

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.02.2002**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.02.2001**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/01200534**  
(33) Země priority: **EP**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.06.2003**  
(Věstník č. 6/2003)  
(86) PCT číslo: **PCT/EP02/01666**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/066449**

(21) Číslo dokumentu:

**2003 - 697**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 D 413/04**

//(C 07 D 413/04, C 07 D 295:00, C 07 D 263:58)

(71) Přihlašovatel:  
**SOLVAY PHARMACEUTICALS B. V., Weesp, NL;**

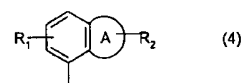
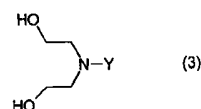
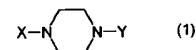
(72) Původce:  
van Aar Marcel P. M., Weesp, NL;  
Schouten Stefanus J., Weesp, NL;  
Zorgdrager Jan, Weesp, NL;  
Heslinga Michiel C., Weesp, NL;

(74) Zástupce:  
**Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:  
**Způsob přípravy mesylátů piperazinových  
derivátů a sloučeniny tímto způsobem připravené**

(57) Anotace:

Jednostupňovou reakcí se připravují mesyláty sloučenin obecného vzorce 1, kde X je bicyklický zbytek vzorce 4, v němž R<sub>1</sub> je vodík nebo fluor, R<sub>2</sub> je vodík, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy nebo oxoskupina a A je 5-7členný heterocyklus s 1 až 3 heteroatomy vybranými z kyslíku, dusíku a síry, a Y je methyl, popřípadě fluorsubstituovaný ethyl nebo cykloalkyl(C3-C7)methyl, nebo popřípadě substituovaný benzyl, reakcí aminu X-NH<sub>2</sub> se sloučeninou vzorce 3 a anhydridem methansulfonové kyseliny.



181301/HK

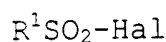
Způsob přípravy mesylátů piperazinových derivátů a sloučeniny tímto způsobem připravené

### Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu přípravy mesylátů piperazinových derivátů a sloučenin tímto způsobem vyrobených.

### Dosavadní stav techniky

V japonském patentu č. 3,044.383 je popsáno, že piperazinové deriváty je možno připravit reakcí primárního aminu s reaktivním esterem substituovaného di(hydroxyethyl)aminu. Tento reaktivní esterový derivát lze získat reakcí příslušného substituovaného di(hydroxyethyl)aminu se sulfonylhalogenidem obecného vzorce



ve kterém

$R^1$  představuje alkylovou nebo arylovou skupinu a

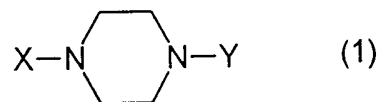
Hal je atom halogenu.

Při použití tohoto postupu vznikne adiční sůl žádaného piperazinového derivátu s kyselinou chlorovodíkovou nebo bromovodíkovou. K získání odpovídajícího mesylátu je třeba vzniklou adiční sůl převést na volnou báti, z níž je možno působením methansulfonové kyseliny připravit žádaný mesylát.

Nyní bylo zjištěno, že mesyláty uvedených piperazinových derivátů lze získat ekonomickým způsobem přímo a ve vysoké čistotě způsobem podle tohoto vynálezu.

Podstata vynálezu

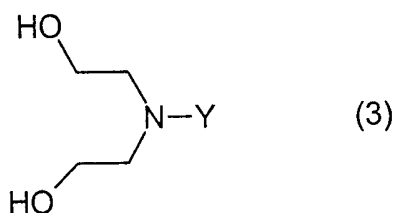
Vynález popisuje nový způsob přípravy mesylátů piperazinových derivátů obecného vzorce 1



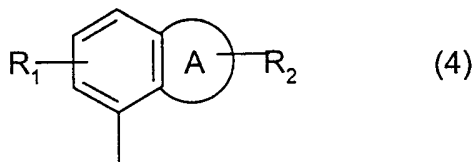
vyznačující se tím, že se amin obecného vzorce 2



nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce 3



a anhydridem methansulfonové kyseliny,  
příčemž ve shora uvedených obecných vzorcích  
X představuje zbytek obecného vzorce 4

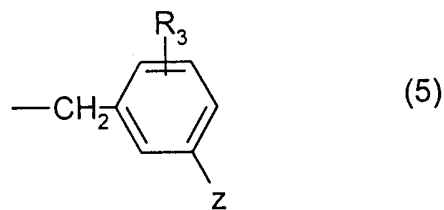


ve kterém

R<sub>1</sub> znamená atom vodíku nebo fluoru,

R<sub>2</sub> představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo oxoskupinu,

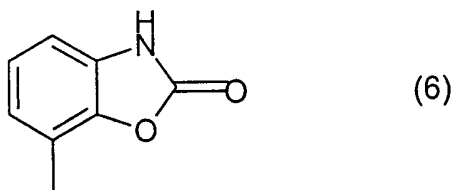
- A znamená heterocyklický zbytek s 5 až 7 členy kruhu, v němž jsou přítomny 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru,
- Y představuje methylovou skupinu, ethylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním nebo několika atomy fluoru, cykloalkylmethylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v kruhu popřípadě substituovanou jedním nebo několika atomy fluoru nebo zbytek obecného vzorce 5



kde

- Z je atom vodíku, fenylová skupina popřípadě substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a kyanoskupinu a
- R<sub>3</sub> znamená atom vodíku nebo jeden až tři substituenty vybrané ze skupiny zahrnující atomy halogenů, hydroxylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku.

S výhodou se vynález týká přípravy mesylátů sloučenin shora uvedeného obecného vzorce 1, v němž X představuje skupinu vzorce 6



a Y má shora uvedený význam.

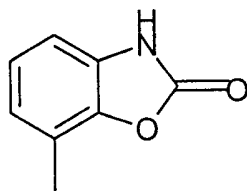
Vynález se zejména týká přípravy mesylátů sloučenin shora uvedeného obecného vzorce 1, v nichž X představuje zbytek vzorce 6 a Y představuje m-fenylovou, benzylovou nebo methylovou skupinu.

V souladu se způsobem podle vynálezu probíhá syntéza piperazinového kruhu společně s tvorbou mesylátu v jediném stupni, což je velká výhoda tohoto způsobu.

Příprava reaktivního esteru sloučeniny obecného vzorce 3 její reakcí s anhydridem methansulfonové kyseliny se s výhodou provádí v přítomnosti báze, jako triethylaminu. Tuto reakci lze provádět v organickém rozpouštědle při teplotě mezi 0 a 150 °C, s výhodou při teplotě varu pod zpětným chladičem. Vhodnými rozpouštědly jsou například monochlorbenzen a methylethylketon. Výchozí látky obecných vzorců 2 a 3 jsou buď známé nebo je lze připravit stejným způsobem jako strukturně příbuzné známé sloučeniny.

Mesyláty sloučenin obecného vzorce 1 jsou novými sloučeninami. Již známá je však řada těchto sloučenin ve formě volných bází, adičních solí s kyselinou chlorovodíkovou a fumarátů.

Vynález se zejména týká mesylátů sloučenin shora uvedeného obecného vzorce 1, v němž X představuje zbytek vzorce 6



(6)

a Y má shora uvedený význam.

Ještě výhodněji se vynález týká mesylátů sloučenin obecného vzorce 1, kde X je zbytek vzorce 6 a Y znamená m-fenylbenzylovou, benzylovou nebo methylovou skupinu.

Zvláště pak se vynález týká mesylátů sloučenin obecného vzorce 1, v němž X představuje zbytek vzorce 6 a Y znamená m-fenylbenzylovou skupinu.

Adiční soli sloučenin obecného vzorce 1 s kyselinou chlorovodíkovou, spolu se svými zajímavými farmakologickými vlastnostmi, jsou známé z mezinárodní přihlášky zveřejněné pod č. WO 97/36893. Nevýhodou těchto hydrochloridů je jejich špatná rozpustnost ve vodě. Při teplotě 25 °C se rozpustnost těchto látek po 2, 4, 8 resp. 24 hodinách pohybuje mezi 0,18 a 0,20 mg/ml.

Nyní bylo zjištěno, že mesylát takovéto sloučeniny je zhruba 8 - 10krát lépe rozpustný ve vodě, tj. jeho rozpustnost ve vodě při teplotě 25 °C je 1,7 mg/ml.

Vynález ilustruje následující příklad provedení, jímž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

#### Příklad provedení vynálezu

##### Příklad

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 1000 ml, opatřené teploměrem, zpětným chladičem a mechanickým míchadlem, se v dusíkové atmosféře předloží roztok 27,14 g (100 mmol) di(hydroxyethyl)-m-fenylbenzylaminu ve 150 ml methylethylketonu a za míchání při teplotě místnosti se v něm rozpustí 42,50 g (240 mmol) anhydridu methansulfonové kyseliny. Reakční směs se ochladí na 0 až 5 °C a za udržování teploty pod 10 °C se k ní během 30 až 45 minut přikape 44,77 g (440 mmol) triethylaminu v 50 ml methylethylketonu. Během 15 minut se při teplotě 0 až 5 °C přidá dalších 40 ml methylethylketonu a pak se za míchání a udržování teploty pod 10 °C přikape během 10 až 25 minut 23,08 g (240 mmol) methansulfonové kyseliny ve 30 ml methylethylketonu. Po přidání 30 ml methylethylketonu za míchání během 15 minut se chlazení přeruší a přidá se 15,01 g (100 mmol) sloučeniny vzorce 2, v níž X je skupina shora uvedeného vzorce 6. K výsledné směsi se přidá 130 ml methylethylketonu a směs se 1 hodinu zahřívá na 20 až 25 °C. Čirý roztok se zfiltruje do jiné baňky a promyje se 60 ml

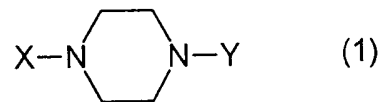
methylethylketonu. Směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem a oddestiluje se z ní cca 60 ml methylethylketonu. Ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě 8 až 24 hodiny a přidá se 140 ml methylethylketonu. Pak se oddestiluje 150 ml směsi vody a methylethylketonu, reakční směs se ochladí na 0 až 5 °C a při této teplotě se míchá ještě další 2 hodiny. Výsledný produkt, tj. žádaný mesylát, se odfiltruje, promyje se dvakrát 75 ml studeného methylethylketonu (0 až 5 °C) a vysuší se v dusíkové atmosféře při teplotě 50 °C za tlaku 100 mbar. Výtěžek produktu tajícího při 263 až 275 °C činí 33,3 g.

Analogickým způsobem byly připraveny mesyláty sloučenin obecného vzorce 1, ve kterém

- a) X znamená zbytek vzorce 6 a Y je benzylová skupina,
- b) X znamená zbytek vzorce 6 a Y je methylová skupina.

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

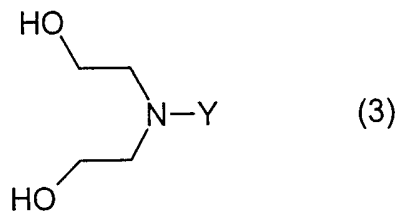
1. Způsob přípravy mesylátů piperazinových derivátů obecného vzorce 1



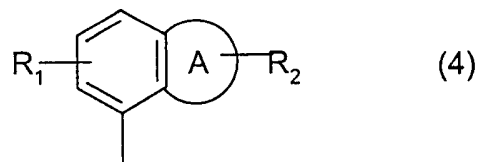
vyznačující se tím, že se amin obecného vzorce 2



nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce 3



a anhydridem methansulfonové kyseliny,  
příčemž ve shora uvedených obecných vzorcích  
X představuje zbytek obecného vzorce 4

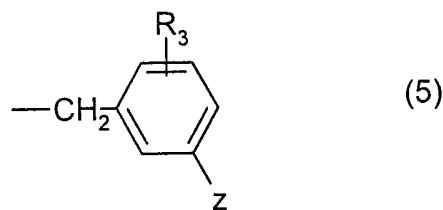


ve kterém

R<sub>1</sub> znamená atom vodíku nebo fluoru,

R<sub>2</sub> představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo oxoskupinu,

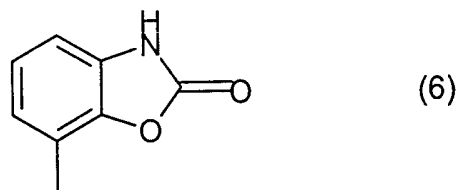
- A znamená heterocyklický zbytek s 5 až 7 členy kruhu, v němž jsou přítomny 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru,
- Y představuje methylovou skupinu, ethylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním nebo několika atomy fluoru, cykloalkylmethylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v kruhu popřípadě substituovanou jedním nebo několika atomy fluoru nebo zbytek obecného vzorce 5



kde

- Z je atom vodíku, fenylová skupina popřípadě substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a kyanoskupinu a
- R<sub>3</sub> znamená atom vodíku nebo jeden až tři substituenty vybrané ze skupiny zahrnující atomy halogenů, hydroxylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se připraví mesylát sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce 1, v němž X představuje skupinu vzorce 6



a Y má význam jako v nároku 1.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se připraví mesylát sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce 1, v němž Y znamená m-fenylbenzylovou, benzylovou nebo methylovou skupinu.

4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se připraví mesylát sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce 1, v němž X představuje zbytek shora uvedeného vzorce 6 a Y znamená m-fenylbenzylovou skupinu.

5. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se připraví mesylát sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce 1, v němž X představuje zbytek shora uvedeného vzorce 6 a Y znamená benzylovou skupinu.

6. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se připraví mesylát sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce 1, v němž X představuje zbytek shora uvedeného vzorce 6 a Y znamená methylovou skupinu.

7. Mesylát sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce 1, ve kterém obecné symboly mají význam jako v nároku 1.

8. Mesylát podle nároku 7 1, v němž obecné symboly mají význam jako v nároku 1.

9. Mesylát podle nároku 8, v němž obecné symboly mají význam jako v nároku 3.

10. Mesylát podle nároku 9, sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce 1, ve kterém X představuje zbytek shora uvedeného vzorce 6 a Y znamená m-fenylbenzylovou skupinu.

11. Mesylát podle nároku 9, sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce 1, ve kterém X představuje zbytek shora uvedeného vzorce 6 a Y znamená benzylovou skupinu.

12. Mesylát podle nároku 9, sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce 1, ve kterém X představuje zbytek shora uvedeného vzorce 6 a Y znamená methylovou skupinu.