

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **65455 B1**



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(51) Int.Cl.

C 07 D 295/08 (2006.01)

A 61 K 31/495 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 106760

(22) Заявено на 30.05.2002

(24) Начало на действие
на патента от: 29.11.2000

Приоритетни данни

(31) P 9904438 (32) 30.11.1999 (33) HU
P 9904439 30.11.1999 HU

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 4 на 30.04.2003

(45) Отпечатано на 29.08.2008

(46) Публикувано в бюлетин № 8
на 29.08.2008

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

EGIS GYOGYSZERGYAR RT., H-1106
BUDAPEST, KERESZTURI UT 30-38 (HU)

(72) Изобретател(и):

Jozsef Reiter
Peter Trinka
Budapest
Ferenc Bartha
Tiszavasvari

Gyula Simig
Kalman Nagy
Gyoergyi Donath Vereczkeyne
Budapest

Norbert Nemeth
Sopron

Gyoergy Clementis
Peter Toempe
Pal Vago

Budapest (HU)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Юлиян Иванов Върбанов, 1000 София,
ул. "Позитано" 3, ет. 2

(86) № и дата на РСТ заявка:

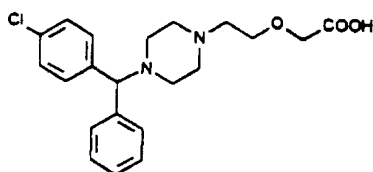
PCT/HU2000/000123, 29.11.2000

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO2001/040211, 07.06.2001

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА {2-[4-(алфа-ФЕНИЛ-р-ХЛОРОБЕНЗИЛ) ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]ЕТОКСИ}ОЦЕТНА КИСЕЛИНА И НОВИ МЕЖДИННИ СЪЕДИНЕНИЯ

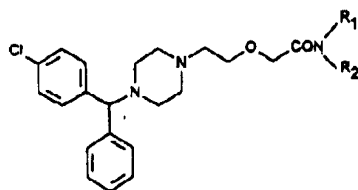
(57) Изобретението се отнася до нов метод за получаването на цетиризин с формула



както и до нови {2-[4-(а-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]етокси}ацетамиди с формула

BG 65455 B1

65455 B1



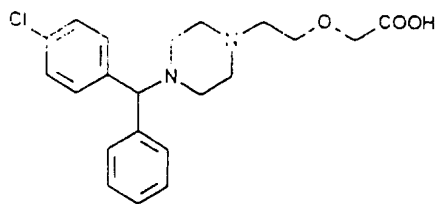
в която R₁ и R₂ представляват независимо C₁₋₄ алкилова група, по избор заместена с фенилова група, C₂₋₄ алкенилова група или циклохексилова група, или R₁ и R₂ образуват заедно със съседния азотен атом морфолинова група. По метода ацетамид с формула II се хидролизира, желателно в присъствието на фазов трансферен катализатор, за да се получи цетиризин.

5 претенции

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА {2-[4-(АЛФА-ФЕНИЛ-Р-ХЛОРОБЕНЗИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]ЕТОКСИ}ОЦЕТНА КИСЕЛИНА И НОВИ МЕЖДИННИ СЪЕДИНЕНИЯ

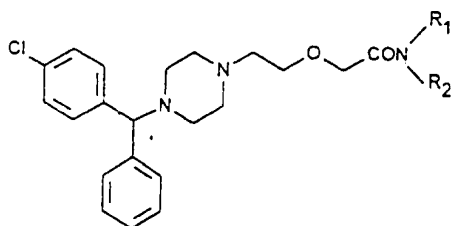
Област на техниката

Изобретението се отнася до нов метод за получаване на {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]етокси}оцетна киселина с формулата



{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)-пиперазин-1-ил]етокси}оцетна киселина е известна под международното непатентовано наименование цетиризин, която широко се използва като компонент в антиалергични фармацевтични състави.

Изобретението също се отнася до нови {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]етокси}ацетамиди с формула



където

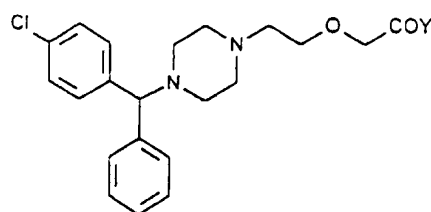
R_1 и R_2 представляват, независимо, C_{1-4} алкилова група по желание заместена с фенилова група, C_{2-4} алкенилова група или циклохексилова група, или

R_1 и R_2 образуват заедно със съседния азотен атом морфолинова група,

и техни присъединителни с киселина соли, които са полезни междинни съединения при синтезата на цетиризин.

Предшествящо състояние на техниката

Няколко метода са известни за получаването на цетиризин с формула I. Съгласно EP 58,146 (Chem. Abstr., 98, 34599 г), естер или амид с формула



5

където Y е поставен вместо група с формулата $-OR^1$ или amino група, където R^1 означава алкилова група, се хидролизира, за да се получи съединението с формула I.

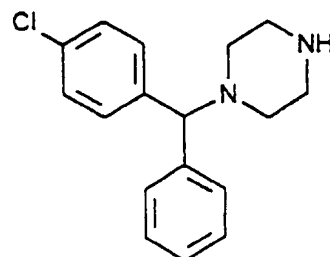
10

Като се започва от метилов естер с формула V, след хидролиза с калиев хидроксид, се получава калиева сол на цетиризин с добив 59 %. От калиевата сол се образува съответната киселина с добив 81 %, и желания дихидрохлорид на цетиризина се получава с добив 80 %. Така, общият добив на известния метод възлиза на 38.2 %. Твърде голям недостатък на известния метод се заключава във факта, че естерите с формула V, използвани като изходно съединение могат да бъдат получени само с трудности и недостатъчен добив. Така, 1-[(4-хлоро-фенил)фенилметил]пиперазин с формула

15

20

25

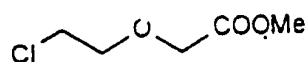


VI

30

взаимодейства с метил 2-хлороетоксиацетат с формула

35



VII

40

за да се получи съответния метилов естер с формула V след хроматография с добив 10.6 %.

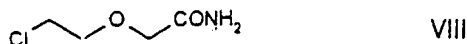
В европейската патентна заявка, цитирана по-горе е спомената възможността, че цетиризинът може да бъде получен също от ацетамид с формула V, където Y е поставен вместо amino група, чрез хидролиза. Обаче, нито са дадени някакъв пример, нито данни за добива от хидролизата на ацетамида с формула V. Съгласно по-късно съобщение (Synthesis, 1995, 766), ацетамидът с формула V се хидролизира в солна киселина при 50°C, за да се получи цетиризин с

45

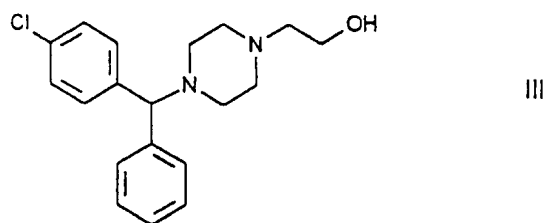
50

добив 71 %.

Даже три методи са известни за получаването на ацетамид с формула V. Например, 1-[(4-хлоро-фенил)фенилметил]-пиперазин с формула VI взаимодейства с 2-хлороетокси-ацетамид с формула



в присъствието на кисел свързващ агент, за да се получи ацетамидът с формула V с добив 47 %. Съгласно втори метод, {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]}етанол с формула



се превръща в натриева сол с натриев хидрид, и солта реагира с хлороацетамид с формула



където X представлява хлорен атом, R_1 и R_2 се поставят вместо водороден атом. Обаче, добивът от реакцията е само 11 %. Съгласно третия метод, ацетамидът с формула V може също да бъде получен от съответния метилов естер с формула V, където Y означава метокси група, чрез взаимодействие с амоняк при добив 54 %. Като се вземе под внимание ниския добив (27.8 %) на получаването на метиловия естер, общият добив 15 %. Следователно, по-късно известната синтеза на цетиризина е неикономична, също.

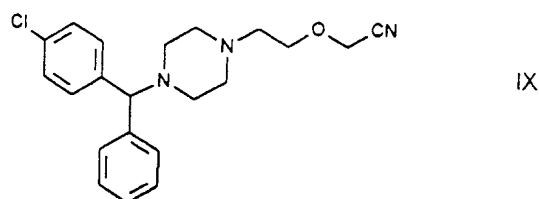
Методът от UK-P 2 225 320 (Chem. Abstr., 113, 1913959s) си поставя високата цел, отстраняване на недостатъците на гореизвестните методи чрез получаване на цетиризин от {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]}етанол с формула III, който се превръща в калиева сол с калиев терциерен бутилат. Калиевата сол реагира с натриев хлороацетат, за да се

получи цетиризин дихидрохлорид с добив 48.8 %. В допълнение, се получават 5.1 % от втора генерация продукт. Също е описан подобрен метод за получаването на {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]}етанол с формула III, в съответствие с който 1-[(4-хлорофенил)фенил-метил]пиперазин с формула VI реагира с етилен хлорохидрин с добив 90.4 %, като общият добив на синтезата, отнесен към пиперазиновото производно с формула VI, е само 48.7 %.

По-късно известния метод има по-нататъшен недостатък. Реакцията на етаноловото производно с формула III с натриев хлороацетат може да бъде извършена с относително приемлив добив ако реагентите се добавят на няколко порции към разтвора на етанолното производно с формула III. Добавянето на реагентите е програмирано на базата на непрекъснато наблюдение на състава на реакционната смес. Тази технология е твърде неудобна, специално за индустриален мащаб.

По-късно известния метод се изследва, за да бъде подобрен по метода, описан в PL-P 163415 (Chem. Abstr., 123, 55923s), съгласно който реакцията се извършва в система, включваща две фази, в присъствието на неутрален органичен разтворител и воден разтвор на натриев хидроксид за да се получи цетиризин дихидрохлорид с добив 60 %. Въпреки че този метод е по-малко сложен от известния от UK-P 2 225 320, общият добив възлиза само на 54 %, като се изчислява за етанолното производно с формула III, което може да бъде получено по най-благоприятния начин.

По-нататъшен метод за получаването на цетиризин е известен от UK-P 2 225 321 (Chem. Abstr., 113, 191396t), в съответствие с който 1-[(4-хлоро-фенил)фенилметил]-пиперазин с формула VI реагира с хлороетоксиацетонитрил, за да се получи нитрилово производно с формула



което се хидролизира в кисела или алкална среда до цетиризин. По този начин, се получава цетиризин дихидрохлорид от нитрилово

производно с формула IX с общ добив 60.5 % В случай на кисела хидролиза, и общ добив 65.6 % в случай на алкална хидролиза.

Обаче, реакцията на 1-[(4-хлорофенил)-фенилметил]-пиперазин с формула VI с 5 хлороетоксиацетонитрил произвежда нитрилово производно с добив 86.4 % и чрез това редуция на общия добив на синтезата съответно до 52.2 % и 56.6 %.

Също трябва да се вземе под внимание че 10 съгласно литературата [E. J. Salmi, R. Leimu and H. Kallio, Suomen Kemistilehti 17B, 17-19 (1944)], хлороетокси-ацетонитрил може да бъде получен от етилен хлорохидрин в два етапа като се използва много отровния меден(I) цианид с общ 15 добив 58 %.

Накрая, поставена е целта за прост метод за получаване чрез известния метод от публикуваната европейска патентна заявка 801,064, съгласно който цетиризин се получава от 1-[(4-хлорофенил)фенилметил]-пиперазин с формула VI с 2-хлороетоксиоцетна киселина в неутрален 20 разтворител в присъствието на кисел свързващ агент. Публикацията има само един пример, който не съдържа нито добив, нито данни за качеството на продукта. По-нататък, голям недостатък на този метод се изразява в недостъпността на 2-хлороетоксиоцетната киселина за индустриален мащаб.

Целта на изобретението е да осигури 30 икономичен метод за получаването на цетиризин, който да задоволява най-строгите изисквания за качеството.

Техническа същност на изобретението

Беше открито, че горната цел се постига, ако в метода за получаването на {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]етокси}-оцетна киселина с формула I или нейна присъединителна сол с фармацевтично подходяща 40 киселина или метална сол, се хидролизира съответния ацетамид в алкална или кисела среда, и, ако е желателно, превръщане на образувания продукт в присъединителна сол с киселина или метална сол и/или отделяне на базата от присъединителната с киселина сол или метална сол, като съединение с формула II или негова присъединителна с киселина сол се използва като ацетамид, и, ако е желателно, хидролизата се 50

извършва в присъствието на фазов трансферен катализатор.

Изобретението включва {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)-пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамиди с формула II, които са нови съединения.

Описание на предпочитани случаи

В метода от изобретението, изходното съединение е ацетамид с формула II или негова присъединителна с киселина сол, образувана с неорганична или органична киселина, и изходното съединение се подлага на алкална или кисела хидролиза по известен начин *per se*, ако е желателно, в присъствието на фазов трансферен катализатор.

Ако е желателно, образуваният продукт се превръща в присъединителна сол с фармацевтично подходяща киселина или метална сол и/или базата се отделя от киселинната присъединителна сол или метална сол по известен начин *per se*.

Хидролизата на {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамиди с формула II става изненадващо бързо и напълно, без образуването на странични продукти, за 1-8 h в зависимост от вида на R₁ и R₂. От реакционната смес, цетиризина или неговия дихидрохлорид може да бъде просто отделен в много чиста форма, която задоволява максимално строгите HPLC изисквания за качеството на European Pharmacopoeia, 3, (1997) at 1084.

За експерта е изненадващо, че хидролизата на {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамидите с формула II протича толкова бързо, тъй като е известно от литературата, че диалкиловите ацетамиди са стабилни съединения, хидролизата на които става бавно и са необходими строги реакционни условия. Например, N,N,N',N'-тетраетил-5,5-диметил-3,7-диоксанон диамид се хидролизира в 3N воден разтвор на натриев хидроксид при кипене в продължение на 5 дни, за да се получи съответната дикарбоксилна киселина с добив 91.5 % [J. Chem. Soc. Perkin Trans. I., 1981, 741-745, Chem. Abstr., 95, 42286q (1981)]. Обаче, след кипене в продължение на 5 дни, само 39.8 % от съответното N,N,N',N'-тетраметилово производно се превръщат в съответната дикарбоксилна киселина, която се

отделя като метилов естер. Освен това, когато, например, трео-10,11-дихидрокси-N,N-диметилнонадеканамид се кипи в етанол с 2М воден разтвор на натриев хидроксид в продължение на 1 h, не се претърпява разлагане, за да се образува съответната карбоксилна киселина [J. Chem. Soc., 1961, 351-356, Chem. Abstr., 55, 12276g (1961)]. Това е причината за практиката, поради която карбоксилните амиди се хидролизират до карбоксилна киселина с концентрирана алкална или по-скоро в концентрирана кисела среда в присъствието на нитрили [Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Vol. 8, 432; A. R. Katritzky et al., Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Vol. 5, 34-36 (1995)].

За предпочитане, N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)-пиперазин-1-ил]-етокси}-ацетамид се използва като ацетамидът от формулата II.

Съгласно предпочитан метод от изобретението, хидролизата на {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]-етокси}-ацетамидите с формула II се извършва във воден разтвор на хидроксид на алкален метал, за предпочитане натриев или калиев хидроксид, при което концентрацията на алкалното вещество в разтвора възлиза на 2-25 % мас., за предпочитане 6-16 % мас., подходящо е около 12 % мас., обикновено при 40-110°C, за предпочитане при 70-110°C, подходящо е при точката на кипене на разтвора. След алкалната хидролиза, продуктът се отделя както следва: реакционната смес се разрежда с вода, подкиселява се със солна киселина до рН стойност 3.8-4.0, цетиризиновата база се разтваря в органичен разтворител, неподдаващ се на смесване с вода, за предпочитане дихлорометан, органичният разтвор се изпарява до сухо при понижено налягане, и оставащия вискозообразен остатък се разтваря в 5-36 %, за предпочитане 10-20 %, подходящо е при около 16 % солна киселина. След това, към разтвора се добавя водосмесваем органичен разтворител, за предпочитане ацетон, метил етил кетон или тетра-хидрофуран, за да кристализира дихидрохлоридът, или солнокиселия разтвор се концентрира при понижено налягане до водно съдържание 20-25 % мас., и горният водосмесваем органичен разтворител се добавя към концентрирания

разтвор, и вискозообразния цетиризинов дихидрохлорид рекристализира.

По-нататъшна възможност е, че след хидролизата и нагласяване рН стойността до 3.8-4.0 разтворът на цетиризиновата база в дихлорометан се екстрахира с за предпочитане 5-30 % солна киселина, водният разтвор се концентрира при понижено налягане, за да се редуцира водното съдържание до 20-25 % мас. и след това следва процедурата, описана по-горе, за да се получи цетиризинов дихидрохлорид.

Вискозообразният остатък, получен след изпаряването на разтвора на цетиризиновата база в дихлорометан може да бъде разтворен във водосмесваем органичен разтворител, за предпочитане ацетон, метил етил кетон или тетра-хидрофуран, и след това така получения разтвор на цетиризиновата база в органичния разтворител се обработва със солна киселина. Киселият разтвор се обработва чрез която и да е от процедурите, описани по-горе, за да се получи цетиризинов дихидрохлорид.

Съгласно по-нататъшен предпочитан метод от изобретението, хидролизата на оцетния амид с формула II се извършва с воден разтвор на неорганична киселина, за предпочитане солна киселина или сярна киселина при 40-110°C, за предпочитане 70-110°C, подходящо е при точката на кипене на разтвора. Изобщо, прилагат се 2-25 % мас., за предпочитане 10-20 % мас., подходящо е около 15 % мас. от неорганичната киселина. За да се отдели продуктът, полученият кисел хидролизат се разрежда с вода, рН се нагласява до стойност 3.8-4.0 чрез добавянето на воден разтвор на натриев хидроксид, и след това следва процедурата, описана във връзка с алкалната хидролиза.

Както алкалната, така и киселата хидролиза могат да бъдат извършени в присъствието на фазов трансферен катализатор, и, ако е желателно съразтворител. Като фазов трансферен катализатор може да бъде използван тетраалкил-амониев халид, за предпочитане тетрабутиламониев хлорид, триетилбензиламониев хлорид или триоктилметиламониев хлорид (Aliquat 336) или крон етер, за предпочитане може да бъде използван 15-крон-5 или 18-крон-6. Съразтворителят може да бъде органичен разтворител, смесваем с вода, такъв като етанол, бутанол, етилен гликол или диоксан.

Ако в метода от изобретението, присъединителната с киселина сол на ацетамида с формула II, получена с органична киселина, се използва като изходно съединение, тази органична киселина кристализира от реакционната смес след утаяването на продукта с киселина. В този случай утаената органична киселина може да бъде отделена чрез филтруване преди екстракцията на продукта с дихлорометан, за да се постигне по-лесно отделяне на фазите. Обаче, реакционната смес, също, може да бъде обработена без отделянето на органичната киселина.

Така методът от изобретението е икономичен, може да бъде лесно осъществен и осигурява цетиризин или негова присъединителна с киселина сол в много чиста форма.

Вторият аспект от изобретението се отнася до нови междинни съединения с формула II, където R_1 и R_2 са както е определено по-горе, и техните присъединителни с киселина соли, образувани с неорганични и органични киселини. Изобретението включва изомерите на {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамиди с формула II и техни смеси.

Във формула II, в дефиницията за R_1 и R_2 , C_{1-4} алкиловата група по желание заместена с фенилова група може да има права или разклонена верига, такава като метил, етил, изопропил, терциерен-бутил или бензилова група и други. C_{2-4} алкениловата група е, например, алилова или металилова група.

Предпочитано съединение с формула II е (RS)-N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]етокси}ацетамид.

{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамидът с формула II се получава чрез взаимодействие на сол на алкален метал на {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]}етанол с формула III, с 2-халоацетамид с формула IV, където R_1 и R_2 са определени във връзка с формула II, X се поставя вместо халогенен атом, за предпочитане хлорен атом, в органичен апротонен разтворител, и, ако е желателно, конверсия на получената база с формула II в кисела присъединителна сол с неорганична или органична киселина или отделяне на базата от нейната кисела присъединителна сол.

Реакцията се осъществява при реакционна температура, която не е по-висока от 120°C, за предпочитане при 60-90°C.

Сол на алкален метал на {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)-пиперазин-1-ил]}етанол с формула III се получава в неутрален апротонен разтворител, като се използва хидрид, амид или алкохолат на алкален метал, за предпочитане натриев хидрид, натриев амид или натриев метилат. Неутралният апротонен разтворител е органичен апротонен разтворител, неутрален от гледна точка на реакцията, за предпочитане бензен, толуен, ксилен или N,N-диметилформамид.

Новите {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамиди с формула II се отделят от реакционната смес по известен начин per se. Съгласно предпочитан метод, съединението с формула II се подлага на разделяне между вода и водонесмесваем органичен разтворител, фазите се разделят, и органичната фаза, съдържаща съединението с формула II се изпарява.

Съгласно специално предпочитан метод за разделяне, по време на горното разделяне на съединението с формула II между вода и водонесмесваем органичен разтворител, онечистващите средства се отделят от органичния разтвор чрез нагласяване на pH до стойност 6.2 - 6.7, за предпочитане около 6.4 с воден разтвор на неорганична или органична киселина, за предпочитане солна киселина, извършва се екстракция и разделяне на фазите. След това по-нататък към органичния разтвор се добавя порция вода, pH се нагласява до около 4 чрез добавянето на воден разтвор на киселина, така се превръща продукта в неговата кисела присъединителна сол, която се разтваря във водната фаза. След разделянето на фазите, базата се отделя с алкално вещество, за предпочитане воден разтвор на натриев хидроксид и се екстрахира отново с водонесмесваем органичен разтворител, за предпочитане дихлорометан. След изпаряването на разтвора, остатъкът се разтваря в нисш алканол, за предпочитане изопропанол, и полученият разтвор се обработва с алканол, съдържащ хлороводород, за предпочитане изопропанол, съдържащ хлороводород, за да се получи дихидрохлорида, който се утаява в кристална форма чрез добавянето на разтворител,

който не разтваря продукта, за предпочитане ди(нисш алкил)кетон, подходящ е ацетон.

Съгласно друг предпочитан метод за разделяне на дихидрохлорида на ацетамида с формула II, след изпаряването на разтвора на базата в органичен разтворител, остатъкът се разтваря в студена солна киселина, водата се отдестилира при понижено налягане, и към остатъка, се добавя ди(нисш алкил)кетон, за предпочитане ацетон, за да кристализира дихидрохлорида.

Така, ацетамидът с формула II се получава в много чиста форма, която е подходяща за получаването на чист цетиризин.

{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]}етанол с формула III, използван като изходно съединение за получаването на ацетамида с формула II е известен в литературата от дълго време [H. Morren et al., Belg. Chem. Industrie, XIX, 1176-1185 (1954), Chem. Abstr., 53, 2240e (1959)]. За получаването на много чист цетиризин специално се предпочита да се използва {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]}етанол дихидрохлорид монохидрат [т.т.: 196-205°C (при разлагане), водно съдържание (съгласно Karl Fischer): 4.6%].

2-халоацетамидите с формула IV също са известни от литературата [W. E. Weaver and W. M. Whaley, J. Amer. Chem. Soc., 69, 516 (1947); J. Kasprzyk et al., J. Heterocycl. Chem., 30, 119 (1993)] и могат лесно да бъдат получени съответно по метода, описан в горните публикации.

По-нататък изобретението се разяснява със следните примери.

Получаване на {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}ацетамиди с формула II

Пример 1

(RS)-N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид дихидрохлорид

Към разтвор на 99.3 g (0.3 mol) (RS)-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]}етанол в 500 ml толуен, се добавят 25.8 g (0.33 mol) 50 % суспензия на натриев амид в толуен при 25°C под азотен поток. Реакционната смес се поставя в маслена баня, за да се загрее до 105°C и реагира 3 h. По време на реакцията, вътрешната температура на реакционната смес

остава 80-85°C. След това реакционната смес се охлажда до 40°C, към нея се добавят 40.1 g (0.33 mol) N,N-диметил-2-хлоро-ацетамид, капка по капка, и се разбърква при 50°C през следващите 2 h. Към реакционната смес се добавят 120 g натрошен лед, и рН се довежда до 6.4 чрез добавянето на 8 ml концентрирана солна киселина. Фазите се разделят, към толуеновата фаза се добавят 150 ml вода, и рН на сместа се довежда до 4 чрез добавянето на около 21 ml концентрирана солна киселина. Водната фаза се отделя, към нея се добавят 300 ml дихлорометан, и рН се нагласява на стойност между 7-8 чрез добавянето на около 28 ml (0.28 mol) 40 % воден разтвор на натриев хидроксид. Органичната фаза се отделя, екстрахира се с 40 ml наситен воден разтвор на натриев хлорид, суши се над безводен магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява при понижено налягане. Вискозообразният остатък (124 g, 99 %) се разтваря в 50 ml изопропанол, и към получения разтвор се добавят 90 ml изопропанол, съдържащ 25 % мас. хлороводород, капка по капка, при стайна температура при разбъркване. Към реакционната смес, се добавят 1000 ml ацетон при енергично разбъркване, и сместа се разбърква през следващия час. Утаените кристали се филтруват, промиват се 3 пъти като се използват 50 ml ацетон всеки път, след това със 100 ml диизопропилов етер.

Така се получават 120 g (81.8 %) (RS)-N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид дихидрохлорид, т.т.: 182-190°C.

Спектрални данни за базата:

ir (KBr): ню C = O 1658 cm⁻¹.

pmr (CDCl₃): делта ppm 2.41 (bs, 4H, пиперазин 3,5-NCH₂), 2.53 (t, J = 5.8 Hz, 4H, пиперазин 2,6-NCH₂), 2.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H, етокси NCH₂), 2.92 и 2.98 (двойно s, 2 x 3H, NCH₃), 3.63 (t, J = 7.0 Hz, 2H, етокси OCH₂), 4.14 (s, 2H, COCH₂), 4.20 (s, 1H, CH), 7.15-7.37 (m, 9H, ArH).

Пример 2

(RS)-N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид дихидрохлорид

Процедурата, описана в пример 1 е следната с разликата, че вискозообразният остатък на базата се разтваря в 100 ml 20 % солна киселина, полученият разтвор се концентрира при

10-20°C при понижено налягане, докато водното съдържание се редуцира до около 5 %, остатъкът се разтваря в 100 ml изопропанол, към получения разтвор се добавят 1000 ml ацетон, и отново се следва процедурата от пример 1. Така се 5 получават 110 g = 76.4 % от съединението от заглавието, т.т.: 184-189°C.

Пример 3

(RS)-N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид 10 дихидрохлорид

Процедурата, описана в пример 1 е следната с разликата, че вискозообразният остатък се разтваря в 30 ml метанол, и към получения разтвор се добавят 80 ml метанол, 15 съдържащ 27 % хлороводород, след това дихидрохлоридът се отделя, както е описано в пример 1. Така се получават 108.9 g (75.6 %) от съединението от заглавието, т.т.: 185-190°C.

Пример 4

(RS)-N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид 20 дихидрохлорид

126.8 g (0.3 mol) (RS)-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)-пиперазин-1-ил]}етанол 25 дихидрохлорид монохидрат се разтварят в 300 ml вода, и към получения разтвор се добавят 100 g натрошен лед. Към получения разтвор се добавят 200 ml толуен, и рН се довежда до 8 чрез добавянето на около 60 ml 40 % мас. воден 30 разтвор на натриев хидроксид. Фазите се разделят, водната фаза се екстрахира с 50 ml толуен. Събраните толуенови разтвори се промиват с 50 ml наситен воден разтвор на натриев хлорид, сушат се над безводен магнезиев сулфат, 35 филтруват се, след това се следва процедурата, описана в пример 1.

Така се получават 129.2 g (88.1 %) от съединението от заглавието, т.т.: 185-190°C. Чистота: над 99.6 %, както е определено чрез 40 HPLC.

Пример 5

(RS)-N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид 45 фумарат

Процедурата от пример 1 се следва с разликата, че реакцията се извършва в мащаб 0.025 mol, вискозообразната база (10.3 g, 98 %) се разтваря в 10 ml изопропанол, Към получения разтвор се добавят 2.9 g (0.024 mol) фумарова 50

киселина, и сместа се загрява докато се разтвори. Към затопления разтвор се добавят 40 ml етил ацетат и продуктът се оставя да кристализира. След охлаждане, кристалите се филтруват и промиват с етил ацетат. Така се получават 11.2 g (84.0 %) от съединението от заглавието, т.т.: 138-141°C.

Пример 6

(RS)-N,N-диетил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид

Процедурата, описана в пример 1 се следва с разликата, че реакцията се извършва в мащаб 0.025 mol, и вместо N,N-диметил-2-хлороацетамид, се използват 4.11 g (0.0275 mol) N,N-диетил-2-хлороацетамид. В обработваната реакционна смес, вискозообразната база (9.98 g, 89.9 %) не се превръща в дихидрохлорид, но се пречиства чрез хроматография в силикагелна колона, която се елуира с хлороформ, съдържащ 1-10 % метанол чрез непрекъснато увеличаване на полярността на сместа.

Така се получават 9.16 g (82.5 %) съединение от заглавието като бледожълт вискозообразен продукт. $R_f = 0.45$ (Kieselgel Merck plate, хлороформ : метанол = 9:1).

ir (KBr): ню C = O 1646 cm^{-1} .

pmr (CDCl_3): делта ppm 1.10 и 1.15 (двойно 1, J = 7.0 Hz, 2 x 3H, CH_3), 2.42 (bs, 4H, пиперазин 3,5- NCH_2), 2.54 (bs, 4H, пиперазин 2,6- NCH_2), 3.30 и 3.33 (двойно m, 2 x 2H, етил NCH_2), 3.65 (t, J = 5.9 Hz, 2H, етокс OCH_2), 4.14 (s, 2H, COCH_2), 4.20 (s, 1H, CH), 7.17-7.37 (m, 9H, ArH).

Пример 7

(RS)-N,N-диалил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид

Процедурата от пример 3 се следва с разликата, че вместо N,N-диетил-2-хлороацетамид, се използват 4.77 g (0.0275 mol) N,N-диалил-2-хлороацетамид. Получената вискозообразна база (10.5 g, 89 %) накрая на обработването на реакционната смес се пречиства чрез хроматография в силикагелна колона като се използва смес от хлороформ и 2 % метанол като елуент. Така се получават 9.45 g (80.1 %) съединение от заглавието като бледожълт вискозообразен продукт. $R_f = 0.5$ (Kieselgel Merck plate, хлороформ : метанол = 9:1).

ir (KBr): ню C = O 1657 cm^{-1} .

pmr (CDCl₃): делта 2.42 (bs, 4H, пиперазин 3,5-NCH₂), 2.53 (bs, 4H, пиперазин 2,6-NCH₂), 2.62 (t, J = 5.8 Hz, 2H, етоксид NCH₂), 3.65 (t, J = 5.8 Hz, 2H, етоксид OCH₂), 3.86 (t, J = 5.8 Hz, 2H, NCH₂), 3.96 (t, J = 5.8 Hz, 2H, NCH₂), 4.15 (s, 2H, COCH₂), 4.20 (s, 1H, CH), 5.16 (m, 4H, CCH₂), 5.72 (m, 2H, CH), 7.17-7.38 (m, 9H, ArH).

Пример 8

(RS)-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетил морфолид

Процедурата, описана в пример 1 се следва с разликата, че реакцията се осъществява в мащаб 0.05 mol, и вместо N,N-диметил-2-хлороацетамид, се използват 8.9 g (0.05 mol) хлороацетил морфолид. Получената вискозообразна база (10.4 g, 45.4 %) накрая на обработването на реакционната смес се пречиства чрез хроматография в силикагелна колона като се използва смес от етил ацетат и 10 % метанол като елуент.

Така се получават 8.3 g (36.2 %) съединение от заглавието като маслообразен продукт. R_f = 0.35 (Kieselgel Merck plate, хлороформ : метанол = 9 : 1).

ir (KBr): ню C = O 1655 cm⁻¹.

pmr (CDCl₃): делта 2.41 (bs, 4H, пиперазин 3,5-NCH₂), 2.53 (bs, 4H, пиперазин 2,6-NCH₂), 2.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H, етоксид NCH₂), 3.50 (m, 4H, морфолино NCH₂), 3.57 (m, 4H, морфолино OCH₂), 3.62 (t, J = 5.6 Hz, 2H, етоксид OCH₂), 4.13 (s, 2H, COCH₂), 4.20 (s, 1H, CH), 7.16-7.36 (m, 9H, ArH).

ms (CI): (M + 1)⁺ = 458.

Пример 9

(RS)-N,N-дициклохексил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид

Процедурата, описана в пример 1 се следва с разликата, че реакцията се осъществява в мащаб 0.02 mol, и вместо N,N-диметил-2-хлороацетамид, се използват 5.2 g (0.02 mol) N,N-дициклохексил-2-хлороацетамид. Така се получават 9.8 g (88.9 %) от съединението от заглавието като вискозообразен продукт. Чистота: 99 % както е определено чрез HPLC.

ir (KBr): ню C = O 1656 cm⁻¹.

pmr (CDCl₃): делта 1.23 (m, 4H, циклохексил 4-CH₂), 1.46-1.78 (m, 16H, циклохексил 2,3, 5,6-CH₂), 2.45 (bs, 4H,

пиперазин 3,5-NCH₂), 2.59 (bs, 4H, пиперазин 2,6-NCH₂), 2.67 (m, 2H, етоксид NCH₂), 3.48 (m, 2H, циклохексил CH), 3.67 (m, 2H, етоксид OCH₂), 4.08 (s, 2H, COCH₂), 4.21 (s, 1H, CH), 7.17-7.36 (m, 9H, ArH).

Пример 10

(RS)-N,N-дициклохексил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид дималеинат

1.1 g от вискозообразната база, получена както е описано в пример 9 се разтварят в 3 ml изопропанол, към получения разтвор се добавя при стайна температура разтвор на 0.23 g малеинова киселина в 2 ml изопропанол, и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 14 h. Утаените кристали се филтруват, и промиват с малко изопропанол.

Така се получават 0.81 g (60.8 %) от продукта от заглавието, т.т.: 149-152°C. Чистота: 99.6 % както е определена чрез HPLC.

Пример 11

(RS)-N,N-добензил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид

Процедурата, описана в пример 1 се следва с изключение на това, че реакцията се осъществява в мащаб 0.05 mol, и вместо N,N-диметил-2-хлороацетамид, се използват 13.7 g (0.05 mol) N,N-добензил-2-хлороацетамид. Получената вискозообразна база (25.1 g, 88.5 %) накрая на обработването на реакционната смес се пречиства чрез хроматография в силикагелна колона, която се елуира със смеси от етил ацетат и n-хексан чрез непрекъснато увеличаване на полярността на сместа. Така се получават 17.0 g (57 %) съединение от заглавието като вискозообразен продукт. R_f = 0.7 (Kieselgel Merck plate, етил ацетат : метанол = 1:1).

ir (KBr): ню C = O 1654 cm⁻¹.

pmr (CDCl₃): делта 2.35 (bs, 4H, пиперазин 3,5-NCH₂), 2.49 (bs, 4H, пиперазин 2,6-NCH₂), 2.59 (t, J = 5.5 Hz, 2H, етоксид NCH₂), 3.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H, етоксид OCH₂), 4.16 (s, 1H, CH), 4.25 (s, 2H, COCH₂), 4.43 (s, 2H, PhCH₂), 4.55 (s, 2H, PhCH₂), 7.16-7.37 (m, 9H, ArH).

Пример 12

(RS)-N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид дихидрохлорид

Към разтвор на 99.3 g (0.3 mol) (RS)-{2-

[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етанол в 500 ml толуен, се добавят 17.8 g (0.33 mol) натриев метилат при 25°C при енергично разбъркване и азотен поток. Реакционната смес се загрява до кипене и 200 ml от разтворителя се отдестилират, след това се добавят 500 ml абсолютен толуен при същата скорост, както дестилационните процедури, така, се поддържа обемът на реакционната смес между 250-350 ml. Накрая на добавянето на толуена, метанол не може да бъде открит в дестилата. Нагряването на реакционната смес се спира, добавят се 200 ml абсолютен толуен, температурата на сместа се нагласява на 40°C и се добавят 40.1 g (0.33 mol) N,N-диметил-2-хлоро-ацетамид, капка по капка, и реакционната смес се разбърква при 50°C през следващите 2 h. Реакционната смес се обработва както е описано в пример 1.

Така се получават 120 g (81.8 %) (RS)-N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид дихидрохлорид, чистотата на който е еднаква с тази на продукта от пример 1.

Получаване на {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)-пиперазин-1-ил]етокси}оцетна киселина с формула I

Пример 13

(RS)-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)-пиперазин-1-ил]етокси}-оцетна киселина дихидрохлорид

Към разтвор на 97.8 g (0.2 mol) (RS)-N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)-пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид дихидрохлорид в 340 ml вода, се добавя разтвор на 80 g (2.0 mol) натриев хидроксид в 200 ml вода при разбъркване, и суспензията се нагрява до кипене за 2.5 h, докато азотен поток барботира през нея. Реакционната смес се оставя да се охлади до 40°C, разрежда се с 500 ml вода, прави се кисела до pH 3.8 чрез добавянето на 120 ml концентрирана солна киселина, и се екстрахира с 400 ml дихлорометан, след това с 200 ml дихлорометан. Събраните органични фази се изпаряват при понижено налягане, остатъкът се разтваря в 50 ml вода, подкиселява се чрез добавянето на 24 ml концентрирана солна киселина, и се изпарява до сухо при понижено налягане. Гъстият маслообразен остатък се разтваря в 50 ml ацетон, към получения разтвор по-нататък се добавят 550

ml ацетон, и сместа се разбърква 1 h. Утаеният кристален продукт се филтрува, промива се с ацетон, след това с диетилов етер, и се суши при понижено налягане.

Така се получават 74.3 g (80.5 %) чисто съединение от заглавието, т.т.: 226-228°C. Чистотата на продукта съответства на изискванията за качество, дадени в Eur. Pharm., 3, 1997, 1084.

Пример 14

(RS)-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)-пиперазин-1-ил]етокси}-оцетна киселина дихидрохлорид

Процедурата, описана в пример 13 се следва с тази разлика, че вместо (RS)-N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид дихидрохлорид се използват 83.2 g (0.2 mol) (RS)-N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамидна база. Така се получават 75.0 g (81.3 %) съединение от заглавието, т.т.: 225-228°C. Чистотата на продукта съответства на изискванията за качество, дадени в Eur. Pharm., 3, 1997, 1084.

Пример 15

(RS)-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)-пиперазин-1-ил]етокси}-оцетна киселина дихидрохлорид

Процедурата, описана в пример 13 се следва с тази разлика, че вместо (RS)-N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)-пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид дихидрохлорид се използват 106.4 g (0.2 mol) (RS)-N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)-пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид фумарат, и след нагласяване pH на реакционната смес на 3.8, утаената фумарова киселина се филтрува, за да се улесни екстракцията с дихлорометан. Така се получават 71.8 g (77.8 %) съединение от заглавието, т.т.: 225-228°C. Чистотата на продукта съответства на изискванията за качество, дадени в Eur. Pharm., 3, 1997, 1084.

Пример 16

(RS)-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)-пиперазин-1-ил]етокси}-оцетна киселина дихидрохлорид

Процедурата, описана в пример 14 се следва с тази разлика, че вместо (RS)-N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)-

пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид се използват 104.4 g (0.2 mol) (RS)-N,N-диетил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид, 100 ml диоксан се използват като съразтворител, и по време на алкалната хидролиза, реакционната смес се нагрява до кипене за 4 h. Така се получават 69.1 g (74.9 %) съединение от заглавието, т.т.: 225-228°C. Чистотата на продукта съответства на изискванията за качество, дадени в Eur. Pharm., 3, 1997, 1084.

Пример 17

(RS)-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)-пиперазин-1-ил]етокси}-оцетна киселина дихидрохлорид

Процедурата, описана в пример 14 се следва с тази разлика, че вместо (RS)-N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)-пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид се използват 110.0 g (0.2 mol) (RS)-N,N-диалил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид, 100 ml диоксан се използват като съразтворител, и по време на алкалната хидролиза, реакционната смес се нагрява до кипене за 10 h. Така се получават 64.0 g (69.3 %) съединение от заглавието, т.т.: 225-228°C. Чистотата на продукта съответства на изискванията за качество, дадени в Eur. Pharm., 3, 1997, 1084.

Пример 18

(RS)-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)-пиперазин-1-ил]етокси}-оцетна киселина дихидрохлорид

Процедурата, описана в пример 14 се следва с тази разлика, че вместо (RS)-N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид се използват 107.7 g (0.2 mol) (RS)-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоро-бензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетил морфолид, и хидролиза се извършва за 5 h при кипене. Така се получават 72.4 g (78.4 %) съединение от заглавието, т.т.: 225-228°C. Чистотата на продукта съответства на изискванията за качество, дадени в Eur. Pharm., 3, 1997, 1084.

Пример 19

(RS)-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)-пиперазин-1-ил]етокси}-оцетна киселина дихидрохлорид

Процедурата, описана в пример 13 се

следва с тази разлика, че след хидролизата, реакционната смес се разрежда с 3500 ml вода, екстрахира се с 600 ml етил ацетат и 200 ml диизопропилов етер, остатъците от органичните разтворители се отделят от водния разтвор при понижено налягане, и процедурата от пример 13 продължава. Така се получават 68.1 g (73.8 %) съединение от заглавието, т.т.: 226-228°C. Чистотата на продукта съответства на изискванията за качество, дадени в Eur. Pharm., 3, 1997, 1084.

Пример 20

(RS)-{2-[4-(а-фенил-р-хлоробензил)-пиперазин-1-ил]етокси}-оцетна киселина дихидрохлорид

Процедурата, описана в пример 13 се следва с тази разлика, че след хидролизата, реакционната смес се разрежда с 3500 ml вода, охлажда се до 0°C, утаената кристална цетиризинова натриева сол се оставя да седиментира 1 h, филтрува се, след това се разтваря в 1000 ml вода, рН се довежда до стойност 3.8 чрез добавянето на солна киселина, след това процедурата от пример 13 продължава. Така се получават 65.7 g (71.2 %) съединение от заглавието. Чистотата на продукта съответства на изискванията за качество, дадени в Eur. Pharm., 3, 1997, 1084.

Пример 21

(RS)-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)-пиперазин-1-ил]етокси}-оцетна киселина дихидрохлорид

Процедурата, описана в пример 13 се следва с тази разлика, че хидролизата се извършва със 170 ml (2.0 mol) концентрирана солна киселина, и накрая на хидролизата, рН на реакционната смес се довежда до желаната стойност 3.8 с около 270 ml 40 % воден разтвор на натриев хидроксид. Така се получават 70.6 g (76.5 %) съединение от заглавието, т.т.: 225-228°C. Чистотата на продукта съответства на изискванията за качество, дадени в Eur. Pharm., 3, 1997, 1084.

Пример 22

(RS)-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)-пиперазин-1-ил]етокси}-оцетна киселина дихидрохлорид

Процедурата, описана в пример 13 се следва с тази разлика, че хидролизата се извършва със 170 ml (0.9 mol) 50 % сярна

киселина, и накрая на хидролизата, рН на реакционната смес се довежда до желаната стойност 3.8 с около 260 ml 40 % воден разтвор на натриев хидроксид. Така се получават 67.3 g (72.9 %) съединение от заглавието, т.т.: 225-228°C. Чистотата на продукта съответства на изискванията за качество, дадени в Eur. Pharm., 3, 1997, 1084.

Пример 23

(RS)-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)-пиперазин-1-ил]етокси}-оцетна киселина дихидрохлорид

Процедурата, описана в пример 13 се следва с тази разлика, че в допълнение към водния разтвор на натриевия хидроксид, към реакционната смес се добавят също 2 g Aliquat 336 (триоктилметил амониов хлорид). Така се получават 74.9 g (81.2 %) съединение от заглавието, т.т.: 226-228°C. Чистотата на продукта съответства на изискванията за качество, дадени в Eur. Pharm., 3, 1997, 1084.

Пример 24

(RS)-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)-пиперазин-1-ил]етокси}-оцетна киселина дихидрохлорид

Процедурата, описана в пример 13 се следва с тази разлика, че в допълнение към водния разтвор на натриевия хидроксид, към реакционната смес се добавя също 1 g 15-кроун-5 (1,4,7,10,13-пентаоксацикло-пентадекан). Така се получават 76.1 g (82.5 %) съединение от заглавието, т.т.: 226-228°C. Чистотата на продукта съответства на изискванията за качество, дадени в Eur. Pharm., 3, 1997, 1084.

Пример 25

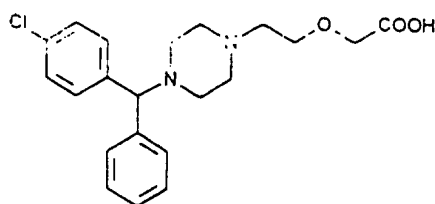
(RS)-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)-пиперазин-1-ил]етокси}-оцетна киселина дихидрохлорид

Процедурата, описана в пример 13 се следва с тази разлика, че хидролизата се извършва с 280 ml 40 % воден разтвор на калиев хидроксид. Така се получават 75.0 g (81.3 %) съединение от заглавието, т.т.: 226-228°C. Чистотата на продукта съответства на изискванията за качество, дадени в Eur. Pharm., 3, 1997, 1084.

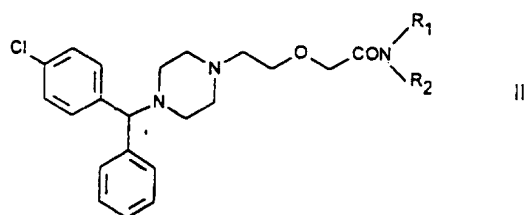
Патентни претенции

1. Метод за получаването на {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]етокси}-

оцетна киселина с формула



или нейна фармацевтично приемлива кисела присъединителна сол или метална сол чрез хидролиза на съответен ацетамид в алкална или кисела среда, и ако е желателно, превръщане на образувания продукт в кисела присъединителна сол или метална сол и/или отделяне на базата от киселата присъединителна сол или метална сол, характеризиращ се с това, че {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]етокси}ацетамид с формулата



където

R_1 и R_2 представляват, независимо, C_{1-4} алкилова група, по избор заместена с фенилова група, C_{2-4} алкенилова група или циклохексилова група, или

R_1 и R_2 образуват заедно със съседния азотен атом морфолинова група,

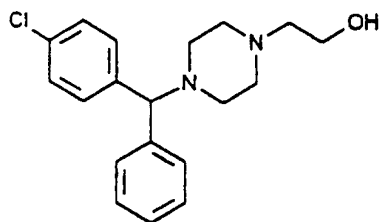
или негова кисела присъединителна сол се използва като ацетамид, и по избор, хидролизата се осъществява в присъствието на фазов трансферен катализатор.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид с формула II е (RS)-N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид.

3. {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид с формула II, където R_1 и R_2 са както са определени в претенция 1, или негова кисела присъединителна сол.

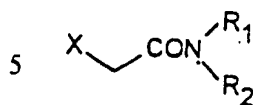
4. (RS)-N,N-диметил-{2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид или негова кисела присъединителна сол.

5. Метод за получаване на {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]етокси}-ацетамид с формула II, където R_1 и R_2 са както са определени в претенция 1, или негова кисела присъединителна сол, характеризиращ се с това, че сол на алкален метал на {2-[4-(алфа-фенил-р-хлоробензил)пиперазин-1-ил]}етанол с формула



III

взаимодействия с 2-халоацетамид с формула



IV

където R_1 и R_2 са както са определени по-горе, X е халогенен атом, за предпочитане хлорен атом, и по избор, получената база с формула II се превръща в кисела присъединителна сол с неорганична или органична киселина или базата се отделя от нейната кисела присъединителна сол.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: А. Колева

Редактор: Е. Синкова

Пор. № 65158

Тираж: 40 СР