

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000-4734**
 (22) Přihlášeno: **10.06.1999**
 (30) Právo přednosti: **16.06.1998 GB 1998/9813025**
 (40) Zveřejněno: **15.08.2001**
(Věstník č. 8/2001)
 (47) Uděleno: **21.04.2008**
 (24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **28.05.2008**
(Věstník č. 22/2008)
 (86) PCT číslo: **PCT/GB1999/001842**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/065900**

(11) Číslo dokumentu:

299 257

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 249/02 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 95/23798 A1; WO 95/30674 A1; WO 95/18124 A1; WO 95/16679 A1.
 Chemical Abstracts 1972: 34330 abstrakt.

(73) Majitel patentu:

MERCK SHARP & DOHME LIMITED, Hoddesdon,
 GB

(72) Původce:

Cottrell Ian Frank, Hoddesdon, GB
 Dolling Ulf H., Rahway, NJ, US
 Hands David, Hoddesdon, GB
 Wilson Robert Darrin, Hoddesdon, GB

(74) Zástupce:

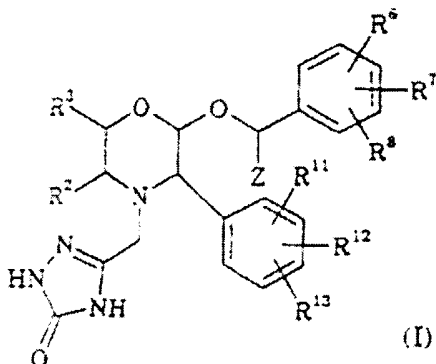
KOREJZOVÁ & SPOL., v.o.s., JUDr. Zdeňka
 Korejzová, advokátka, Korunní 810/104 E, Praha 10,
 10100

(54) Název vynálezu:

Způsob výroby morfolinových derivátů

(57) Anotace:

Způsob výroby morfolinových derivátů obecného vzorce I,
 které jsou použitelné jako terapeutické látky.



CZ 299257 B6

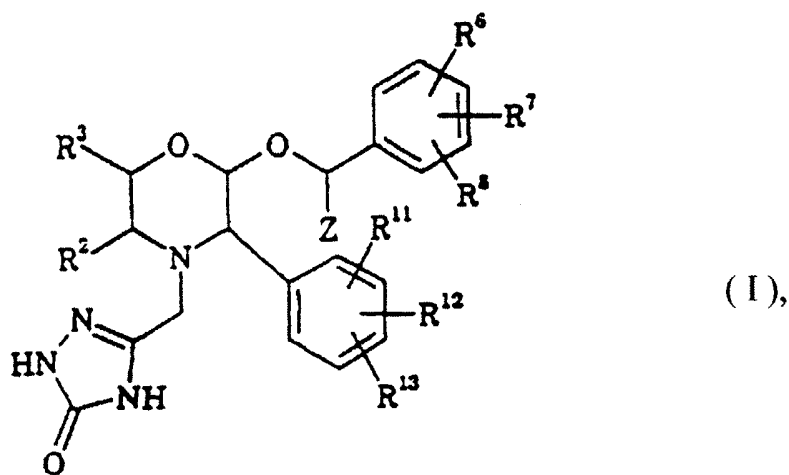
Způsob výroby morfolinových derivátů

Oblast techniky

- Předkládaný vynález se týká způsobu výroby morfolinových derivátů a zvláště sloučeniny
 5 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)methyl)morfolinu, které jsou použitelné jako terapeutické látky.

Dosavadní stav techniky

- Sloučeniny vzorce I níže, které jsou popsány v mezinárodní patentové přihlášce WO 95/16679
 10 (zveřejněné 22. června 1995), jsou látky se silným a selektivním účinkem na receptor látky P (substance P, neurokinin-1)



kde

R₂ a R₃ jsou nezávisle zvoleny ze skupiny:

- 15 (1) atom vodíku,
 (2) C₁₋₆alkyl,
 (3) C₂₋₆alkenyl, a
 (4) fenyl;

- 20 R⁶, R⁷ a R⁸ jsou nezávisle zvoleny ze skupiny:

- (1) atom vodíku,
 (2) C₁₋₆alkyl,
 (3) fluor,
 (4) chlor,
 25 (5) brom,
 (6) jod, a
 (7) -CF₃;

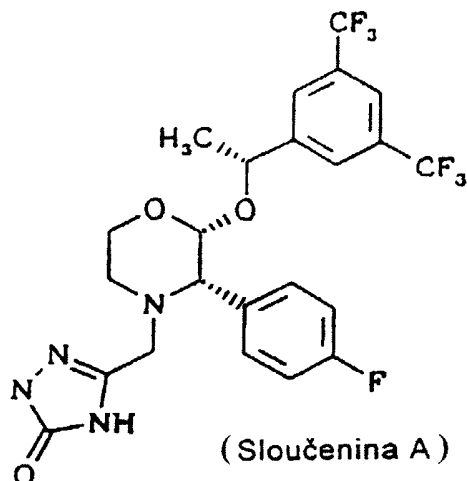
R¹¹, R¹² a R¹³ jsou nezávisle zvoleny ze skupiny:

- 30 (1) atom vodíku,
 (2) C₁₋₆alkyl,
 (3) fluor,
 (4) chlor,
 (5) brom,
 35 (6) jod, a
 (7) -CF₃; a

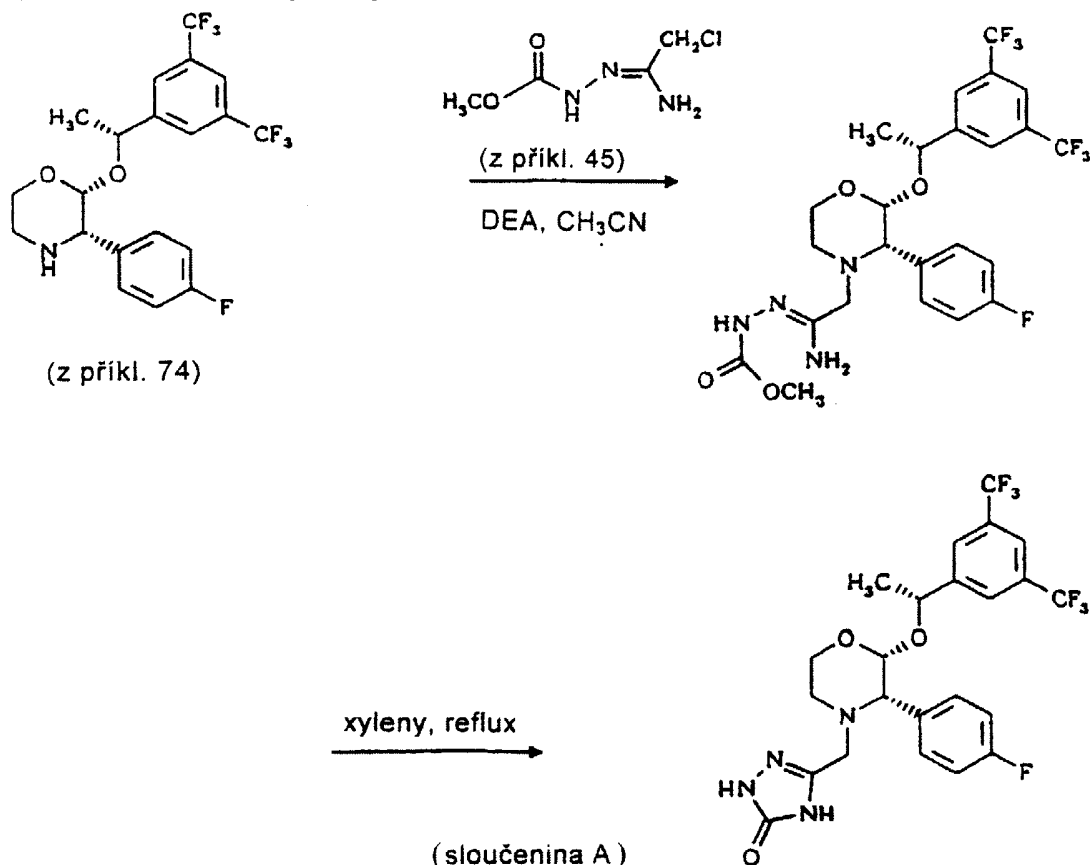
Z je C₁₋₄alkyl.

Ukázalo se, že zejména sloučenina 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)methyl)morfolin je účinná při léčení zvracení, deprese a úzkosti. Látky s antagonistickým účinkem na látku P se také testují pro jiné neuro-psychiatrické nemoci, včetně bipolární poruchy a schizofrenie stejně jako postherpetické neuralgie a bolesti.

Mezinárodní patentová přihláška WO 95/16679 popisuje výrobu 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)methyl)-morfolinu (označovaný zde jako sloučenina A), který má strukturu



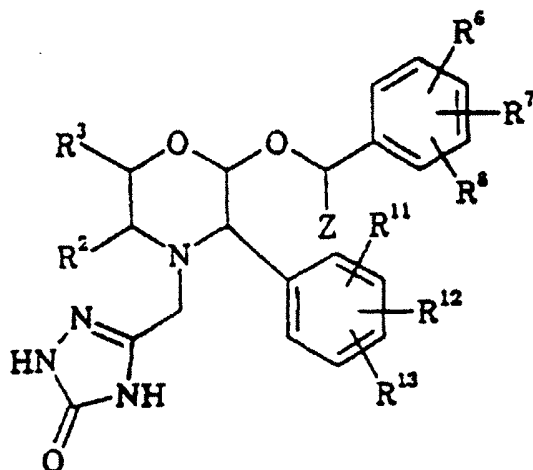
dvoustupňovým procesem, při kterém se vychází z 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)morfolinu. Na základě příkladů 70 a 75 ve WO 95/16679 se připravuje sloučenina A následujícím způsobem:



- Tento způsob podle dosavadního stavu techniky a zvláště požadavky na krok cyklizace při vysoké teplotě způsobuje řadu praktických obtíží, takže pro práci v jiném než relativně malém měřítku je způsob nevhodný. Proto je třeba vyvinout způsob, který je možno snadno přizpůsobit většímu měřítku, a který je tak schopen praktického použití ve výrobním závodě.

Podstata vynálezu

- Předkládaný vynález tedy poskytuje pohodlný a účinný proces využívající jednostupňové alkylatione 3-chlormethyl-1,2,4-triazolin-5-onem při laboratorní teplotě, kterým se získávají sloučeniny vzorce I, a zvláště sloučenina A ve vyšším výtěžku, než tomu bylo u dosavadní dvoustupňové syntézy, a při kterém není nutné používat cyklizace při vysoké teplotě. Nový způsob podle předkládaného vynálezu není pouze výhodnější z energetického hlediska (protože nevyžaduje žádné zahřívání), ale dosahuje také vyšší produktivity z důvodů kratších časových cyklů ve velkém měřítku a vyšší pracovní koncentrace. Jasnou výhodou ve srovnání se syntézou podle dosavadního stavu techniky je také schopnost provádět způsob podle předkládaného vynálezu v jediné reakční nádobě, ve které krystalizuje požadovaný produkt z reakční směsi při teplotě okolí.
- Podle prvního provedení předkládaného vynálezu se tedy poskytuje způsob výroby sloučeniny obecného vzorce I



(I),

kde

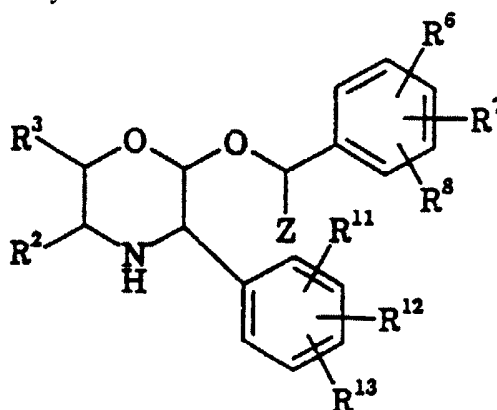
- R₂ a R₃ jsou nezávisle zvoleny ze skupiny:
- (1) atom vodíku,
 - (2) C₁₋₆alkyl,
 - (3) C₂₋₆alkenyl, a
 - (4) fenyl;
- R⁶, R⁷ a R⁸ jsou nezávisle zvoleny ze skupiny:
- (1) atom vodíku,
 - (2) C₁₋₆alkyl,
 - (3) fluor,
 - (4) chlor,
 - (5) brom,
 - (6) jod, a
 - (7) -CF₃;
- R¹¹, R¹² a R¹³ jsou nezávisle zvoleny ze skupiny:

- (1) atom vodíku,
 (2) C₁₋₆alkyl,
 (3) fluor,
 (4) chlor,
 (5) brom,
 (6) jod, a
 (7) -CF₃; a

Z je C₁₋₄alkyl,

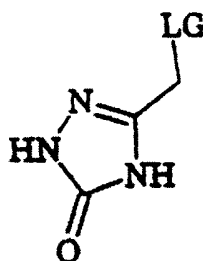
10 který zahrnuje následující kroky:

(i) provede se reakce sloučeniny obecného vzorce II



(II),

15 nebo její soli, kde R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R¹¹, R¹², R¹³ a Z jsou jak definováno výše, se sloučeninou obecného vzorce III



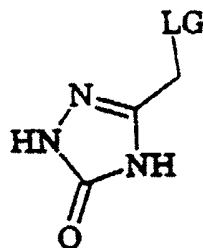
(III),

20 kde LG je odštěpitelná skupina zvolená ze skupiny halogen (např. brom, chlor nebo jod) nebo alkyl- nebo arylsulfonátová skupina (např. mesylát nebo tosylát), v organickém rozpouštědle a v přítomnosti báze; a

(ii) izoluje se získaná krystalická sloučenina vzorce I.

25 Ve zvláště výhodném provedení předkládaného vynálezu se poskytuje způsob výroby sloučenin 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)methyl)morfolinu, který zahrnuje následující kroky:

(i) provede se reakce 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)-morfolinu nebo jeho soli se sloučeninou vzorce III



(III),

jak bylo definováno výše v organickém rozpouštědle a v přítomnosti báze; a

- (ii) získaný krystalický 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)methyl)morfolin se izoluje.

Ve sloučeninách vzorců I a II jsou obě skupiny R^2 a R^3 s výhodou nezávisle atom vodíku.

Ve sloučeninách vzorců I a II jsou skupiny R^6 a R^7 s výhodou nezávisle zvoleny z atomu fluoru a skupiny $-CF_3$. Skupiny R^6 a R^7 jsou zvláště obě nezávisle skupina $-CF_3$.

Ve sloučeninách vzorců I a II je skupina R^8 s výhodou atom vodíku.

- 10 Ve sloučeninách vzorců I a II je skupina R^{11} s výhodou atom vodíku nebo fluoru.

Ve sloučeninách vzorců I a II jsou s výhodou skupiny R^{12} a R^{13} obě nezávisle atomy vodíku.

Ve sloučeninách vzorců I a II je s výhodou skupina Z skupina $-CH_3$.

Ve sloučenině vzorce III je s výhodou odštěpitelná skupina LG atom chloru.

- 15 Vhodné báze pro použití při výše uvedené reakci zahrnují organické báze nebo výhodněji anorganické báze. Mezi vhodné organické báze patří diizopropylethylamin nebo triethylamin. Mezi vhodné anorganické báze patří hydrid sodný nebo uhličitán draselný.

- 20 Mezi vhodná organická rozpouštědla pro použití při výše uvedené reakci patří dimethylformamid (zvláště jestliže se používá anorganické báze) a acetonitril (zvláště v případě použití organické báze).

Nejvýhodněji se výše popsaná reakce uskutečňuje v dimethylformamidu v přítomnosti uhličitanu draselného.

Výše uvedená reakce se vhodně provádí při teplotě laboratoře.

- 25 Sloučenina vzorce II, a zvláště 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)morfolin, z kroku (i) výše uvedené reakce, je vhodně ve formě volné báze. Sloučenina vzorce II, a zvláště 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)morfolin z kroku (i) výše popsané reakce je ve formě své soli s kyselinou (R)-kafrsulfonovou.
- 30 Výhodněji je sloučenina vzorce II, a zvláště 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)morfolin z kroku (i) výše uvedené reakce ve formě své soli s kyselinou *para*-toluensulfonovou.

- 35 3-Chlormethyl-1,2,4-triazolin-5-on používáný při způsobu podle předkládaného vynálezu se může připravit způsobem, který zahrnuje:

(i) na hydrochlorid semikarbazidu se působí benzyloxyacetyl-chloridem za podmínek Schotten-Baumannovy reakce za získání benzyloxyacetylsemikarbazidu;

(ii) produkt z kroku (i) se cyklizuje za bazických podmínek za získání 3-benzyloxymethyl-1,2,4-triazolin-5-onu;

- 40 (iii) produkt z kroku (ii) se hydrogenuje za získání 3-hydroxymethyl-1,2,4-triazolin-5-onu; a

(iv) na produkt z kroku (iii) se působí chloračním činidlem za získání 3-chlormethyl-1,2,4-triazolin-5-onu.

3-Hydroxymethyl-1,2,4-triazolin-5-on, používaný při způsobu podle předkládaného vynálezu se může připravit způsobem, který zahrnuje kroky (i) až (iii) popsané výše.

V kroku (i) výše zahrnují podmínky Schotten-Baumannovy reakce s výhodou použití vodného roztoku alkálie ve vhodném rozpouštědle jako je ether, například tetrahydrofuran, za snížené teploty, například mezi -10 a +10 °C, s výhodou 0 °C. Zvláště vhodným vodným roztokem alkálie je vodný roztok hydroxidu sodného.

V kroku (ii) výše se cyklizace s výhodou provádí v přítomnosti báze jako je hydroxid alkalického kovu, například hydroxid sodný při zvýšené teplotě, s výhodou při teplotě varu pod zpětným chladičem.

V kroku (iii) výše může být hydrogenace prováděna transferovou hydrogenací použitím vodíku ve vhodném organickém rozpouštědle jako je alkohol, například methanol, v přítomnosti ušlechtilého kovu jako katalyzátoru, například paladia nebo platiny nebo jejich oxidu na nosiči jako je uhlí, a s výhodou při laboratorní teplotě a za tlaku. S výhodou se transferová hydrogenace provádí přenosovou hydrogenací ve vhodném organickém rozpouštědle jako je alkohol, například methanol, s použitím hydrogenačního katalyzátoru, zvláště paladia na uhlí, v přítomnosti donorů vodíku jako je fosforičitan sodný, mravenčan triethylamonný, mravenčan draselný, mravenčan amonný nebo cyklohexen. Zvláště výhodný je mravenčan amonný ve vodě. Přenosová hydrogenace se s výhodou provádí při zvýšené teplotě, například mezi 50 a 70 °C, a s výhodou mezi 55 a 60 °C.

V kroku (iv) výše se jako chlorační činidlo použije například chlorid anorganické kyseliny, jako je SOCl₂, PCl₅, PCl₃ a POCl₃. Zvláště výhodný je thionylchlorid (SOCl₂). Reakce se s výhodou uskutečňuje v organickém rozpouštědle jako je acetonitril, vhodně při teplotě a tlaku laboratoře.

Způsob podle předkládaného vynálezu ilustrují následující neomezující příklady:

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Výroba 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)methyl)morfolinu

Roztok 3-chlormethyl-1,2,4-triazolin-5-onu (3,18 g) v DMF (30 ml) byl v průběhu 1 h přidán ke kaši soli 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)morfolinu s kyselinou (R)-kafersulfonovou (15 g) a uhličitanu draselného (7,71 g) v DMF (100 ml) při 22 °C. Reakční směs byla ponechána zrát při 22 °C 20 min, potom byla v průběhu 30 min přidána voda (400 ml). Krystalizující směs byla ochlazená v ledové lázni a ponechána zrát 30 min a produkt byl oddělen filtrací. V názvu uvedená sloučenina byla promyta vodou (400 ml), sušena vzduchem a ve vakuu při 45 až 50 °C. Výtěžek = 11,4 g; 98,1 % hmotnostních, zjištěno HPLC; výtěžek testu 93,2 %; (97,1A % HPLC profil).

Příklad 2

Kroky (i) a (ii)

Výroba 3-benzyloxymethyl-1,2,4-triazolin-5-onu

Pecičky hydroxidu sodného (10,83 g) byly přidány k chladnému (0 °C), důkladně míchanému roztoku hydrochloridu semikarbazidu (15,1 g) ve vodě (10 ml)/THF (50 ml) v atmosféře dusíku.

Po pěti minutách byl přidán roztok benzyloxyacetylchloridu (25 g) v THF (100 ml) a směs byla ponechána zrát při 0 °C 2 h (ukončení reakce bylo zjištěno HPLC).

THF byl odstraněn za sníženého tlaku, byl přidán 2M hydroxid sodný (60 ml) a roztok byl zahříván pod zpětným chladičem 5 h. Reakční směs byla ochlazena na teplotu laboratoře a ponechána stát 18 h. Roztok byl neutralizován 6M kyselinou chlorovodíkovou a kaše byla chlazená v ledové lázni po dobu 1 h. Produkt byl oddělen filtrací, promyt chladnou vodou (10 ml) a sušen ve vakuu. 3-Benzyloxymethyl-1,2,4-triazolin-5-on (16,7 g) byl získán v 60% výtěžku jako krystalická pevná látka. Teplota tání 190 až 192 °C; ¹H NMR v d₆ DMSO δ = 4,20 (2H, s, PhCH₂), 4,42 (2H, s, OCH₂=N), 7,25 (5H, s, Ph), 11,34 (1H, s, NH) a 11,50 (1H, s, NH) ppm a ¹³C NMR v d₆ DMSO δ = 64,1 (OCH₂C=N), 72,4 (PhCH₂O), 128,5 (Ph), 128,6 (Ph), 129,1 (Ph), 138,5 (Ph), 145,4 (C=N) a 157,1 (NHCONH) ppm; hmotnostní spektrometrie M+H = 206, M+NH₄ = 223.

Krok (iii)

15 Výroba 3-hydroxymethyl-1,2,4-triazolin-5-onu

3-Benzyloxymethyl-1,2,4-triazolin-5-on (31 g) a 10% paladium na aktivním uhlí (3,1 g) byly rozmíchány na kaši v methanolu (200 ml), v atmosféře dusíku. Byl přidán roztok amoniumformátu (47,7 g) ve vodě (20 ml) a směs byla důkladně míchána a zahřívána. Po 2 h bylo přidáno 10% paladium na aktivním uhlí (3,1 g) a katalyzátor (1,55 g) a amoniumformát (9,5 g) ve vodě (4 ml). Po 4 h byla reakční směs ochlazena na teplotu laboratoře a byla ponechána stát přes noc. Roztok methanolu byl odpařen za sníženého tlaku na malý objem a propláchnut trvalým přidáváním methanolu (3 l) při 50 až 55 °C, pro odstranění nadbytečného amoniumformátu. Horká směs byla zfiltrována přes materiál solka floc (15 g), filtrát koncentrován na malý objem a rozpouštědlo bylo změněno na acetonitril (2 x 400 ml). Kaše byla zakoncentrována na přibližně 100 ml, produkt byl oddělen filtrací a sušen ve vakuu. Byl získán hydroxymethyl-1,2,4-triazolin-5-on (17,1 g) v 98,3% výtěžku. Teplota tání 187 až 189 °C (Lit = 187 °C); ¹H NMR v d₆ DMSO δ = 4,34 (2H, s, HOCH₂) a 11,42 (2H, bs, NH) ppm a ¹³C NMR v DMSO δ = 56,3 (HOCH₂), 148,5 (CH₂C=N) a 157,1 (NHCONH) ppm; hmotnostní spektroskopie M+H = 116, M+NH = 133.

Příklad 3

Výroba 3-chlormethyl-1,2,4-triazolin-5-onu

Thionylchlorid (19,9 g) byl přidán v průběhu pěti minut ke kaši 3-hydroxymethyl-1,2,4-triazolin-5-onu (17 g) v acetonitrilu (170 ml) při 20 °C v atmosféře dusíku. Reakční směs byla ponechána zrát při 20 °C 18 h. [Pozn.: po 30 min byl rozpuštěn všechen výchozí materiál. Po 1 h produkt začal krystalizovat.] Analýza TLC (SiO₂; ethylacetát/methanol (9/1); I₂) ukázala, že reakce je ukončena. Najednou byl přidán hexan (510 ml), reakční směs byla ochlazena v ledové lázni 1 h a produkt byl oddělen filtrací. Pevná látka byla promyta hexanem (100 ml) a sušena ve vakuu. Byl získán 3-chlormethyl-1,2,4-triazolin-5-on (17,2 g), jako bílá pevná látka, v 87,4% výtěžku. Teplota tání 197 až 199 °C; ¹H NMR v d₆ DMSO δ = 4,43 (2H, s, CH₂), 11,48 (1H, s, NH) a 11,64 (1H, s, NH) ppm a ¹³C NMR v d₆ DMSO δ = 37,0 (ClCH₂), 144,4 (CH₂C=N) a 156,8 (NHCONH) ppm.

45 Příklad 4

Alternativní výroba 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)methyl)morfolinu

(1) Alternativní způsob použití směsi N,N-diizopropylethylamin/DMF

50 Roztok 3-chlormethyl-1,2,4-triazolin-5-onu (2,56 g) v DMF (20 ml) byl přidán během 1 h ke kaši soli 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)morfolinu

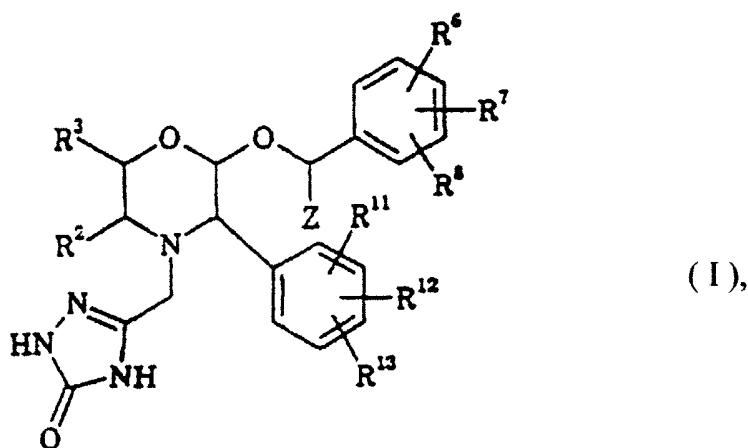
s kyselinou *para*-toluensulfonovou (12 g) a N,N-diizopropylethylaminu (5,15 g) v DMF (40 ml) při 21 °C. Reakce byla ponechána zrát při 21 až 23 °C 30 min, potom byla přidána voda (120 ml) v průběhu 20 minut. Krystalizující směs byla ochlazena na ledové lázni, ponechána zrát 30 minut a produkt byl oddělen filtrací. V názvu uvedená sloučenina byla promyta vodou (96 ml); sušena vzduchem a ve vakuu při 50 °C. Výtěžek = 9,65 g; 99,7 izolovaný výtěžek.

(2) Alternativní způsob použití směsi uhličitan draselný/DMF

Roztok 3-chlormethyl-1,2,4-triazolin-5-onu (1,40 g) v DMF (13,5 ml) byl přidán v průběhu 1 h ke kaši soli 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)morfolinu s kyselinou *para*-toluensulfonovou (6,77 g) a uhličitanu draselného (1,55 g) v DMF (27 ml) při teplotě 19 °C. Reakce byla ponechána zrát při 19 až 21 °C 30 minut, potom byla přidána voda (81 ml) v průběhu 20 min. Krystalizující směs byla ochlazena v ledové lázni, ponechána zrát 30 minut a produkt byl oddělen filtrací. V názvu uvedená sloučenina byla promyta vodou (54 ml), sušena vzduchem a ve vakuu při 50 °C. Výtěžek = 5,37 g; 98,0 % hmotnostních při měření HPLC; výtěžek testu 96,4 %.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy morfolinového derivátu obecného vzorce I



kde

R₂ a R₃ jsou nezávisle zvoleny ze skupiny:

- (1) atom vodíku,
- (2) C₁₋₆alkyl,
- (3) C₂₋₆alkenyl, a
- (4) fenyl;

R⁶, R⁷ a R⁸ jsou nezávisle zvoleny ze skupiny:

- (1) atom vodíku,
- (2) C₁₋₆alkyl,
- (3) fluor,
- (4) chlor,
- (5) brom,
- (6) jod, a
- (7) -CF₃;

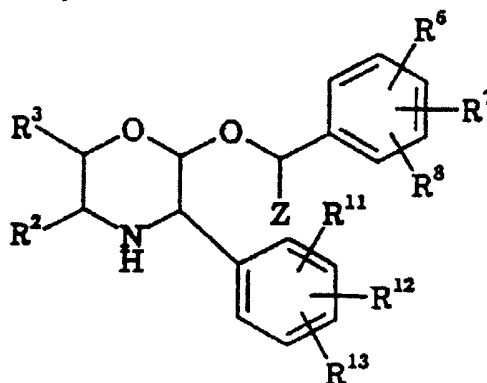
R¹¹, R¹² a R¹³ jsou nezávisle zvoleny ze skupiny:

- (1) atom vodíku,

- (2) C₁₋₆alkyl,
 (3) fluor,
 (4) chlor,
 (5) brom,
 5 (6) jod, a
 (7) -CF₃; a
 Z je C₁₋₄alkyl,

v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e

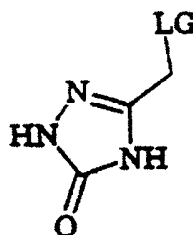
(i) se nechá reagovat morfolinový derivát obecného vzorce II



(II),

10

nebo jeho sůl, kde R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R¹¹, R¹², R¹³ a Z jsou jak definováno výše, se sloučeninou obecného vzorce III



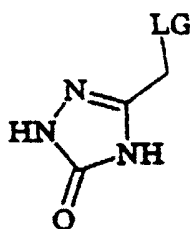
(III),

- 15 kde LG je odštěpitelná skupina zvolená ze skupiny halogen, např. brom, chlor, jod nebo alkyl-
 nebo arylsulfonátová skupina, např. mesylát nebo tosylát, v organickém rozpouštědle a v přítomnosti báze; a

(ii) získaný krystalický morfolinový derivát vzorce I se izoluje.

- 20 **2. Způsob přípravy 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluor-fenyl)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-methyl)morfolinu, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e**

(i) se nechá reagovat 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluor-fenyl)morfolin nebo jeho sůl se sloučeninou vzorce III



(III),

jak byla definována v nároku 1, v organickém rozpouštědle a v přítomnosti báze; a

(ii) získaný krystalický 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)methyl)morfolin se izoluje.

- 5 **3.** Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako odštěpitelná skupina LG se použije atom chloru.
- 10 **4.** Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako báze se použije organická báze.
- 15 **5.** Způsob podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že organická báze se volí ze skupiny diizopropylethylamin nebo triethylamin.
- 20 **6.** Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako báze se použije anorganická báze.
- 25 **7.** Způsob podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že anorganická báze se volí ze skupiny hydrid sodný nebo uhličitán draselný.
- 30 **8.** Způsob podle některého z nároků 1 až 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako organické rozpouštědlo se použije acetonitril.
- 35 **9.** Způsob podle některého z nároků 1 až 3, 6 nebo 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako organické rozpouštědlo se použije dimethylformamid.
- 40 **10.** Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že krok (i) se provádí v dimethylformamidu v přítomnosti uhličitánu draselného.
- 45 **11.** Způsob podle některého z nároků 1 až 10, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že reakce se provádí při teplotě místnosti.
- 50 **12.** Způsob podle některého z nároků 2 až 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)morfolin použitý v kroku (i) je ve formě volné báze nebo své soli s kyselinou (R)-kafersulfonovou nebo *para*-toluensulfonovou.

Konec dokumentu
