-цис)-2-[1-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етоксі]-3-(4-фторфеніл)-4-(фенілметил)морфолін 30 0 хвилини. Умови ВЕРХ -колонка Zorbax RX-C18, 25см x 4 6мм, рухома фаза ацетонітрил водний 0 005М гептансульфонат натрію, 0 002М гідрофосфат калію, 0 0005М динатрій гідрофосфат (60 : 40об/об), швидкість потоку 1 5мл/хв, виявлення УФ при 220нм, приблизний час утримання [2R-[2a(R*),3a]]-2-[1-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етоксі]-3-(4-фторфеніл)морфолін 9 0 хвилини, Діастереомер

[2R-[2a(R*),3a]]-2-[1-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етоксі]-3-(4-фторфеніл)морфоліну 11 0 хвилини (епімерний в присутності метилової групи).

Приклад 20

[2R-[2a(R*),3a]]-5-[[2-[1-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етоксі]-3-(4-фторфеніл)-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

Порошкоподібний карбонат калію (682г, 4 93моль) додають до розчину [2R-[2a(R*),3a]]-2-[1-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етоксі]-3-(4-фторфеніл)морфолін 4-метилбензолсульфонат (солі) (1254г, 2 06моль), N-метилкарбокси-2-хлорацетамідазону (375г, 2 26моль) і диметилформаміду (10л). Температуру реакції підтримують в інтервалі від 15 до 25°C і суміш вистояють протягом 2,5год. Суміш розбавляють 1 : 1 гексан метил трет-бутиловий ефір (10л) і 10 9% водним хлоридом амонію (11л). Фази розділяють і водну фазу зворотно екстрагують 1 : 1 гексан метил трет-бутиловий ефір (2х8л) і потім 1 : 2 гексан метил трет-бутиловий ефір (8л). Об'єднані органічні фази промивають водою (2х15л), потім концентрують у вакуумі. Отриманий матеріал розчиняють в ксилолі (20л) і нагрівають в колбі із зворотним холодильником (137°C). Розчин кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 годин, потім охолоджують до температури навколишнього середовища, під час чого кристалізується [2R-[2a(R*),3a]]-5-[[2-[1-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етоксі]-3-(4-фторфеніл)-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-он. Суміш вистояють протягом ночі, потім фільтрують. Фільтр промивають ксилопом (2л), потім гексанами (2х2л), потім сушать у вакуумі при температурі 30°C протягом трьох днів (696г, 63% вихід [2R-[2a(R*),3a]]-5-[[2-[1-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етоксі]-3-(4-фторфеніл)-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-ону, тобто 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(Трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фторфеніл)-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н,-1,2,4-триазоло)метил)морфолін).

Альтернативно, цільовий продукт отримують за наступною методикою з аміну TsOH солі (1 90кг, 3 12моль), N-метилкарбокси-2-хлорацетамідазону (516 3г, 3 12моль), K₂CO₃ (1 08кг, 2,5екв) і ДМСО (15 6л). До суспензії солі аміну і порошкоподібного K₂CO₃ в ДМСО (7 8л) при температурі 20°C додають розчин N-метилкарбоксил-2-хлорацетамідазону в ДМСО (7 8л). Першу половину розчину додають швидко (при незначному охолодженні на бані з крижаною водою), потім частину, що залишилася, додають протягом більше 1 год. Після додавання реакцію контролюють ЖХ і реакційну суміш гасять холодною водою (15л) і розчином метил трет-бутилового ефіру (МТБЕ) (30л). Органічний шар відділяють і промивають водою, насиченим NaHCO₃, насиченим розчином солі і H₂O (20 л/кожна промивка) відповідно. Водні шари зворотно екстрагують МТБЕ (15л). Об'єднані розчини МТБЕ концентрують до масла. Отриманий неочищений продукт розчиняють в ксилолі (25л) і діізопропілетиламіні (6 25л) і нагрівають в колбі із

зворотним холодильником (біля 135°C) і реакцію контролюють ХЖ. Для завершення реакції потрібно 4 - 6 годин, реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури протягом ночі і фільтрують з отриманням цільового продукту (очікувана кількість 1 33кг, біля 80%, звичайна чистота 98.5 А%). Отриманий неочищений продукт розчиняють в гарячому метанолі (13 3л), додають деревне вугілля 133г, потім фільтрують і вугілля промивають гарячим метанолом (3 3л). Розчин метанолу охолоджують до кімнатної температури, потім по краплях додають воду (7л). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 год суспензію фільтрують для виділення очищеного продукту (тобто 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H,-1,2,4-триазоло)метилморфоліні) у вигляді білого кристалічного сполуки (очікувана кількість 1 20кг, 90% відновлення, звичайна чистота 99.5 А%). Умови ВЕРХ – колонка Zorbax RX-C8, 25см x 4.6мм, рухома фаза (А) ацетонітрил, (В) 0.1% водна фосфорна кислота, лінійний градієнт від 40 : 60 А : В до 70 : 30 А : В протягом 10 хвилин, швидкість потоку 1.5мл/хв, виявлення УФ при 220нм, приблизний час утримання алкілованої проміжної сполуки 5.7 хвилини, [2R-[2a(R),3a]]-5-[[2-[1-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі]-3-(4-фторфеніл)-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-он 8,2 хвилини. Зразок, отриманий за даною методикою, далі ідентифікували як поліморфну Форму II. Вона характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою з характерними відображеннями приблизно 12.6, 16.7, 17.1, 17.2, 18.0, 20.1, 20.6, 21.1, 22.8, 23.9 і 24.8° (2 тета).

Приклад 21

Отримання Форми I 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H,-1,2,4-триазоло)метилморфоліні)

Форму I 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H,-1,2,4-триазоло)метилморфоліні) отримують завихренням Форми II 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H,-1,2,4-триазоло)метилморфоліні) в ізопропілацетаті при температурі 25°C з подальшим виділенням отриманої твердої речовини фільтрацією.

Подібним образом, Форму I 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H,-1,2,4-триазоло)метилморфоліні) отримують завихренням Форми II 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H,-1,2,4-триазоло)метилморфоліні) в етанолі, 2-пропанолі, воді, метанол/вода або ацетонітрилі при температурі 25°C з подальшим виділенням отриманої твердої речовини фільтрацією.

Приклад 22

Отримання затравочних кристалів Форми I 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H,-1,2,4-

триазоло)метилморфоліні

Зразок Форми II 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H,-1,2,4-триазоло)метилморфоліні) вміщують в невелику алюмінієву чашку і незапечатану чашку вміщують в комірку для диференціальної скануючої калориметрії (DSC). Зразок нагрівають від температури навколишнього середовища до 230°C, потім охолоджують зворотно до температури навколишнього середовища. Отриману тверду речовину використовують в якості затравочних кристалів для отримання Форми I 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H,-1,2,4-триазоло)метилморфоліні) в промисловому масштабі.

Приклад 23

Отримання Форми I 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H,-1,2,4-триазоло)метилморфоліні)

22 літрову колбу завантажують Формою II 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H,-1,2,4-триазоло)метилморфоліні) (566г) і 5.7л метанолу. Суміш нагрівають в колбі із зворотним холодильником (65°C) до розчинення всіх твердих речовин. Розчин охолоджують до температури 50°C і додають затравку приблизно 200мг Форми I 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H,-1,2,4-триазоло)метилморфоліні) і охолоджують до температури 45°C під час чого утворюється затравочний шар. Суміш охолоджують до температури 26°C з додаванням 2.8л води протягом більш 1 години. Суміш вистояють при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім нагрівають до температури 70°C протягом 2 годин для повного завершення перетворення Форми II матеріалу в Форму I. Суміш охолоджують протягом ночі, потім її охолоджують до температури 0°C, вистояють при температурі 0°C протягом 70 хвилин, потім фільтрують при температурі -3°C. Зібраний матеріал сушать у фільтровальному резервуарі, наповненому азотом і віджимають досуха з отриманням 549г (97%).

Приклад 24

Отримання Форми I 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H,-1,2,4-триазоло)метилморфоліні)

Реакційну посудину пілотної установки завантажують 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етоксі)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H,-1,2,4-триазоло)метилморфоліні) (Форма II) (14.5кг) і 158л метанолу. Суміш нагрівають до температури 50°C, під час чого розчиняються всі тверді сполуки. Додають активоване вугілля (Dargo G-60) (1.5кг) через верхнє днище резервуара у вигляді суспензії в 6кг метанолу і суміш промивають додатковими 2л метанолу. Суміш нагрівають із зворотним холодильником (62°C) і вистояють протягом 1 год. Суміш охолоджують до температури 60°C і фільтрують через 14" фільтр SS sparkler. Після реци-

ркулювання протягом 10 хвилин в оглядове скло не видно ніяких проскакувань, так що потік поступає зворотно в реактор. Суміш потім прокачують через спарклер, потім через ряд 10мк і 0,6мк прохідних фільтрів і, остаточно, через приймальний резервуар. Потік продувають вперед, потім в вихідну реакційну посудину струменем додають 50л метанолу. Струмінь рециркулюють протягом 10 хвилин для очищення рециркулюючого потоку і для нагрівання його до температури вище температури навколишнього середовища. Потім її переносять через фільтри в приймальний резервуар. Суміш потім концентрують з приблизно 210 літрів до 170 літрів за допомогою атмосферної дистилляції. Зразок демонструє бажану концентрацію, 88г/л (14,9кг, без втрат). Суміш охолоджують до температури 50°C і додають затравку 300г чистої Форми І. 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н,-1,2,4-триазоло)метилморфоліну). Утвориться надто легкий затравочний шар, і кристали ледве-ледве визначаються навіть при температурі 45°C. Густу суспензію вистояють при температурі 45°C протягом години, її зовнішній вигляд злегка змінюється. Густу суспензію охолоджують до температури 25°C протягом ночі з отриманням суспензії 605г/л розчиненої сполуки. У зразку вологого коржика містяться тільки кристали Форми І. Потім додають 83,6кг води (33% об. до метанолу) протягом більш 3 годин під поверхнею. Зразки показують 0,1% мас. ОЗО в надсадочній рідині і всі кристали є Формою І. Суміш охолоджують до температури 0°C протягом більше 2год. Суміш потім наносять на промисловий фільтр у вигляді окремих крапель. Приблизно 15кг шар промивки 2:1 MeOH/вода використовують для промивання посудини, в якій ще містяться залишки продукту (вірогідно 500 - 1000г). 15кг осаду, що залишилися, загрузають на фільтр через розприскуваче сопло. Збирають 217,8кг маточної рідини і промивку (0,1% мас. ОЗО). Вологий осад (14,8кг) потім сушать протягом ночі при температурі 50°C у вакуумі 27,5" з 0,2 SCFM розгорткою. Через 12 годин ТГ аналіз показав 0,0% мас. втрату. Загальна вага стислої суміші становить 12,82кг цільо-

вої сполуки

Приклад 25

Звичайні фармацевтичні композиції, що містять сполуку даного винаходу

А. Капсули з сухим наповнювачем, утримуючі 5 мг активного інгредієнта на

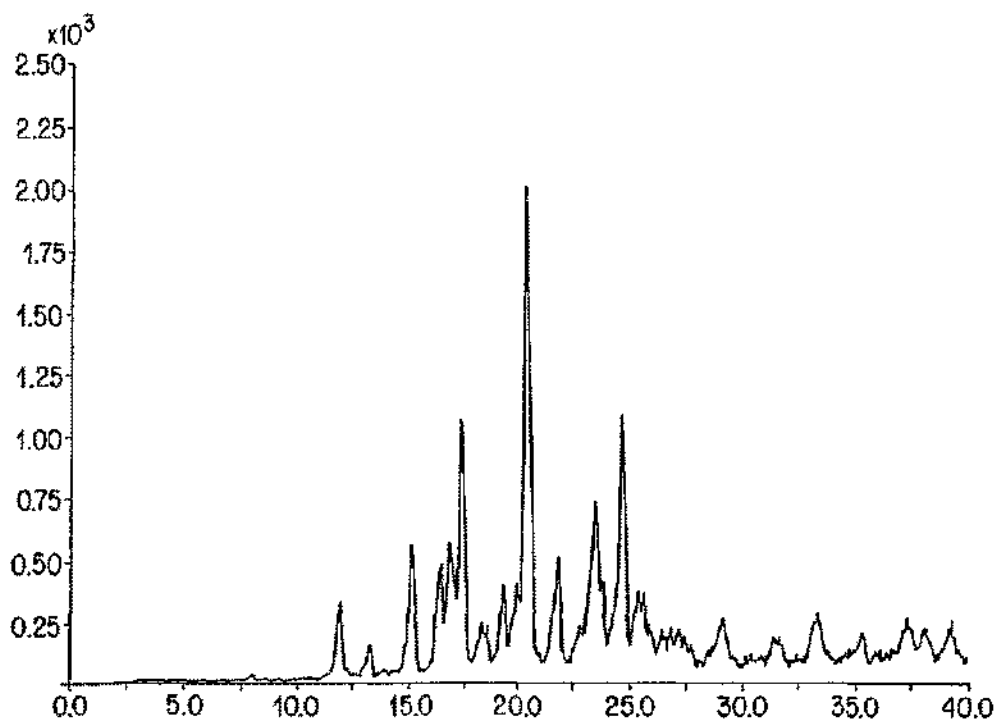
Інгредієнт	Кількість на капсулу
Активний інгредієнт	5
Лактоза	194
Стеарат магнію	1
Капсула (розмір № 1)	200

Активний інгредієнт може бути подрібнений до порошку №60 і лактози і стеарат магнію можуть бути пропущені через промокальну тканину №60 в порошок. Об'єднані інгредієнти потім можуть бути змішані протягом 10 хвилин і насипані в сухі желатинові капсули № 1.

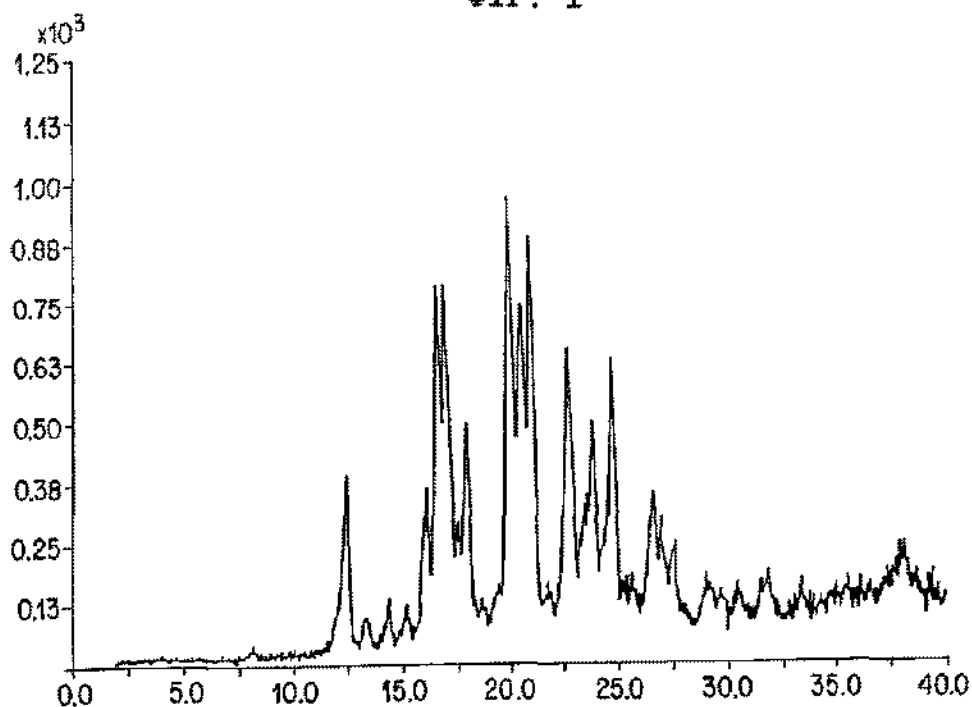
В. Таблетки

Звичайні таблетки можуть містити активний інгредієнт (5мг), прежелатинізований крохмаль USP (82мг), мікрокристалічну целюлозу (82мг) і стеарат магнію (1мг).

Хоч даний винахід був описаний і проілюстрований певними конкретними прикладами, фахівцю в даній області буде зрозумілим, що різні адаптації, зміни, модифікації, заміщення, розділення і додавання можуть бути внесені в методику і протоколи, не виходячи за рамки даного винаходу. Наприклад, в залежності від сприйнятливості теплокровних, що лікуються, можуть застосовуватися ефективні дозовані форми, відмінні від дозованих форм, вказаних в даному описі, для будь-яких композицій сполучень, описаних вище. Подібним образом, отримані певні фармакологічні реакції можуть мінятися в залежності від вибраної певної активної сполуки, а також від присутності фармацевтичних носіїв і типу препаративної форми і способу її введення, і такі очікувані відмінності або варіанти результатів узгоджуються з об'єктом і практикою даного винаходу. Передбачається, що об'єм даного винаходу, визначається формулою винаходу, представленою нижче, і дана формула може інтерпретуватися настільки широко, наскільки це прийнятне.



ФІГ. 1



ФІГ. 2