

(19) **KG** (11) **190** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁶ **C07D 265/30, 498/04;**
A61K 7/16

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(21) 940143.1

(22) 26.07.1994

(31) 8901838-6; 8901837-8

(32) 24.05.1989; 24.05.1989

(33) SE

(86) PCT/SE 90/00323 (14.05.1990)

(46) 01.04.1997, Бюл. №4, 1997

(71)(73) Фармация АБ (SE)

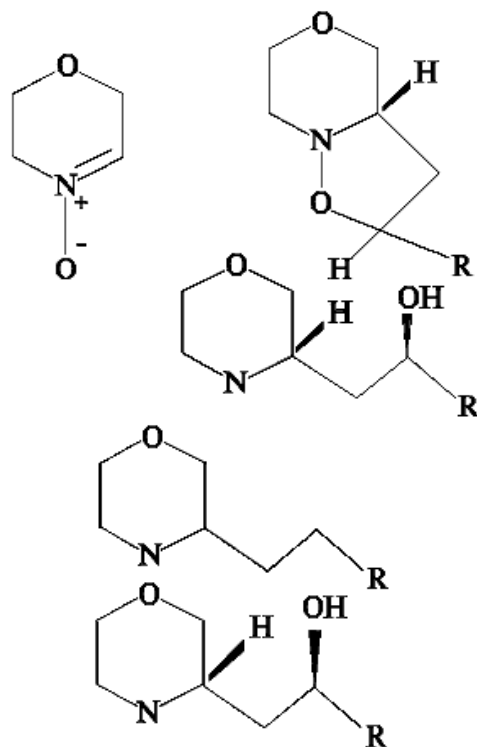
(72) Свен Хернестам, Бернт Телин, Элизабет Сейферт, Арне Нильссон (SE)

(56) 1. Патент США №4636382, кл. A61K 7/22, 1987

2. C.Nooteleetal, Bull.Soc.Chim.Belg, 1987, 96, 57

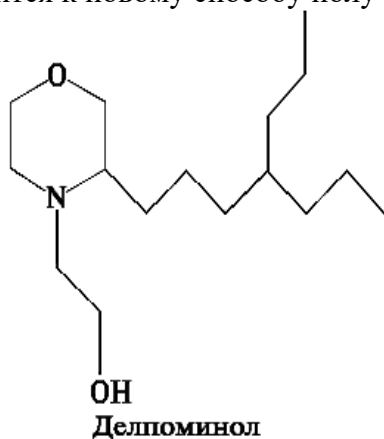
(54) **Способ получения делмопинола и производные изоксазолидина**

(57) Сущность изобретения моно- или полиненасыщенное соединение ф-лы (II) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}$, где R - 2-пропилпентил, необязательно содержащий одну внутреннюю двойную связь, или 2-замещенный-2-пропилпентил, где заместитель в положении 2 является уходящей группой, подвергают взаимодействию с морфолиннитроном ф-лы (III) с получением соединения ф-лы (IV), где R - указано выше, в виде смеси син- и антиизомеров и последующим восстановительным раскрытием кольца в полученном соединении. Полученную при этом смесь соединений ф-лы, (Va), (Vb) и (Vc), где R - 2-пропилпентил, обрабатывают хлорирующим агентом. Полученную в результате хлорирования смеси соединения ф-лы (Va) с хлораналогами соединений (Vb) и (Vc) подвергают дехлорированию. Полученное соединение ф-лы (Va) N - алкилируют и выделяют целевой продукт



2 н.з. и 4 з.п. ф-лы, 1 табл.

Изобретение относится к новому способу получения делмопинола *resINN*

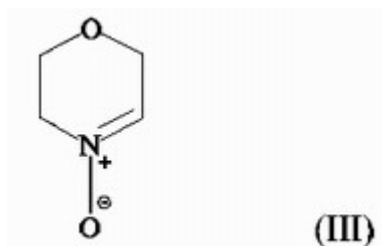


также новых промежуточных продуктов, использованных в процессе синтеза.

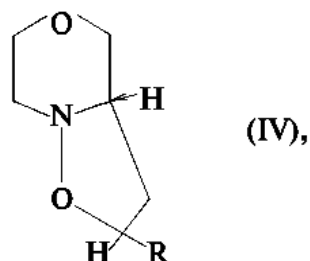
Делмопинол является соединением, которое показало многообещающие результаты как ингибитор пятен сыпи, поэтому его можно использовать в качестве компонента, например, полосканий для рта или зубных паст. Делмопинол является морфолиновым соединением. Известны некоторые промышленные методы, которые можно использовать для приготовления морфолиновых соединений такого типа. Вплоть до настоящего времени делмопинол приготавливали в больших количествах и с желаемыми выходами, согласно процессу, содержащему 16 стадий. Очевидно, что такой промышленный процесс поглощает большое количество времени и усилий.

Цель изобретения - создание промышленного процесса, требующего меньше времени и усилий, дающего желаемые выходы и большие количества соединений.

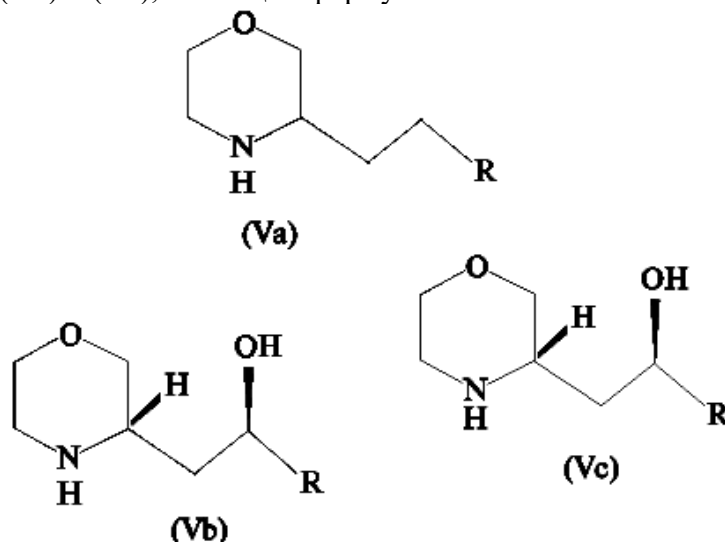
Цель достигается тем, что делмопинол получают в результате реакции моно- или полиненасыщенного соединения общей формулы (II) $\text{CH}_2\text{-CH-R}$, где R представляет собой 2-пропилпентил, необязательно содержащий одну внутреннюю двойную связь, или 2-замещенный-2-пропилпентил, где заместитель во 2 положении является удаляемой группой, подвергают взаимодействию с морфолиннитроном



с получением соединения общей формулы



где R имеет вышеуказанные значения, в виде смеси син- и антиизомеров, с последующим восстановительным размыканием кольца в полученном соединении с образованием смеси соединений (Va), (Vb) и (Vc), имеющих формулы



где R представляет 2-пропилпентил, обработкой полученной смеси соединений хлорирующим агентом с получением смеси соединения общей формулы (Va) и хлораналогов соединений общей формулы (Vb) и (Vc), дехлорированием этой смеси и N-алкилированием полученного при этом соединения общей формулы (Va) с последующим выделением целевого продукта.

Моно- и полиненасыщенные 4-пропилгептиловые соединения (II) получают согласно примерам 1-5.

Уходящими группами на стадии а) могут быть любыми из обычных уходящих групп и обычно выбираются из следующего набора: гидроксид, алкокси, ацетокси или тетрагидропиранилокси.

Морфолиннитрон (III), использованный в качестве исходного продукта может быть получен из N-гидроксиморфолина путем окисления, например, желтым оксидом ртути, палладием или другими окислителями, либо из того же предшественника путем фотохимического или электрохимического окисления. Он может быть также получен непосредственно из морфолина путем окисления 2-(фенилсульфонил)-3-фенилоксахиридином или путем катализатора, например, диоксида селения или вольфрамата натрия.

Морфолиннитрон недостаточно стабилен для того, чтобы его можно было выделить, и поэтому используется непосредственно для реакции с ненасыщенными

соединениями (II).

Соединения IV-анти и IV-син (как рацематы) получают согласно примерам 6-12 с желаемыми выходами, а непрореагировавшее исходное соединение легко может быть выделено и снова запущено в реакцию. Образующиеся соединения являются диастереомерами с соотношением 90-98 % IV-анти и 2-10 IV-син. Стереохимия аддуктов основана на аналогии. Стереохимия соединений IV, равное, как и степень ненасыщенности, не являются решающими факторами для синтеза в целом. Все соединения IV приводят к одному и тому же конечному продукту через следующие стадии.

Восстановительное раскрытие кольца можно провести путем обработки соединения (IV) и (V), желательнее всего, кислотой, например, паратолуолсульфоновой кислотой, в низшем спирте, например (предпочтительно) в изопропанол, в восстановитель.

Последняя состоит из катализатора, желательнее всего Pd-C6 при давлении водорода лучше всего 3-7 атм.

Получение соответствующих хлораналогов (Vb) и (Vc) проводят путем реагирования реакционной смеси с хлорирующим агентом, желательнее всего кипячением с тионил хлоридом.

Стадию дехлорирования проводят путем гидрирования, используя при этом в качестве катализатора лучше всего никель Ренея.

Стадию алкилирования лучше всего проводить обработкой хлорэтанолом и иодидом калия и, в промежутках, гидроксидом калия, получая желаемый 3-(4-пропилгептил)-4-морфолин-этанол.

Наиболее важным в изобретении является получение промежуточных продуктов (IV) и (V), поскольку они являются ключевыми промежуточными продуктами в процессе получения делмопинола.

Изобретение иллюстрируется примерами, из которых 1-5 касаются получения конечных алкенов/алкинов. Примеры 6-12 относятся к получению изоксазолидинов (IV) и изоксазолинов (V), а примеры 13-15 иллюстрируют конечное получение делмопинола.

Пример 1. Получение 4-пропил-1-гептена (табл. 1a).

К 100 г 4-пропилгептил бромида в 400 мл бензола добавляли 90 г трет-ВиОК в 300 мл диметилсульфоксида. В процессе добавления температуру поддерживали ниже 50°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч, после чего добавляли 600 мл воды. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали петролейным эфиром (т.пл. 40-60°C). Сложные органические фазы промывали водой и соевым раствором.

После осушивания с Na₂SO₄ и выпаривания остаток перегоняли.

Выход: 23.2 г (т.пл. 56-90°C/75 мм рт.ст.). ¹H-ЯМР(CDCl₃): 5 0.9 (6H, CH₃), 1.2 (9H, CH₂CH), 2.0 (2H, CH₂C-C), 4.8-5.1 (2H, CH₂=C), 5.5-6.0 (1H, CH=C).

Пример 2. Получение 4-пропил-1,3-гептадиена (табл. 1в) и цис/транс-4-пропил-1,4-гептадиена (табл. 1с).

К 80 г PBr₃ в 250 мл сухого диэтилового эфира медленно добавляли 46 г 4-гидрокси-4-пропил-1-гептена при (-30) - (-20)°C. После добавления температуру поддерживали в интервале (-25) - (-10)°C в течение 2 ч, а затем +5°C в течение 15 ч. Реакционную смесь выливали на лед (500 г) и добавляли диэтиловый эфир (500 мл). Эфирную фазу отделяли и промывали раствором NaHCO₃ (2x250 мл), осушали в MgSO₄ и выпаривали. Остаток 60.0 г добавляли к 250 мл бензола и 94 г 1,8-дiazобисцикло[5,4,0]ундек-7-она (1,5-5) и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения добавляли 1000 мл диэтилового эфира и эфирный раствор промывали с 5 М HCl (2x300 мл) и водой (3x250 мл), осушали с MgSO₄ и выпаривали. Остаток (38.2 г) перегоняли и получали 30.6 г фракции, кипящей при 48-56°C (8 мм рт.ст.). ГХ показала, что она состоит из 47 % цис/транс-4-пропил-1,4-гептадиена (не выделяли) и 46 % 4-пропил-1,3-гептадиена, 1,4- и 1,3-изомеры разделяли методом

препаративной газожидкостной хроматографии (Perkin Elmer F 21) на колонке 12 м x 8 мм с 20 % карбоваксом 20 М, 180°C и при давлении азота 1.9 атм.

¹ЯМР(CDCl₃):

1:δ 0.9 (6H, CH₃), 1.3-1.5 (4H, CH₂OC=C), 1.9-2.2 (4H, CH₂C=C), 4.9-5.1 (2H, CH₂=C), 5.8-5.9 (1H, C=CHO-C), 6.5-6.7 (1H, C=CCH=C);

1C: δ 0.8-0.9 (6H, CH₃), 1.3-1.5 (2H, CH₂CO=C), 1.9-2.1 (4H, CH₂C=C), 2.6-2.8 (2H, C=CCH₂C=C), 4.9-5.1 (2H, CH₂=C), 5.1-5.3 (1H, CH=C), 5.6-5.9 (1H, CH=C).

Пример 3. Получение 4-гидрокси-4-пропил-1-гептена (табл. 1d).

113 г 4-гептанола в 1000 мл сухого диэтилового эфира медленно добавляли к раствору аллилмагния бромида, приготовленного из 38.5 г Mg и 178 г аллилбромида в 500 мл сухого диэтилового эфира. После добавления смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. Реакционную смесь выливали на смесь 150 г льда, 450 мл 20 % NH₄Cl и 350 мл 5М HCl. Эфирную фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (3x300 мл). После этого составные органические фазы промывали раствором Na₂CO₃ и водой, осушали Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток перегоняли.

Выход: 142 г (т.пл. 38-40°C, 0.1 мм рт.ст.).

¹H-ЯМР (CDCl₃):δ 0.9 (6H, CH₃), 1.3-1.6 (9H, CH₂OH), 2.1-2.3 (CH₂C=C), 5.0-5.2 (CH₂=C), 5.6-6.1 (CH=C).

Пример 4. Получение 2-пропилпентил тозилата.

К смеси 52 г 2-пропилпентанола и 36 г паратолуолсульфоновой кислоты в 175 мл хлороформа добавляли при 0-3°C и при атмосферном давлении паров азота 48 г пиридина. Смесь выдерживали в течение 30 мин при 0°C, а затем в течение 19 ч при комнатной температуре. После охлаждения реакционной смеси добавляли 3М HCl (300 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой и солевым раствором. Осушка с Na₂SO₄ и выпаривание дали 110 г 2-пропилпентил тозилата. ¹H-ЯМР (CDCl₃):δ 0.8 (6H, CH₃), 1.1-1.8 (9H, CH₂, CH), 2.4 (3H, ArCH), 3.9 (2H, OCH₂), 7.2-7.9 (4H, ArH).

Пример 5. Получение 4-пропил-1-гептина (табл. IIa).

18.4 г комплекса ацетилида лития с этилендиамином были заряжены в наполненной аргоном колбе. После этого добавляли диметилсульфоксид (100 мл) и смесь охлаждали до 15°C. Медленно добавляли 50 г 2-пропилпентил-паратолуолсульфоната. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем добавляли 50 мл воды, осторожно и энергично перемешивали, при этом поддерживали температуру ниже 35°C. Смесь выливали в 600 мл воды и экстрагировали гексаном (3x100 мл). Сложные гексановые фазы промывали солевым раствором и осушали с Na₂SO₄. Гексан отгоняли, а остаток перегоняли при пониженном давлении.

Выход: 13.1 г (т.пл. 75-80°C, 85 мм рт.ст.) ¹H-ЯМР (CDCl₃):δ 0.9 (6H, CH₃), 1.3 (9H, CH₂, CH), 1.9 (1H, CH-C), 2.2 (2H, CH₂C=C).

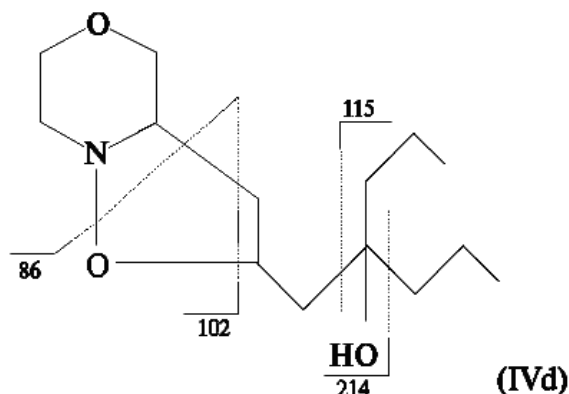
Пример 6. Общая процедура получения изоксазолидинов IV и изоксазолина V (метод A).

К смеси концевых алкенов/алкинов (10 г), морфолина (19 г) и Na₂WO₄, 2H₂O (2.7 г) в метаноле (50 г) добавляли 35 % H₂O₂ (43 г) с такой скоростью, чтобы температура кипения была 50-60°C. К смеси, кипевшей в течение 18 ч при 50-60°C, добавляли еще порцию этанола (100 мл). Большую часть метанола/этанола испаряли в вакууме, после чего добавляли воду (300 мл) и смеси экстрагировали диэтиловым эфиром (4x50 мл). Органическую фазу промывали водой и солевым раствором. Осушка с Na₂SO₄ и выпаривание давали изоксазолидины IV/изоксазолин V. Возможны и другие комбинации растворителей, например, CHCl₃, толуол и CH₃CCl₃.

Пример 7. Получение изоксазолидина IV.

70 г 35 % H₂O₂ добавляли к смеси 31 г морфолина, 125 мл метанола, 125 мл этанола, 19 г 4-гидрокси-4-пропил-1-гептена и 4.8 г Na₂WO₄, 2H₂O с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру кипения 50-80°C. Дополнительно добавляли 200 мл этанола и выдерживали смесь в течение 18 ч при 50-60°C. Большую часть

метанола/этанола испаряли в хорошем вакууме, после чего добавляли 600 мл воды и смесь экстрагировали эфиром (4x200 мл). Эфирную фазу обрабатывали 5М HCl (4x100 мл) и получали 13.5 г исходного вещества. Кислую водную фазу подщелачивали и экстрагировали эфиром. Осушка с Na₂SO₄ и выпаривание дали 5.9 г IVd (90 % анти +10 % син).



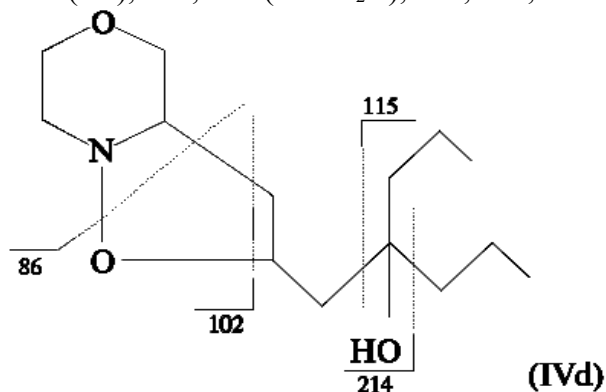
MS (70 eV): m/Z 257 (M⁺), 214, 196 (214-H₂O), 115-102, 86 ¹H-ЯМР (CDCl₃):

IVd: δ 0.9 (6H, CH₃), 1.2-2.0 (12H, CH₂), 2.2-3.2 (3H, CH₂N, CHN), 3.2-4.0 (5H, CH₂O, CH-O), 4.6 (1H, OH).

Пример 8. Получение изоксазолидина IV (метод Б).

735 г 30 % H₂O₂ добавляли в 330 г морфолина и 52 г NaWO₄ · 2H₂O в 400 мл воды, медленно и при охлаждении. Температуру реакционной смеси поддерживали ниже 20°C. Половину этой натриевой смеси добавляли, затем к кипящей с обратным холодильником смеси 100 г 4-гидрокси-4-пропил-1-гептена и 900 мл метанола. После добавления кипячение с обратным холодильником продолжали еще 2.5 ч, после чего вторую половину смеси нитронов добавляли в кипящую смесь и кипятили затем с обратным холодильником еще 2.5 ч. После охлаждения смесь экстрагировали толуолом (750 мл). Тoluольную смесь экстрагировали 5 % HCl (650 мл). Из органической фазы было выделено 57 г исходного вещества 4-гидрокси-4-пропил-1-гептена. Водную фазу доводили до pH 8.8 с помощью 5М NaOH и экстрагировали толуолом (500 мл). После осушки с Na₂SO₄ и выпаривания было вновь получено 37 г IVd в виде смеси син-анти.

MS (70 eV): m/Z 257 (M⁺), 214, 196 (214-H₂O), 115, 102, 86.



¹H-ЯМР (CDCl₃):

IVd: δ 0.9 (6H, CH₃), 1.2-2.0 (12H, CH₂), 2.2-3.2 (3H, CH₂N, CHN), 3.2-4.0 (5H, CH₂O, CH-O), 4.6 (1H, OH).

Примеры 9-12 использованы для подтверждения процессов, описанных в примере 6, представлены в таблице.

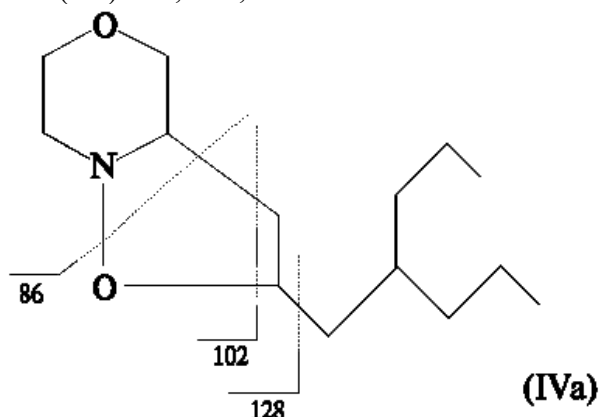
Данные спектрального анализа для соединений примеров 9-11 приведены на отдельных страницах.

В примере 12 продукт (Va) не был выделен в чистом виде. Выход был определен методом ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0.9 (6H, CH₃), 1.3 (9H, CH₂CH), 4.5 (1H, CH=C). Продукт был использован в качестве промежуточного продукта в последующих реакциях без

образования каких-либо побочных продуктов.

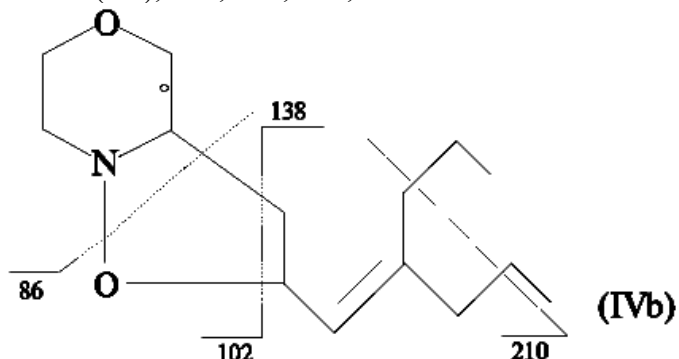
Пример 9. Соединение IVa.

MS (70 eV): m/z 241 (M^+) 128, 102, 86



Пример 10. Соединение IVb.

MS (70 eV): m/z 239 (M^+), 210, 138, 102, 86

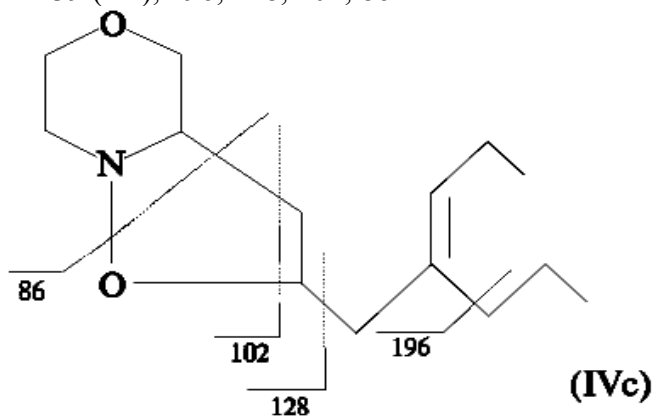


^1H -ЯМР (CDCl_3):

IVd: δ 5.0-5.3 (2H, $\text{CH}=\text{C}$, $\text{O}-\text{CH}=\text{C}=\text{O}$), 2.4-4.2 (7H, CH_2N , CHN , CH_2O , $\text{CH}-\text{O}$), 1.1-2.2 (10H, CH_2), 0.9 (6H, CH_3).

Пример 11. Соединение IVc.

MS (70 eV): m/z 239 (M^+), 196, 128, 102, 86



Пример 13. Восстановительное размыкание кольца изоксазолидина IV.

Смесь 10 г изоксазолидина IVd 27 г паратолуолсульфоновой кислоты и 1.5 г 10 % Pd в 100 мл изопропанола встряхивали в склянке Парра при 70-80°C и 3-7 атм давления водорода в течение 15 ч. После охлаждения реакционную смесь отфильтровывали и изопропанол испаряли в хорошем вакууме. Добавляли избыток 5М NaOH и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. После осушки и выпаривания была вновь получена смесь соединений Va, Vb и Vc (R =2-пропилпентил) в количестве 8.8 г.

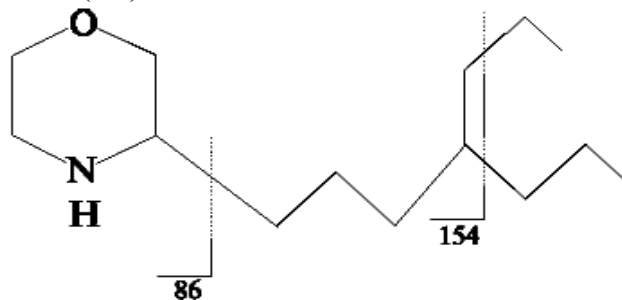
Пример 14. Хлорирование гидроксикалморфолинов Vb и Vc (R =2-пропилфенил) и последующее дехлорирование.

15 мл тионилхлорида добавляли и 5.0 г смеси соединений Vd, Vb и Vc (R =2-

пропилпентил) в 7 мл хлороформа и затем смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч и нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После выпаривания добавляли 5 М NaOH (25 мл) и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3x15 мл). Сложные эфирные фазы промывали водой и соевым раствором. Сушка и выпаривание дали 4.8 г хлораналогов и Va.

Эту смесь, вместе с 5 г катализатора никель Ренея, 5 г триэтиламина и 250 л диоксана, гидролизовали при 100°C и давлении водорода 120 атм в течение 24 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через целит и выпаривали. Добавляли 30 мл 5М NaOH и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3x15 мл). После осушки и выпаривания было снова выделено 4.3 г чистого 3-(4-пропилгептил)-морфолина.

MS (70 eV): m/Z 227 (M⁺), 154, 86



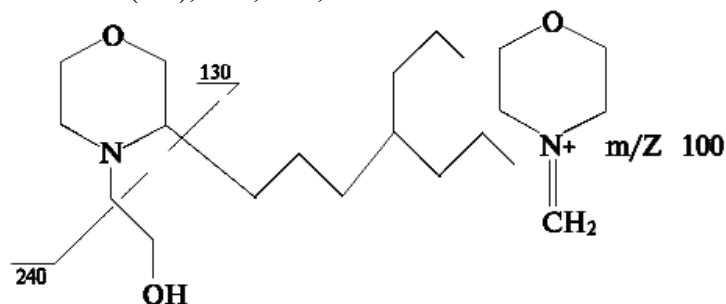
¹H-ЯМР (CDCl₃):

δ 0.9: (6H, CH₃), 1.2 (15H, CH₂, CH), 1.6 (1H, NH), 2.6-3.9 (7H, CH₂O, CH₂N, CHN).

Пример 15. Получение 3-(4-пропилгептил)-4-морфолинэтанола.

Смесь 2.5 г 3-(4-пропилгептил) морфолина, 3.5 г хлорэтанола, 1.1 г йодистого калия и 7 мл этанола нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Затем добавляли 0.3 г KOH в 1.5 мл этанола и кипятили с обратным холодильником, продолжали еще 2 ч, после чего добавляли, еще 0.2 г KOH в 1.0 мл этанола. Кипятили еще 7 ч с обратным холодильником, добавляли третью порцию 0.1 г KOH в 0.5 мл этанола. Затем кипятили еще 2 ч, растворитель испаряли и добавляли 10 мл воды. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3x10 мл) и сложные органические фазы промывали водой и соевым раствором. После осушки и выпаривания было выделено 2.5 г 3-(4-пропилгептил)-4-морфолин-этанола.

MS (70 eV): m/Z 271 (M⁺), 240, 130, 100



¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0.9 (6H, CH₃), 1.1-1.6 (15H, CH₂, CH), 2.3-2.5 и 2.7-3.0 (6H, OH, CH₂N, CHN), 3.4-3.8 (6H, CH₂O).

Пример	Ненасыщенное соединение	Продукт	Выход, %*	Отношение син/анти**
--------	-------------------------	---------	-----------	----------------------

9			IVa10	3:97
10			IVb60	10:90
11			IVc24	2-97***
12			Va12	

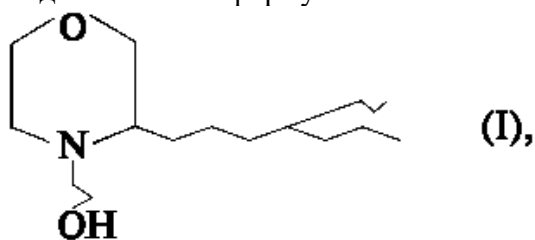
Выходы не оптимизированы.

**Стереохимия аддукта основана на аналогии (C=Hootele'et.al., Bull.Soc.Chim.Belg, 1987, 96,57).

***Соединение IVc образуется в виде смеси 50:50 цис- и транс-изомеров, где син-анти отношение в каждом равно примерно 3:97.

Формула изобретения

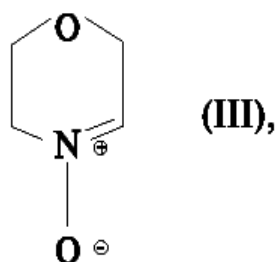
1. Способ получения делмопинола формулы 1



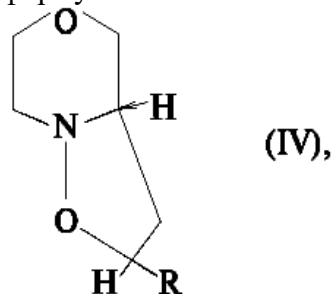
отличающийся тем, что, моно- или полиненасыщенное соединение общей формулы 2



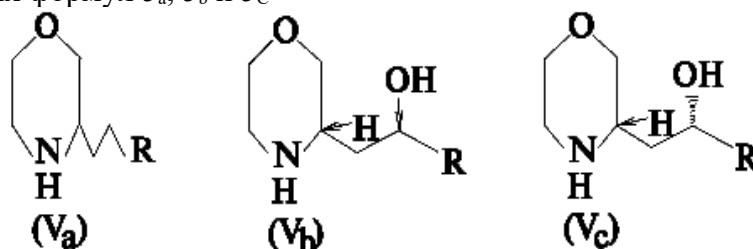
где R - представляет собой 2-пропилпентил, необязательно содержащий одну внутреннюю двойную связь, или 2-замещенный-2-пропилпентил, ее заместитель в положении 2 является уходящей группой, подвергают взаимодействию с морфолиннитроном формулы 3



с получением соединения общей формулы 4



где R - имеет вышеуказанные значения в виде смеси син- и антиизомеров с последующим восстановительным раскрытием кольца в полученном соединении с образованием смеси соединений общих формул 5_a, 5_b и 5_c

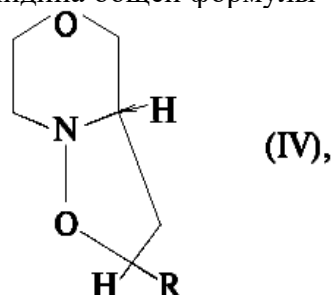


где R - представляет собой 2-пропилпентил, обработкой полученной смеси соединений хлорирующим агентом с получением смеси соединения формулы 5_a и хлораналогов соединений общей формулы 5_b и 5_c дехлорированием этой смеси и N-алоилированием полученного при этом соединения общей формулы 5_a с последующим выделением целевого продукта.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что уходящую группу выбирают из ряда, содержащего гидроксид-, алкокси-, ацетокси- или тетрагидропиранилоксигруппы.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что R выбирают из группы, содержащей 2-пропилпентил 2-пропил-1-пентенил, 2-пропил-2-пентенил или 2-гидрокси-2-пропилпентил.

4. Производные изоксазолидина общей формулы 4



где R - представляет собой 2-пропилпентил, необязательно имеющий одну внутреннюю двойную связь или 2-замещенный 2-пропилпентил, где заместитель в положении 2 является уходящей группой.

5. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что уходящую группу выбирают из

ряда, содержащего гидроксигруппы, алкоксигруппы, ацетоксигруппы или тетрагидропиранилоксигруппы.

6. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что R выбирают из ряда, содержащего 2-пропилпентил, 2-пропил-1-пентенил, 2-пропил-2-пентенил или 2-гидрокси-2-пропилпентенил.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Масалимов Ф.Я.
Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03