

P04 01458

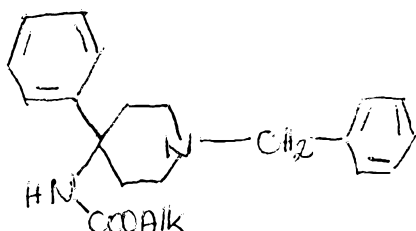
Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

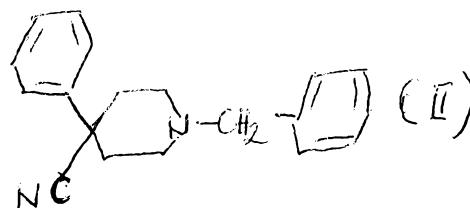
Eljárás 4-metilamino-4-fenilpiperidin előállítására

A találmány (I) általános képletű 4-alkoxikarbonilamino-1-benzil-4-fenilpiperidin előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik, amely szerint a (II) képletű 1-benzil-4-ciano-4-fenilpiperidint savas közegben hidrolizálják, és a hidrolízissel kapott 1-benzil-4-fenil-4-piperidinkarboxamidot alkálifém-alkoxid jelenlétében brómmal reagáltatják.

A találmány tárgyát képezi a 4-metilamino-4-fenilpiperidin (II) képletű vegyületből való előállítására alkalmas eljárás is.



(I)



(II)

Alk jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport;

PK

Eljárás 4-metilamino-4-fenilpiperidin előállítására

Bejelentő: SANOFI-SYNTHELABO
174, avenue de France
F-75013 Paris
France

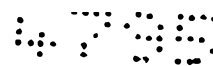
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**Feltalálók:**

- ANNE-ARCHARD, Gilles, F-31500 Toulouse (FR)
- GROS-CLAUDE, Patrick, F-31450 Berberaud (FR)

Uniós elsőbbség: 2001. július 16. (2001.07.16.)
01/09575 (FR)

Nemzetközi bejelentés: PCT/FR02/02498 (2002.07.15.)
közzététel: WO 03/008381 (2003.01.30.)

Képviselő: Mármárosi Tamásné
CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára
Rt., Budapest
(a Szabadalmi Ügyvivői törvény 12 § (1)
bekezdése alapján)



A jelen találmány 4-metilamino-4-fenilpiperidinnek és sóinak előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik. A 4-metilamino-4-fenilpiperidin olyan közbenső termék, amely terápiásan hatásos vegyületek, például tachikinin antagonisták előállítására használható.

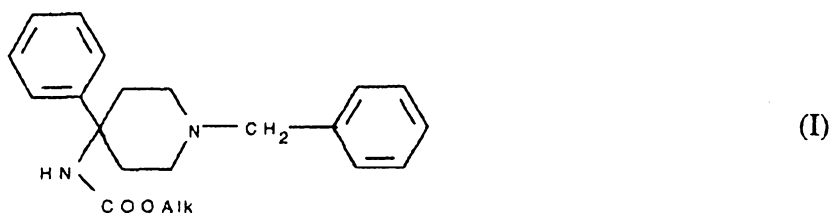
G. A. M. Giardina és munkatársai szerint (Bioorg. Med. Chem. Letters, (1996) 6, 2307-2310) a 4-metilamino-4-fenilpiperidin hat lépésben állítható elő úgy, hogy 1-benzil-4-piperidont fenil-lítiummal reagáltatnak, az így kapott 1-benzil-4-fenilpiperidin-4-olt acetonitrilben kénsavval és ecetsavval kezelik, a képződött 4-acetamido-1-benzil-4-fenilpiperidint dezacetilezik, az előállított 4-amino-1-benzil-4-fenilpiperidint formilezik, az így kapott N-formil-származékot lítium-alumínium-hidriddel redukálják, és végül az 1-benzil-4-metilamino-4-fenilpiperidint katalitikus hidrogénezéssel debenzilezik. Noha ezen hat lépés jó hozamokkal végezhető el, az eljárásnak az a hátránya, hogy ipari méretekben nehezen valósítható meg. Közelebbről, a 4-metilamino-4-fenilpiperidin előállítása során a hat lépésből két lépés három napon át, visszafolyatás közben végzett forralást igényel, ami jelentősen meghosszabbítja az eljárás időtartamát. Emellett az eljárás első lépése fenil-lítium alkalmazását foglalja magában, ami ipari szinten jelentős problémákat okozhat.

Most azt találtuk, hogy könnyen hozzáférhető kereskedelmi termékből, az 1-benzil-4-ciano-4-fenilpiperidinből kiindulva csupán két lépésben 4-alkoxikarbonilamino-1-benzil-4-

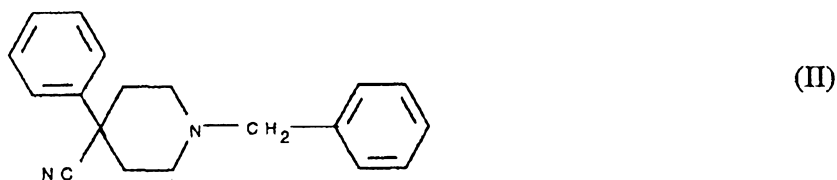
SSY-82 MK

fenilpiperidint állíthatunk elő ugyanabban a reaktorban ("egy-edényes" reakció) és legalább 85 %-os összhozammal. A vegyületet ezután 4-metilamino-4-fenilpiperidinné két további lépésben alakíthatjuk, amelyeket szintén elvégezhetünk ugyanabban a reaktorban ("egy-edényes" reakcióként).

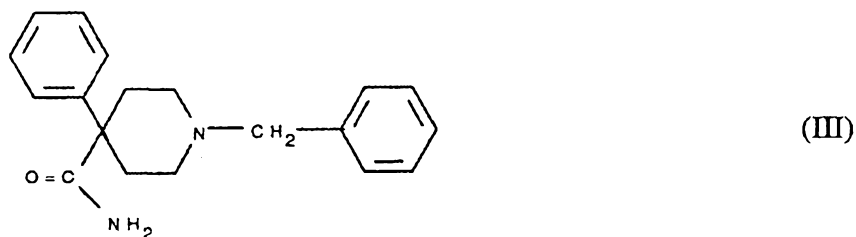
Ily módon a jelen találmány egyik tárgya eljárás



általános képletű 4-alkoxikarbonilamino-1-benzil-4-fenilpiperidin előállítására, a képletben Alk jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, az eljárásra jellemző, hogy a



képletű 1-benzil-4-ciano-4-fenilpiperidint savas közegben amiddá hidrolizáljuk, és az így kapott



képletű 1-benzil-4-fenil-4-piperidinkarboxamidot

Alk-OM

(IV)

általános képletű alkálifém-alkoxid jelenlétében brómmal reagáltatjuk, a képletben Alk jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport és M jelentése alkálifém.

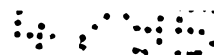
A (II) képletű kiindulási vegyület a kereskedelemben hidroklorid formájában kapható, amelyből a bázist egy alkálifém-hidroxiddal végzett semlegesítéssel könnyen felszabadíthatjuk. Az 1-benzil-4-ciano-4-fenilpiperidint *in situ* állíthatjuk elő a nitril amiddá történő hidrolíziséhez használt oldószerben.

Ezt az amiddá történő hidrolízist előnyösen kénsavval és ecetsavval végezzük egy szerves oldószerben, előnyösen egy szénhidrogénben, például toluolban 80-100 °C-on. 4-8 órás melegítés alatt a reakció teljesen végbemegy, és a (III) képletű 1-benzil-4-fenil-4-piperidinkaboxamidot a szerves fázisban kinyerhetjük és azután elkülöníthetjük.

A (III) képletű vegyület szerves oldószeres, például toluolos oldatát előnyös esetben közvetlenül használjuk fel az (I) képletű vegyületté történő átrendeződéses lépéshez. Ezt az átrendeződést egy Alk-OM általános képletű alkálifém-alkoxid jelenlétében brómmal végzett reagáltatással váltjuk ki ugyanabban az oldószerben. Alkálifém-alkoxidként előnyösen nátrium- vagy kálium-metoxidot vagy -etoxidot használunk [(IV) általános képletű vegyület, Alk = CH₃ vagy C₂H₅, és M = Na vagy K].

A brómot -10 °C és + 10 °C közötti, előnyösen 0 °C-on adjuk az elegyhez, és a reakció szobahőmérsékleten 6-20 óra alatt teljesen lejátsszódik.

SSY-82 MK



Az így kapott 4-alkoxikarbonilamino-1-benzil-4-fenilpiperidint a reakcióelegyből úgy különítjük el, hogy víz hozzáadása után a reakció melléktermékeit, különösen ásványi sókat tartalmazó vizes fázist elválasztjuk, és megfelelő oldószer hozzáadásával a reakcióterméket kicsapjuk. Amikor az átrendeződés toluolban történik, a termék kicsapását alifás vagy cikloalifás szénhidrogén, például hexán, ciklohexán vagy metilciklohexán, vagy egy éter, így diizopropil-éter vagy metil-(terc-butil)-éter hozzáadásával váltjuk ki, amely oldószerekben az (I) általános képletű vegyület nem oldódik.

Az (I) általános képletű 4-alkoxikarbonilamino-1-benzil-4-fenilpiperidint nagyon magas hozammal kapjuk a (II) képletű kiindulási anyagra számítva, amely hozam rendszerint 80 %-nál nagyobb, és így lehetővé teszi például a 4-metilamino-4-fenilpiperidinnek és sóinak csupán négy lépésben való előállítását, amely előállítási eljárás során mind az első két lépést, mind az utolsó két lépést ugyanabban a reaktorban ("egyedényes" reakcióként) valósíthatjuk meg.

Így a jelen találmány egy másik tárgya eljárás 4-metilamino-4-fenilpiperidin előállítására, amelyre jellemző, hogy

(a) a (II) képletű 1-benzil-4-ciano-4-fenilpiperidint savas közegben amiddá hidrolizáljuk, és a (III) képletű 1-benzil-4-fenil-4-piperidinkarboxamidot brómmal és egy alkálifém-(1-3 szénatomos alkoxid)-dal reagáltatjuk; és ezután

(b) az így kapott 4-(1-3 szénatomos alkoxi)karbonilamino-1-benzil-4-fenilpiperidint fém-hidriddel redukáljuk, amely lehet vegyes hidrid vagy Vitride® [nátrium-bisz(2-SSY-82 MK

metoxietoxi)alumínium-hidrid 70 %-os toluolos oldata], a képződött 1-benzil-4-metilamino-4-fenilpiperidint, adott esetben egy sója formájában, katalitikus redukcióval debenzilezzük, és az így kapott 4-metilamino-4-fenilpiperidint szabad bázisként vagy egyik sója formájában elkülönítjük, és adott esetben szabad bázissá alakítjuk.

Az egyik nagyon előnyös megvalósítási mód szerint ez az eljárás lehetővé teszi a 4-metilamino-4-fenilpiperidinnek és gyógyászatilag elfogadható sóinak az előállítását úgy, hogy az 1-benzil-4-metoxikarbonilamino-4-fenilpiperidint lítium-alumínium-hidriddel vagy Vitride®-del redukáljuk, hangyasavval vagy hidrogénatmoszféra alatt, szénhordozós palládiumkatalizátor vagy bárium-szulfát-hordozós palládiumkatalizátor jelenlétében, és a 4-metilamino-4-fenilpiperidint vagy szabad bázis formájában, vagy egyik sója, előnyösen dioxalátja formájában elkülönítjük, majd ezt a só-t adott esetben szabad bázissá alakítjuk.

Ezen nagyon előnyös megvalósítási mód szerint az 1-benzil-4-metoxi-(vagy etoxi)karbonilamino-4-fenilpiperidin redukcióját lítium-alumínium-hidriddel tetrahidrofuránban, 20 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten valósíthatjuk meg. Amikor a redukció teljesen végbement, a redukálószer-t a szokásos módszerekkel, például egy közönséges bázis, így nátrium-hidroxid vizes oldatának hozzáadásával elbontjuk. A tetrahidrofurán lepárlása után az 1-benzil-4-metilamino-4-fenilpiperidint az oldószer lepárlásával kinyerhetjük és elkülöníthetjük, vagy más esetben az oldószer lepárlása után egy SSY-82 MK

oldószerben, például szénhidrogénben, különösen toluolban oldjuk, és az így kapott oldatot közvetlenül használhatjuk fel a debenzilezéshez.

Az 1-benzil-4-metoxi-(vagy etoxi)karbonilamino-4-fenilpiperidin redukcióját Vitride®-del is végezhetjük, előnyösen toluolban és 70 és 105 °C közötti, előnyösebben 90 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten, és ezután a reakcióelegyet az előzőekben leírt módon dolgozzuk fel, azaz az 1-benzil-4-metilamino-4-fenilpiperidint kinyerjük és elkülönítjük, vagy más esetben, előnyösen toluolos oldatban közvetlenül debenzilezzük.

Ily módon, 1-ciano-1-benzil-4-fenilpiperidin-hidrokloridból kiindulva a 4-metilamino-4-fenilpiperidint 70 %-nál nagyobb összhozamban kaphatjuk.

A 4-metilamino-4-fenilpiperidint legjobb hozamokkal a következő eljárással kapjuk:

(a') az 1-benzil-4-ciano-4-fenilpiperidint, amelyet a hidrokloridjának *in situ* végzett semlegesítésével állítunk elő, 94-96 %-os kénsavval és ecetsavval toluolban 80-100 °C-on kezeljük, és az így kapott 1-benzil-4-fenil-4-piperidinkarboxamidot nátrium-metoxid jelenlétében brómmal reagáltatjuk; és ezután

(b') az így előállított 1-benzil-4-metoxikarbonilamino-4-fenilpiperidint Vitride®-del toluolban, 90-100 °C-on redukáljuk, az így képződött 1-benzil-4-metilamino-4-fenilpiperidint vagy egyik sóját hidrogenolízissel, például hangyasavval palládium jelenlétében debenzilezzük, és a 4-metilamino-4-fenilpiperidint

szabad bázis vagy egyik sója formájában elkülönítjük, majd ezt a sót adott esetben szabad bázissá alakítjuk.

Amikor a 4-metilamino-4-fenilpiperidint egyik sója formájában különítjük el, az előnyös só a dioxalát és a szeszkvioxalát, adott esetben hidratált formában.

A következő példák a találmány szemléltetésére szolgálnak.

1. példa

Benzil-4-metoxikarbonilamino-4-fenilpiperidin

(a) 1-Benzil-4-fenil-4-piperidinkarboxamid

3 kg, kereskedelemben kapható 1-benzil-4-ciano-4-fenilpiperidin, 6 liter víz, 8,98 liter toluol és 1,35 kg 35 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyét nitrogén alatt 60 °C-on melegítjük, majd a vizes fázist ezen a hőmérsékleten ülepitéssel elválasztjuk. A toluolos fázist azeotrop desztillációval szárítjuk, és az így kapott oldatot, amely 1-benzil-4-ciano-4-fenilpiperidin bázist tartalmaz, 2,83 kg 95 %-os kénsav, 1,73 kg jégcet és 3 liter toluol elegyéhez adjuk. A képződött elegyet 6 órán át melegítjük, majd a melegítést leállítjuk, az elegyet 60 °C-ra hűtjük, és ezen a hőmérsékleten 3 liter vizet adunk hozzá. Ezt követően az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre (kb. 20 °C-ra) hűlni, majd 8,65 liter 30 %-os nátrium-hidroxid-oldat és 6,75 liter víz elegyébe öntjük. A hőmérséklet fokozatosan 75 °C-ra emelkedik. A fázisokat még melegen ülepitéssel elválasztjuk, és a szerves fázist vízzel mossuk, majd azeotrop desztillációval szárítjuk. A toluolos oldatot térfogatának felére bepároljuk, majd fokozatosan 60 °C-ra hűtjük, és a kristályosodást megindítjuk. A kristályosodás 0 °C-ra való hűtéssel 2 óra alatt

SSY-82 MK

teljessé válik. Az így kapott csapadékot kiszűrjük, mossuk és vákuumban 60 °C-on szárítjuk. Ily módon 2,68 kg 1-benzil-4-fenil-4-piperidinkarboxamidot kapunk; op. = 117-118 °C.

Tisztaság: 99 % - hozam: 95 %.

(b) 1-Benzil-4-metoxikarbonilamino-4-fenilpiperidin

2,68 kg (a) lépésben előállított termék 10,7 liter toluollal készült és -5 °C-ra hűtött oldatához keverés közben, 1 óra alatt 4,52 liter metanolból és 532 g nátriumból készült, -5 °C-ra hűtött nátrium-metoxid-oldatot, majd, miközben a hőmérsékletet kb. 0 °C-on tartjuk, 1,85 kg brómot adunk. A reakcióelegyet 30 percig 0 °C-on, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni. Ezt követően 60 °C-on vízzel mossuk. A toluolos oldatot azeotrop desztillációval szárítjuk, majd az alkalmazott toluol 75 %-át ledesztilláljuk, és a maradékhoz 12 liter diizopropil-étert adunk. Ezt az elegyet 25 °C-ra hűtjük, majd ezen a hőmérsékleten 24 órán át kristályosodni hagyjuk, és végül 0 °C-ra hűtjük. Az így kivált terméket kiszűrjük, diizopropil-éterrel mossuk és vákuumban 50 °C-on szárítjuk. Ily módon 2,62 kg 1-benzil-4-metoxikarbonilamino-4-fenilpiperidint kapunk, amelynek tisztasága HPLC eljárással meghatározva 99 %. Op. = 121-122 °C.

2. példa

4-Metilamino-4-fenilpiperidin-dioxalát

(a) 1-Benzil-4-metoxikarbonilamino-4-fenilpiperidin

3 kg, kereskedelemben kapható 1-benzil-4-ciano-4-fenilpiperidin, 6 liter víz, 8,98 liter toluol és 1,35 kg 35 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyét nitrogén alatt 60 °C-on melegítjük, majd a vizes fázist ezen a hőmérsékleten ülepitéssel
SSY-82 MK



elválasztjuk. A toluolos fázist azeotrop desztillációval szárítjuk, és az így kapott oldatot, amely 1-benzil-4-ciano-4-fenilpiperidin bázist tartalmaz, 2,83 kg 95 %-os kénsav, 1,73 kg jégecet és 3 liter toluol elegyéhez adjuk. A képződött elegyet 6 órán át melegítjük, majd a melegítést leállítjuk, az elegyet 60 °C-ra hűtjük, és ezen a hőmérsékleten 3 liter vizet adunk hozzá. Ezt követően az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre (kb. 20 °C-ra) hűlni, majd 8,65 liter 30 %-os nátrium-hidroxid-oldat és 6,75 liter víz elegyébe öntjük. A hőmérséklet fokozatosan 75 °C-ra emelkedik. A fázisokat még melegen ülepítéssel elválasztjuk, és a szerves fázist vízzel mossuk, majd szárítjuk. Ezután -5 °C-ra hűtjük, és ezen a hőmérsékleten, keverés közben és 1 óra alatt 4,52 liter metanolból és 532 g nátriumból készült nátrium-metoxid-oldatot, és, miközben a hőmérsékletet kb. 0 °C-on tartjuk, 1,85 kg brómot adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percig 0 °C-on, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni, végül 60 °C-on vízzel mossuk. A toluolos oldatot azeotrop desztillációval szárítjuk, és ezt követően az alkalmazott toluol mennyiségének 75 %-át ledesztilláljuk. A maradékhoz 12 liter diizopropil-étert adunk, és a képződött elegyet 25 °C-ra hűtjük, majd 24 órán át szobahőmérsékleten hagyjuk kristályosodni, végül 0 °C-ra hűtjük. Az így kivált terméket kiszűrjük, diizopropil-éterrel mossuk és vákuumban 50 °C-on szárítjuk. Ily módon 2,86 kg 1-benzil-4-metoxikarbonilamino-4-fenilpiperidint kapunk, amelynek tisztasága HPLC eljárással meghatározva 99 %.

Hozam: 92 % az 1-benzil-4-ciano-4-fenilpiperidin-hidrokloridra számítva.

SSY-82 MK

(b) 4-Metilamino-4-fenilpiperidin-dioxalát

5,54 kg Vitride® 70 %-os toluolos oldatához 2,89 liter toluolt adunk, és az elegyet 98 °C-ra melegítjük, majd keverés közben 2,86 kg, (a) lépésben kapott 1-benzil-4-metoxikarbonilamino-4-fenilpiperidin 1,3 liter toluollal készült és 80 °C-ra melegített oldatát adjuk hozzá 3 óra alatt 98-100 °C-on. Ezt követően 80 °C-on 3,92 liter 5 %-os nátrium-hidroxid-oldatot adunk az elegyhez, amelyet ezután 55 °C-ra hagyunk hűlni. A szerves fázist ezen a hőmérsékleten ülepitéssel elválasztjuk és vízzel mossuk. A toluolos fázist 823 g hangyasav és 8,64 liter víz elegyével extraháljuk, így 11,77 kg 5,5-es pH-jú 1-benzil-4-metilamino-4-fenilpiperidin-formiát-oldatot kapunk, amelyet keverés közben 155,2 g 5 %-os bárium-szulfát-hordozós palládiumkatalizátor és 1,35 liter sómentesített víz 85 °C-ra előmelegített elegyéhez adunk. Ezután részletekben, még mindig 85 °C hőmérsékleten, 96,2 g 5 %-os bárium-szulfát-hordozós palládiumkatalizátort és 417,4 g hangyasavat adunk az elegyhez. A képződött elegyet 12 órán át 85 °C-on melegítjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, és 898,5 g 95 %-os kénsavat adunk hozzá. Az elegyet szűrjük és vákuumban kb. 6,5 liter térfogatra bepároljuk. A maradékhoz 6,5 liter 4-metil-2-pentanont adunk, és az elegy pH-ját 30 %-os nátrium-hidroxid-oldattal 14-re állítjuk be. A vizes fázist a fázisok ülepitésével elválasztjuk, és 4-metil-2-pentanonnal ismét extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat azeotrop desztillációval szárítjuk. Az így kapott oldatot 1,57 kg oxálsav 13,3 liter abszolút etanollal készült oldatába öntjük, és a SSY-82 MK



kivált csapadékot kiszűrjük, etanollal mossuk, majd vákuumban 70 °C-on szárítjuk. Ily módon 2,77 kg 4-metilamino-4-fenilpiperidin-dioxalátot kapunk; op. = 214-215 °C. Összhozam az 1-benzil-4-ciano-4-fenilpiperidin-hidroklorid kiindulási anyagra számítva: az elméleti hozam 78,5 %-a.

3. példa

4-Metilamino-4-fenilpiperidin bázis

7,5 g 4-metilamino-4-fenilpiperidin-dioxalát 30 ml vízzel készült oldatához 20 °C-on 6,3 g kálium-hidroxidot és 15 ml 4-metil-2-pentanont adunk. Az elegyet keverjük, a fázisokat ülepítéssel elválasztjuk, és a vizes fázist elöntjük. A szerves fázist szárazra pároljuk, és az olajos maradékot 15 ml toluolban felvesszük. A toluolos oldatot magnézium-szulfáton szárítjuk. A szervetlen sókat kiszűrjük, és a csapadékot 5 ml toluollal utánamossuk, majd a szűrletet szárazra pároljuk. Ily módon 3,8 g 4-metilamino-4-fenilpiperidin bázist kapunk színtelen olaj formájában, amelynek tisztasága 97 % feletti.

4. példa

4-Metilamino-4-fenilpiperidin-szeszkvioxalát-monohidrát

2,1 kg, a 2. példa (a) lépésében kapott 1-benzil-1-metoxikarbonilamino-4-fenilpiperidin 5 liter tetrahydrofuránnal készült oldatát a forrás hőmérsékletén 4,75 liter tetrahydrofurán és 368,5 g lítium-alumínium-hidrid elegyéhez adjuk. A képződött elegyet 0 °C-ra hűtjük, először tetrahydrofuránnal hígított 368 ml vizet, majd nagyon lassan tetrahydrofuránnal hígított 368 ml 15 %-os nátrium-hidroxid-oldatot, végül tetrahydrofuránnal hígított 736 ml vizet adunk

SSY-82 MK

hozzá. A sókat szűréssel eltávolítjuk és tetrahidrofuránnal utánamossuk. A szerves fázisokat egyesítjük és szárazra pároljuk. A maradékot 7 liter toluolban felvesszük, az oldatot vízzel mossuk és utána szárazra pároljuk. A visszamaradó olajat 12 liter acetonban oldjuk, és az oldathoz 583 g oxálsavat adunk. A csapadékot kiszűrjük, majd 14 liter metanolban közvetlenül felhasználjuk. Az elegyhez 280 g 5 %-os szénhordozós, 50 % vizet tartalmazó palládiumkatalizátort adunk. A képződött elegyet 45 °C-on környezeti nyomáson 24 órán át hidrogénezzük, majd 3,36 liter víz hozzáadása után 30 percig visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyet ezt követően ezen a hőmérsékleten szűrjük, a metanolt desztillációval eltávolítjuk, és a lényegében vizes fázist 95 °C-ra melegítjük. Ezután 1,4 liter n-butanolt adunk hozzá, miközben a hőmérsékletet 95 °C-on tartjuk. Az elegyet forrásig melegítjük, majd 20 °C-ra hűtjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, butanol:víz = 9:1 térfogatarányú eleggyel mossuk és vákuumban 60 °C-on szárítjuk. Így 1,34 kg 4-metilamino-4-fenilpiperidin-szeszkvioxalát-monohidrátot kapunk; op. = 252-254 °C (kapillárisban meghatározva).

5. példa

4-Metilamino-4-fenilpiperidin-dioxalát

1,5 kg 1-benzil-1-metoxikarbonilamino-4-fenilpiperidin 8 liter toluollal készült oldatához visszafolytatás mellett végzett forralás közben, 1 óra alatt 7,0 liter egy mólos toluolos, 2 mól tetrahidrofuránnal komplexszé alakított lítium-alumínium-hidrid-oldatot adunk. A forralást még 1 órán át folytatjuk, majd az elegyet 30 °C-ra hűtjük, és nagyon lassan 675 g vizet adunk

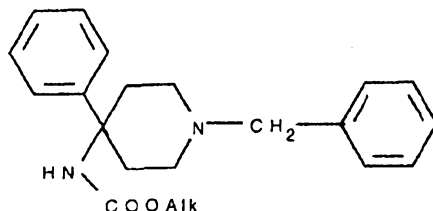
SSY-82 MK

hozzá. Ezt az elegyet 20 °C-ra hűtjük, és az oldatlan anyagokat szűréssel elválasztjuk.

A toluolos fázist 427,3 g hangyasav és 4,47 liter víz elegyével extraháljuk, így 6,05 kg 1-benzil-4-metilamino-4-fenilpiperidin-formiát-oldatot kapunk. Ezt az oldatot keverés közben 81 g 5 %-os bárium-szulfát-hordozós palládiumkatalizátor és 0,7 liter víz 85 °C-ra előmelegített elegyéhez adjuk. Ezután részletekben 50,4 g 5 %-os bárium-szulfát-hordozós palládiumkatalizátort és 219 g hangyasavat adunk az elegyhez még mindig 85 °C-on. Ezt követően az elegyet 12 órán át 85 °C-on melegítjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, és 470 g 95 %-os kénsavat adunk hozzá. Ezt az elegyet szűrjük és vákuumban kb. 3,4 liter térfogatra bepároljuk. A maradékhoz 3,4 liter metil-2-pentanont adunk, majd a képződött elegy pH-ját 30 %-os nátrium-hidroxid-oldattal 14-re állítjuk be. A vizes fázist a fázisok ülepítésével elválasztjuk, és 4-metil-2-pentanonnal ismét extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat azeotrop desztillációval szárítjuk, majd az így kapott oldatot 0,82 kg oxálsav 7 liter abszolút etanollal készült oldatához adjuk. A képződött csapadékot kiszűrjük, etanollal mossuk és vákuumban 70 °C-on szárítjuk. Ily módon 1,52 kg 4-metilamino-4-fenilpiperidin-dioxalátot kapunk; op. = 214-215 °C.

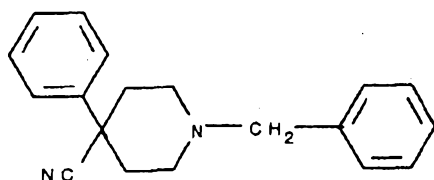
Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás



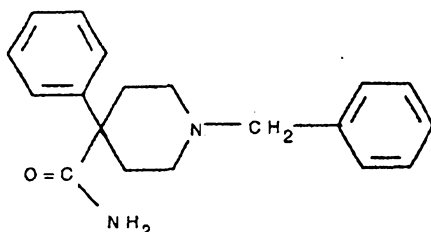
(I)

általános képletű 4-alkoxikarbonilamino-1-benzil-4-fenilpiperidin előállítására, a képletben Alk jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, azzal jellemezve, hogy a



(II)

képletű 1-benzil-4-ciano-4-fenilpiperidint savas közegben amiddá hidrolizáljuk, és az így kapott



(III)

képletű 1-benzil-4-fenil-4-piperidinkarboxamidot egy

Alk-OM

(IV)

általános képletű alkálifém-alkoxid jelenlétében brómmal reagáltatjuk, a képletben Alk jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport és M jelentése alkálifématom.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hidrolízist kénsavval és ecetsavval toluolban, 80-100 °C-on végezzük.



3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy alkálifém-alkoxidként nátrium- vagy kálium-metoxidot vagy nátrium- vagy kálium-etoxidot használunk.

4. Eljárás 4-metilamino-4-fenilpiperidin és sóinak előállítására, azzal jellemezve, hogy

(a) az 1. igénypont szerinti (II) képletű 1-benzil-4-ciano-4-fenilpiperidint savas közegben amiddá hidrolizáljuk, és az 1. igénypont szerinti (III) képletű 1-benzil-4-fenil-4-piperidinkarboxamidot brómmal és egy alkálifém-(1-3 szénatomos alkoxid)-dal reagáltatjuk; és ezután

(b) az így kapott 4-(1-3 szénatomos alkoxi)karbonilamino-1-benzil-4-fenilpiperidint fém-hidriddel redukáljuk, amely lehet vegyes hidrid vagy Vitride®, és a képződött 1-benzil-4-metilamino-4-fenilpiperidint, adott esetben egy sója formájában, katalitikus redukcióval debenzilezzük, és az így kapott 4-metilamino-4-fenilpiperidint szabad bázisként vagy egyik sója formájában elkülönítjük, és adott esetben szabad bázissá alakítjuk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (b) lépésben a redukciót lítium-alumínium-hidriddel vagy Vitride®-del, és a debenzilezést hangyasavval vagy hidrogénatmoszféra alatt palládium jelenlétében végezzük.

6. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (a') az 1-benzil-4-ciano-4-fenilpiperidint, amelyet a hidrokloridjának *in situ* végzett semlegesítésével állítunk elő, 94-96 %-os kénsavval és ecetsavval toluolban 80-100 °C-on kezeljük, és az így kapott 1-benzil-4-fenil-4-SSY-82 MK

piperidinkarboxamidot nátrium-metoxid jelenlétében brómmal reagáltatjuk; és ezután

(b') az így kapott 1-benzil-4-metoxikarbonilamino-4-fenilpiperidint Vitride®-del toluolban, 90-100 °C-on redukáljuk, az így képződött 1-benzil-4-metilamino-4-fenilpiperidint vagy egyik sóját hangyasavval palládium jelenlétében debenzilezzük, és a 4-metilamino-4-fenilpiperidint szabad bázis vagy egyik sója formájában elkülönítjük, majd ezt a sót adott esetben szabad bázissá alakítjuk.

Bejelentő helyett a meghatalmazott

Handwritten notes and signature:
Handwritten signature: *Channanorné*
Handwritten text: *rajz nélkül*
Handwritten date: *2004. 09. 24.*
Handwritten initials: *RL*