

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040278**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.05.17

(21) Номер заявки
202091628

(22) Дата подачи заявки
2019.01.11

(51) Int. Cl. **C07D 265/32** (2006.01)
C07C 231/02 (2006.01)
C07C 51/16 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4-(4-АМИНОФЕНИЛ)МОРФОЛИН-3-ОНА

(31) **P1800007**

(32) **2018.01.12**

(33) **HU**

(43) **2020.10.30**

(86) **PCT/IB2019/050213**

(87) **WO 2019/138362 2019.07.18**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)

(72) Изобретатель:
**Сабо Тамаш, Неу Йожеф, Гараднаи
Шандор (HU)**

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

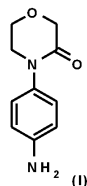
(56) ANIL C. MALI ET AL.: "Facile approach for the synthesis of rivaroxaban using alternate synthon: reaction, crystallization and isolation in single pot to achieve desired yield, quality and crystal form", SUSTAINABLE CHEMICAL PROCESSES, vol. 48, no. 1, 13 July 2015 (2015-07-13), page 5900, XP055230109, DOI: 10.1186/S40508-015-0036-3 scheme 3; page 5
CN-A-102464580
CN-A-104098525

(57) Изобретение относится к новому, пригодному для производства в промышленном масштабе способу получения 4-(4-аминофенил)морфолин-3-она формулы (I) - основного промежуточного соединения в синтезе ривароксана, согласно схеме. В способе 2-(2-хлорэтокси)этанол формулы (XI) окисляют до 2-(2-хлорэтокси)уксусной кислоты водным раствором гипохлорита натрия или гипохлорита кальция в присутствии катализатора. Проводят реакцию 2-(2-хлорэтокси)уксусной кислоты формулы (X) с 4-нитроанилином формулы (VII) в присутствии фенилборной кислоты в качестве катализатора. Затем 2-(2-хлорэтокси)-N-(4-нитрофенил)ацетамид формулы (IX) преобразуют в 4-(4-нитрофенил)морфолин-3-он формулы (IV) в ходе одnoreакторной процедуры. 4-(4-Нитрофенил)морфолин-3-он формулы (IV) гидрогенизируют с получением 4-(4-аминофенил)морфолин-3-она формулы (I).

B1**040278****040278****B1**

Область техники

Изобретение обеспечивает пригодный для производства в промышленном масштабе способ получения 4-(4-аминофенил)морфолин-3-она формулы (I) - основного промежуточного соединения в синтезе ривароксабана.

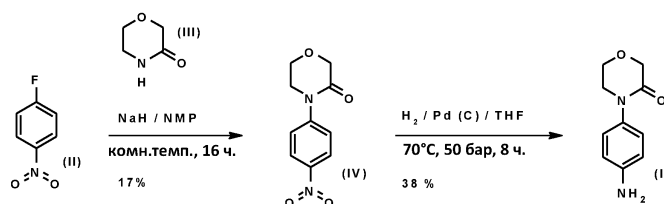


Предшествующий уровень техники

Ривароксабан, среди прочего, используют в качестве антикоагулянтного средства (препарата, разжижающего кровь). Его обычно используют для предотвращения образования тромбов. В синтезе ривароксабана в качестве ключевого промежуточного соединения часто используют молекулу 4-(4-аминофенил)морфолин-3-она (I). Экономическая эффективность промышленного синтеза ривароксабана в большой степени зависит от соответствующего синтеза этого ключевого промежуточного соединения.

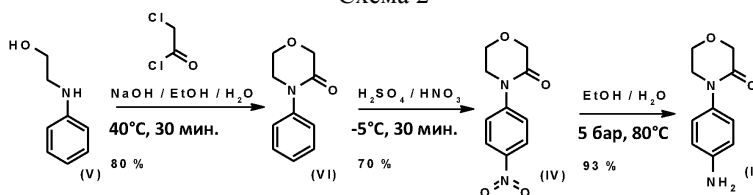
Существует несколько применимых в промышленности способов синтеза 4-(4-аминофенил)морфолин-3-она (I). Схема 1 основана на способе, описанном в публикации US2003153610 A1. 4-(4-аминофенил)морфолин-3-он (I) получают из 4-нитрофторбензола (II), на первой стадии его соединяют с морфолин-2-оном (III) в N-метилпирролидоне; в качестве основания используют гидрид натрия. Полученный 4-нитрофенилморфолин-3-он (IV) восстанавливают в тетрагидрофуране с палладием на углеводе в качестве катализатора при температуре, равной 70°C. Это способ не рекомендован для случая, когда реакцию проводят в промышленном масштабе, общий выход двух стадий ниже 7%.

Схема 1



В заявке на патент WO 2005/026135 A1 (Bayer Healthcare AG) раскрыт экономически более выгодный способ. В синтезе согласно схеме 2 проводят реакцию N-(2-гидроксиэтил)анилина (V) с хлорацетилхлоридом и получают 4-фенилморфолин-3-он (VI). Затем в реакции нитрования получают 4-(4-нитрофенил)морфолин-3-он (IV). Нитросоединение (IV) гидрогенизируют в этаноле при 80°C с получением соединения (I). Хотя в этом способе общий выход соединения (I) равен 52%, использование процедуры нитрования в промышленном масштабе является проблематичным, требует специального оборудования и имеет недостатки в отношении безопасности.

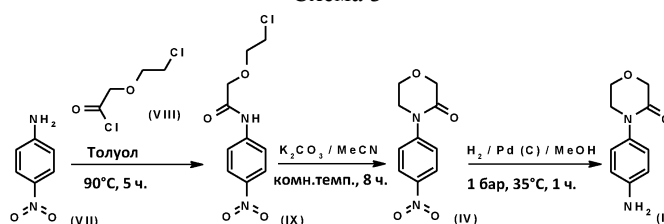
Схема 2



Согласно способу, показанному на схеме 3 (Mederski et al.: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14, 2004, p. 5817-5822), проводят реакцию 4-нитроанилина (VII) с 2-(2-хлорэтокс)ацетилхлоридом (VIII) в толуоле. Полученный 2-(2-хлорэтокс)-N-(4-нитрофенил)ацетамид (IX) кипятят с карбонатом калия в ацетонитриле с получением циклического 4-(4-нитрофенил)морфолин-3-она (IV), который затем восстанавливают в присутствии палладия на углеводе в метаноле с получением целевого соединения 4-(4-аминофенил)морфолин-3-она (I). Данные о выходе не приведены.

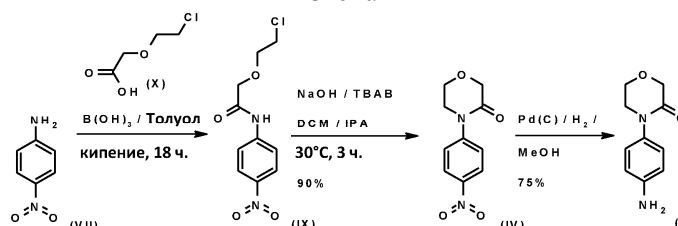
2-(2-хлорэтокс)ацетилхлорид (VIII), используемый в этом способе, не является легкодоступным соединением. Ацилхлориды обычно получают "in situ" из соответствующей карбоновой кислоты с использованием в большинстве случаев тионилхлорида, оксалилхлорида или других образующих ацилхлориды реагентов. Общим признаком этих соединений является то, что во время образования ацилхлорида выделяется значительное количество хлористоводородной кислоты, которая повреждает оборудование и аксессуары, загрязняет окружающую среду, тогда как низкая атомная эффективность реакции делает способ невыгодным.

Схема 3



В публикации Mali et al. (Sustain Chem. Process (2015) 3:11) согласно способу по схеме 4 начинают с 2-(2-хлорэтокс)уксусной кислоты (X), посредством катализа борной кислотой получают 2-(2-хлорэтокс)-N-(4-нитрофенил)ацетамид (IX) (выход: 50%), затем в присутствии основания - гидроксида натрия - в условиях фазового переноса получают циклическое соединение (IV) (выход: 90%), затем посредством гидрогенизации получают ожидаемый продукт (I) (выход: 75%). Выход всего способа составляет всего 33,8%, что недостаточно для экономически целесообразного промышленного применения.

Схема 4



В описанных выше способах не получали 2-(2-хлорэтокс)уксусную кислоту (X), однако из литературы известно несколько таких способов. В способе из публикации EP 1640373A1 2-(2-хлорэтокс)уксусную кислоту (X) получают посредством окисления 2-(2-хлорэтокс)этанола (XI). Окисление осуществляют пероксидом водорода с катализом вольфрамом натрия. Недостатком этого способа является то, что проведение окисления 30%-ным пероксидом водорода при 90°C является опасным; кроме того, выход, равный 19%, далек от запросов промышленности.

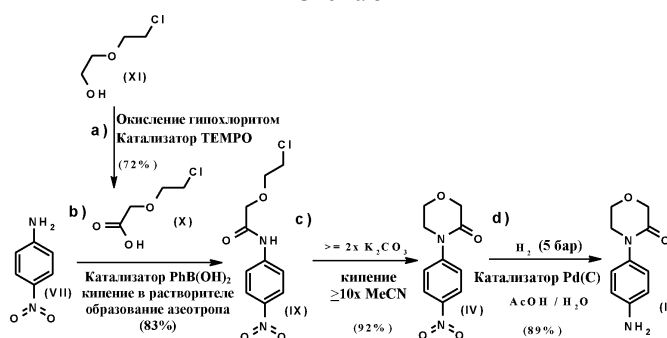
Согласно способу, описанному в публикации WO 2008075152A1, 2-(2-хлорэтокс)этанол (XI) окисляли реагентом Джонса (выход: 80%). Недостатком способа является то, что триоксид хрома в реагенте Джонса является крайне токсичным для людей и окружающей среды. Удаление отходов образующегося в большом количестве побочного продукта Cr(III) и непрореагировавшего Cr(VI) после реакции в форме осадка является трудоемким и неэкономичным. Кроме того, другой компонент реагента Джонса - серная кислота в концентрации, равной 30-40 мас.%, может способствовать образованию симметричного сложного эфира в качестве побочного продукта.

Основной задачей настоящего изобретения является обеспечение простого и экономически эффективного, пригодного для применения в промышленности способа получения 4-(4-аминофенил)морфолин-3-она - основного промежуточного соединения в синтезе ривароксабана.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение обобщено на схеме 5.

Схема 5



В способе согласно изобретению 4-нитроанилин (VII) и 2-(2-хлорэтокс)уксусную кислоту (X) соединяют прямым способом в присутствии катализатора с получением 2-(2-хлорэтокс)-N-(4-нитрофенил)ацетамида (IX). На этой стадии нет необходимости в перекристаллизации, проводят простую "однореакторную" реакцию и после этерификации катализатора продукт (IX) кристаллизуют непосредственно из реакционной смеси. В качестве дальнейшего упрощения способа реакцию необязательно можно объединить со стадиями получения 2-(2-хлорэтокс)уксусной кислоты (X). Сходным образом, "однореакторную" реакцию можно провести с объединением стадии с) и стадии d). В способе согласно изобретению исключены опасное нитрование, образование коррозионных и загрязняющих окружающую среду

соединений (например, серной кислоты, хлорангидридов, газообразного хлористого водорода, триоксида хрома).

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Стадия а).

В способе согласно изобретению 2-(2-хлорэтокси)уксусная кислота (X) образуется из 2-(2-хлорэтокси)этанола (XI) в процессе катализируемого оксоаммонием окисления в условиях фазового переноса. В качестве стехиометрического окислителя используют гипохлориты щелочных и щелочно-земельных металлов, предпочтительно - водные растворы гипохлорита натрия или гипохлорита кальция, и катализируют окисление (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксильным радикалом (ТЕМРО; от англ.: (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl).

В варианте осуществления настоящего изобретения 2-(2-хлорэтокси)этанол (XI) растворяют в апротонном органическом растворителе, в интенсивно перемешиваемую реакционную смесь добавляют водный раствор окислителя - гипохлорита натрия или гипохлорита кальция - и (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксильный катализатор, затем двухфазную смесь интенсивно перемешивают до завершения реакции, при этом рН поддерживают в диапазоне от 8 до 12.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения апротонный органический растворитель может быть выбран из алифатических или ароматических галогенированных углеводородов, алифатических или ароматических углеводородов, алифатических кетонов, простых алифатических эфиров, сложных алифатических эфиров, алифатических нитрилов, так, например, растворителем может быть дихлорметан, толуол, тетрагидрофуран, метилизобутилкетон, этилацетат, ацетонитрил, предпочтителен дихлорметан.

Реакция оптимально протекает при рН, лежащем в диапазоне от 8 до 12. За пределами этого диапазона катализ замедляется или даже прекращается. Для того чтобы обеспечить надлежащее значение рН, либо одновременно со стехиометрическим окислителем добавляют основание, либо систему в первоначальном состоянии буферизуют слабым основанием. В качестве основания можно использовать гидроксиды щелочных и щелочно-земельных металлов, гидрокарбонаты, карбонаты, гидрофосфаты, дигидрофосфаты и фосфаты и их водные растворы. Предпочтительно реакционную смесь буферизуют гидрокарбонатом натрия в первоначальном состоянии.

Катализатор ТЕМРО можно использовать в реакции в количестве, лежащем в диапазоне от 0,1 до 200 мол.%, предпочтительно в диапазоне от 0,5 до 2 мол.%. Температуру во время добавления устанавливают в диапазоне от 0 до 30°C, предпочтительно в диапазоне от 20 до 25°C. После добавления продолжают перемешивание смеси, при этом катализатор ТЕМРО разлагает большую часть оставшегося избытка гипохлорита, а затем следовые количества гипохлорита разлагают с использованием подходящего восстановителя, предпочтительно метабисульфитом натрия или сульфитом натрия. Восстановитель используют в количестве, лежащем в диапазоне от 2,5 до 100 мол.%, предпочтительно в количестве 2,5 мол.%. После завершения реакции исходный материал и катализатор вымывают из щелочной водной фазы подходящим растворителем, не смешивающимся с водой. Эти растворители могут быть алифатическими и ароматическими галогенированными углеводородами, ароматическими и алифатическими углеводородами, алифатическими кетонами, простыми алифатическими эфирами, сложными алифатическими эфирами, алифатическими нитрилами, например, растворителем может быть дихлорметан, толуол, тетрагидрофуран, метилизобутилкетон, этилацетат, ацетонитрил, предпочтителен дихлорметан.

После удаления катализатора и исходного материала водную фазу подкисляют подходящей органической или неорганической кислотой Бренстеда или ее раствором, предпочтительно - концентрированным водным раствором соляной кислоты.

После подкисления продукт экстрагируют несмешивающимся с водой растворителем. Растворитель для экстракции может быть выбран из алифатических или ароматических галогенированных углеводородов, ароматических или алифатических углеводородов, алифатических кетонов, простых алифатических эфиров, сложных алифатических эфиров, алифатических нитрилов, так, например, растворителем может быть дихлорметан, толуол, ксилол, тетрагидрофуран, метилизобутилкетон, этилацетат, ацетонитрил, предпочтителен метилизобутилкетон. Экстрагированную органическую фазу выпаривают при пониженном давлении для удаления указанного растворителя с получением бледно-желтого масла 2-(2-хлорэтокси)уксусной кислоты (выход: 71%).

Стадия b).

К маслянистому материалу 2-(2-хлорэтокси)уксусной кислоты (X), полученному на стадии а), добавляют 4-нитроанилин (VII) и фенилборную кислоту в качестве катализатора. В варианте осуществления настоящего изобретения добавляют растворитель с высокой температурой кипения, формирующий водную азеотропную смесь, например - ксилол или толуол, затем добавляют подходящее количество 4-нитроанилина и фенилборной кислоты. Количество 4-нитроанилина лежит в диапазоне от 0,85 до 1 эквивалента в пересчете на полученную 2-(2-хлорэтокси)уксусную кислоту, количество добавляемой фенилборной кислоты лежит в диапазоне от 0,5 до 95 мол.%, предпочтительно от 5 до 50 мол.%, более предпочтительно оно равно 25 мол.%.

После добавления исходных материалов реакционную смесь нагревают до температуры кипения,

затем образующуюся воду удаляют из реакционной смеси посредством азеотропной дистилляции.

После завершения реакции к смеси добавляют спирт для преобразования катализатора - борной кислоты - в соответствующий сложный эфир, тем самым делая ее растворимой в маточном растворе в процессе кристаллизации. Этот подходящий спирт может иметь одну или две гидроксильные группы и может быть выбран из таких алифатических и ароматических спиртов, которые в этих условиях реакции образуют с катализатором сложный эфир, смешивающийся с толуолом. Предпочтительно используют этиленгликоль.

После преобразования катализатора реакционную смесь охлаждают, затем выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывают, промывают толуолом и сушат в вакууме с получением 2-(2-хлорэтокси)-N-(4-нитрофенил)ацетамида (IX) в форме кристаллического порошка, имеющего цвет от желтого до светло-коричневого (выход: 83% в пересчете на 4-нитроанилин).

Стадия с).

В этой стадии циклизации продукт 2-(2-хлорэтокси)-N-(4-нитрофенил)ацетамид (IX) кипятят в ацетонитриле с карбонатом калия согласно способу, описанному в публикации в журнале *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 5817-5822. Однако способ, описанный в этой статье, непригоден для промышленного применения, так как в публикации не указаны подробности. Мы разработали для этой реакции простую "однореакторную" процедуру.

Используют, по меньшей мере, десятикратное количество (мл/г) ацетонитрила и предпочтительно два эквивалента карбоната калия. В этих условиях при температуре кипения реакция происходит за 4 ч.

После завершения реакции смесь охлаждают и подкисляют кислотой Бренстеда, предпочтительно водным раствором соляной кислоты. Затем при последующем выпаривании растворитель заменяют водой, продукт фильтруют, непрерывно покрывая его водой.

Для осуществления реакции с замыканием в цикл 2-(2-хлорэтокси)-N-(4-нитрофенил)ацетамида (IX) мы также разработали другую процедуру. В другом варианте осуществления настоящего изобретения 2-(2-хлорэтокси)-N-(4-нитрофенил)ацетамид (IX) кипятили с обратным холодильником в толуоле в присутствии карбоната калия и ПЭГ-400 (полиэтиленгликоля 400).

Использовали карбонат калия в количестве от 1 до 5 эквивалентов, оптимально два эквивалента. Количество ПЭГ-400 варьировалось в диапазоне от 1 до 100 мол.%, оптимальным было количество, равное 10 мол.%. Для быстрого протекания реакции была необходима температура кипения. При температуре кипения реакция завершается за 2 ч.

После полного использования исходного материала так же, как в случае ацетонитрила, реакционную смесь охлаждают и подкисляют водным раствором соляной кислоты. Затем растворитель заменяют водой, продукт промывают так, чтобы он был постоянно покрыт водой, и получают 4-(4-нитрофенил)морфолин-3-он (IV) в форме кристаллического порошка, цвет которого варьируется от желтого до светло-коричневого (выход: 92%).

Стадия d).

4-(4-нитрофенил)морфолин-3-он (IV) растворяют в водном растворе уксусной кислоты и затем гидрогенизируют при повышенном давлении водорода с использованием палладия на углеороде в качестве катализатора.

Концентрация уксусной кислоты может лежать в диапазоне от 33 до 100%, предпочтительно она равна 50%. Можно использовать количество растворителя, лежащее в диапазоне от 10-кратного до 100-кратного (мл/г), оптимальным было 10-кратное количество растворителя. Содержание палладия в катализаторе типа палладий на углеороде варьировали в диапазоне от 1 до 10%, оптимальным было содержание, равное 5%. Реакцию можно проводить при температуре, лежащей в диапазоне от 15 до 70°C, оптимально в диапазоне от 20 до 30°C. Повышенное давление водорода лежит в диапазоне от 1 до 5 бар, оптимального давления, равного 1 бар, было достаточно для полного преобразования нитросоединения (IV). После использования всего исходного материала катализатор отфильтровывали и посредством дистилляции заменяли растворитель на 2-пропанол, из которого продукт кристаллизовался.

Затем полученный 4-(4-аминофенил)морфолин-3-он (I) можно использовать для синтеза ривароксана.

Способ согласно изобретению является экономически выгодным, выход всего способа в оптимальной форме равен 68%, что превышает выход известных способов, начинающихся с 2-(2-хлорэтокси)уксусной кислоты.

Этот способ получения 4-(4-аминофенил)морфолин-3-она (I) является безопасным, поскольку в пути синтеза согласно изобретению исключено нитрование.

Способ защищает окружающую среду, в отличие от предшествующих способов в нем не использованы тяжелые металлы и коррозионные материалы, такие как триоксид хрома, серная кислота и хлорангидриды, а также не выделяется газообразный хлористый водород - все эти вещества являются вредными для окружающей среды и здоровья людей.

2-(2-хлорэтокси)-N-(4-нитрофенил)ацетамид (IX) получают в реакции прямого соединения из 4-нитроанилина и 2-(2-хлорэтокси)уксусной кислоты (X) в присутствии подходящего катализатора. Выход способа с использованием борной кислоты, известный из литературы (*Sustain Chem. Process* (2015) 3:11),

равен всего 50%, в отличие от способа согласно изобретению с использованием фенилборной кислоты, где достигнутый выход всего способа равен 83%. Кроме того, в способе согласно изобретению не нужна перекристаллизация, поскольку после этерификации катализатора продукт (IX) можно кристаллизовать непосредственно из реакционной смеси.

В качестве дальнейшего упрощения способа необязательно можно объединить реакцию стадии b) с реакцией стадии a) с получением 2-(2-хлорэтокси)уксусной кислоты (X).

Описание примеров осуществления изобретения

Приведенные ниже примеры являются лишь иллюстративными и приведены для того, чтобы специалист в данной области техники смог осуществить настоящее изобретение. Примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Пример 1. 2-(2-Хлорэтокси)уксусная кислота (X).

150 мл дихлорметана, 60 мл водопроводной воды, 30,0 мл 2-(2-хлорэтокси)этанола (XI), 28,52 г гидрокарбоната натрия и 0,22 г катализатора ТЕМПО отмерили в колбу для сульфирования, снабженную конденсатором, термометром, капельной воронкой. Затем при комнатной температуре из капельной воронки добавили 355 мл водного раствора гипохлорита натрия. Смесь перемешивали в течение получаса, затем к реакционной смеси добавили 1,34 г метабисульфита натрия, две фазы разделили в делительной воронке, затем водную фазу промыли 2×10 мл дихлорметана. После этого водную фазу подкислили до pH 1-2 34%-ным раствором соляной кислоты. Полученный водный раствор экстрагировали 5×50 мл метилизобутилкетона. Объединенный органический экстракт промыли 1×20 мл насыщенным соевым раствором, затем при пониженном давлении выпарили до постоянной массы.

Масса полученного бледно-желтого масла: 21,27 г, выход: 54%.

Пример 2. 2-(2-Хлорэтокси)уксусная кислота (X).

150 мл дихлорметана, 60 мл водопроводной воды, 30,0 мл 2-(2-хлорэтокси)этанола (XI), 28,52 г гидрокарбоната натрия и 0,22 г катализатора ТЕМПО отмерили в колбу для сульфирования, снабженную конденсатором, термометром, капельной воронкой. Затем при комнатной температуре из капельной воронки добавили 240,0 мл раствора 55,62 г гипохлорита кальция в водопроводной воде. Смесь перемешивали в течение получаса, затем к реакционной смеси добавили 1,34 г метабисульфита натрия, две фазы разделили в делительной воронке, затем водную фазу промыли 2×10 мл дихлорметана. После этого водную фазу подкислили до pH 1-2 34%-ным раствором соляной кислоты. Полученный водный раствор экстрагировали 5×50 мл метилизобутилкетона. Объединенный органический экстракт промыли 1×20 мл насыщенным соевым раствором, затем при пониженном давлении выпарили до постоянной массы.

Масса полученного бледно-желтого масла: 28,4 г, выход: 72%.

Пример 3. 2-(2-Хлорэтокси)-N-(4-нитрофенил)ацетамид (IX).

90 мл толуола, 10,00 г маслянистого экстракта 2-(2-хлорэтокси)уксусной кислоты (X), полученного в одном из предыдущих примеров, 8,31 г 4-нитроанилина и 1,84 г фенилборной кислоты отмерили в колбу для сульфирования объемом 125 мл, снабженную насадкой Дина-Старка, конденсатором и термометром. Смесь нагрели до температуры кипения (110-111°C), реакцию контролировали с использованием тонкослойной хроматографии (ТСХ). После завершения реакции смесь охладил и добавили 1,00 мл этиленгликоля. Затем смесь снова нагрели до температуры кипения и кипятили ее с обратным холодильником в течение получаса. После этого смесь охладил до температуры, лежавшей в диапазоне от 0°C до 5°C. Суспензию профильтровали и промыли толуолом. Фильтрат высушили до постоянной массы. Масса полученного пастельно-желтого порошка: 12,98 г, выход: 83%.

Пример 4. 4-(4-Нитрофенил)морфолин-3-он (IV).

100 мл ацетонитрила, 9,35 г карбоната калия, 10,00 г 2-(2-хлорэтокси)-N-(4-нитрофенил)ацетамида (IX) отмерили в колбу для сульфирования, снабженную мешалкой KPG, впускной трубкой для подачи N₂, конденсатором, капельной воронкой и термометром. Смесь нагрели до температуры кипения и поддерживали температуру кипения до завершения реакции (контролировали посредством ТСХ анализа). Затем реакционную смесь охладил, добавили раствор 9,4 мл концентрированной соляной кислоты в 100 мл водопроводной воды. Суспензию сконцентрировали посредством выпаривания при пониженном давлении до тех пор, пока ее масса не оказалась в диапазоне от 105 г до 115 г, затем охладил до температуры в диапазоне от 20 до 25°C, после чего профильтровали и промыли 2×5 мл водопроводной воды. Фильтрат высушили при пониженном давлении до постоянной массы. Масса полученного пастельно-желтого порошка: 7,92 г, выход: 92%.

Пример 5. 4-(4-Аминофенил)морфолин-3-он (I).

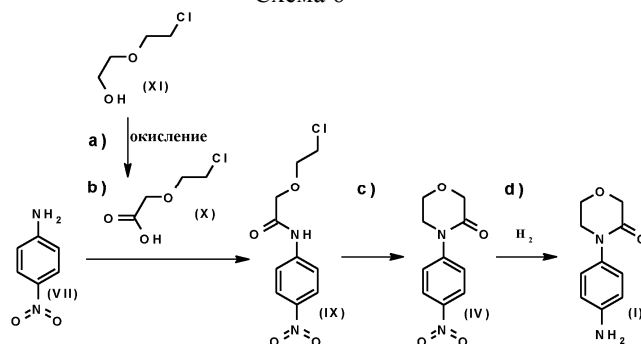
50 мл водопроводной воды, 50 мл уксусной кислоты, 10,00 г 4-(4-нитрофенил)морфолин-3-она отмерили в автоклав для гидрогенизации. Внутреннее пространство автоклава продули азотом, затем отмерили 0,50 г 10%-ного палладия на углероде, после чего внутреннее пространство автоклава заполнили газообразным водородом и под давлением, равным 1 бар, и при температуре, лежавшей в диапазоне от 20 до 25°C, начали перемешивание. Перемешивание продолжали до тех пор, пока не удалось обнаружить отсутствие водорода. Затем реакционную смесь профильтровали, при пониженном давлении фильтрат выпарили до достижения массы, лежавшей в диапазоне от 20 до 30 г, затем добавили 100 мл 2-пропанола

и полученную суспензию сконцентрировали посредством выпаривания до достижения массы, лежавшей в диапазоне от 50 до 60 г, после чего охладили до температуры, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C. Выпавший в осадок материал отфильтровали, промыли 2-пропанолом, затем высушили при пониженном давлении до постоянной массы. Масса полученного белого порошка: 7,71 г, выход: 89%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения 4-(4-аминофенил)морфолин-3-она формулы (I) согласно схеме 6, включающий следующие стадии:

Схема 6



a) 2-(2-хлорэтокси)этанол формулы (XI) окисляют до 2-(2-хлорэтокси)уксусной кислоты окислителем;

b) затем проводят реакцию полученной 2-(2-хлорэтокси)уксусной кислоты формулы (X) с 4-нитроанилином формулы (VII);

c) затем полученный 2-(2-хлорэтокси)-N-(4-нитрофенил)ацетамид формулы (IX) преобразуют в 4-(4-нитрофенил)морфолин-3-он формулы (IV);

d) затем 4-(4-нитрофенил)морфолин-3-он формулы (IV) гидрогенизируют с получением 4-(4-аминофенил)морфолин-3-она формулы (I),

причем

a) на стадии а) окислителем является водный раствор гипохлорита натрия или гипохлорита кальция, и используют катализатор (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил;

b) на стадии b) используют катализатор фенолборную кислоту;

c) на стадии c) продукт 2-(2-хлорэтокси)-N-(4-нитрофенил)ацетамид формулы (IX) преобразуют в 4-(4-нитрофенил)морфолин-3-он формулы (IV) в ходе "однореакторной" процедуры;

d) на стадии d) 4-(4-нитрофенил)морфолин-3-он формулы (IV) гидрогенизируют с использованием катализатора палладия на углеводе при повышенном давлении водорода с получением целевого продукта 4-(4-аминофенил)морфолин-3-она формулы (I).

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что на стадии а) 2-(2-хлорэтокси)этанол растворяют, к раствору добавляют водный раствор окислителя - гипохлорита натрия или гипохлорита кальция и катализатор (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил, после чего двухфазную смесь перемешивают до завершения реакции окисления, причем pH поддерживают в диапазоне от 8 до 12.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что на стадии b) к окисленному продукту, полученному на стадии а), добавляют растворитель, формирующий водную азеотропную смесь, затем добавляют 4-нитроанилин и фенолборную кислоту и удаляют образующуюся воду посредством азеотропной дистилляции.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что на стадии c) продукт 2-(2-хлорэтокси)-N-(4-нитрофенил)ацетамид формулы (IX) по меньшей мере в десятикратном избытке (мл/г) ацетонитрила по меньшей мере с двукратным избытком карбоната калия преобразуют в 4-(4-нитрофенил)морфолин-3-он формулы (IV).

5. Способ по п.2, отличающийся тем, что количество 4-нитроанилина формулы (VII) составляет от 0,85 до 1 эквивалента в пересчете на образующуюся 2-(2-хлорэтокси)уксусную кислоту формулы (X).



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2