

P0800765

21

KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY

A1

KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű *transz*-N-{4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin1-il]-etil}-ciklohexil}-karbamid vegyületek és azok sósavas sói és/vagy hidrátjai és/vagy szolvátjai előállítására.

2010 OKT. 04



P0800765

27525 A1

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

2008. 12. 18.

ELSŐBBSÉGI PÉLDÁNY

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

Új eljárás piperazin vegyületek és sósavas sóik előállítására

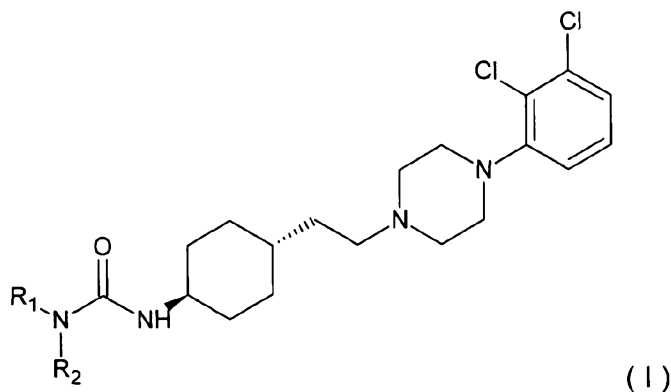
Bejelentő: Richter Gedeon Nyrt., Budapest

Feltalálók:	dr. Czibula László	25%
	Juhász Bálint	22%
	Ágainé Csongor Éva	20%
	Sebők Ferenc	13%
	dr. Galambos János	10%
	dr. Nógrádi Katalin	10%

Bejelentés napja: 2008. december 18.

A találmány tárgya

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű *transz*-N-{4-[2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin1-il]-etil]-ciklohexil}-karbamid vegyületek



ahol R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül:

- hidrogénatom vagy
- egyenes láncú vagy elágazó láncú, kívánt esetben aril-csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-csoport, vagy
- R₁ és R₂ a közbezárt nitrogénatommal együtt telített vagy telítetlen, kívánt esetben szubsztituált monociklusos vagy biciklusos heterociklusos gyűrűt alkothat, amely további heteroatomokat, mint amilyen az oxigénatom, nitrogénatom vagy kénatom, tartalmazhat, vagy
- 1-3 kettős kötést tartalmazó 2-7 szénatomos alkenil-csoport, vagy
- monociklusos, biciklusos vagy triciklusos aril-csoport, mely kívánt esetben egy vagy több 1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal, trifluor-(1-6 szénatomos)-alkoxi-csoporttal, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-csoporttal, 1-6 szénatomos alkanoil-csoporttal, aril-csoporttal, 1-6 szénatomos alkiltio-csoporttal, halogénatommal vagy ciano-csoporttal szubsztituáltak lehetnek, vagy
- kívánt esetben szubsztituált monociklusos, biciklusos vagy triciklusos cikloalkil-csoport

és azok sósavas sói és/vagy hidrátjai és/vagy szolvátjai előállítására.

A technika állásának ismertetése

Az (I) általános képletű vegyületek bázis formáját ismerteti a P0302451 számú magyar szabadalmi bejelentés. A dokumentum ezen vegyületek sóit általánosan ismerteti, az egyes sókra fizikai adatokat nem közöl.

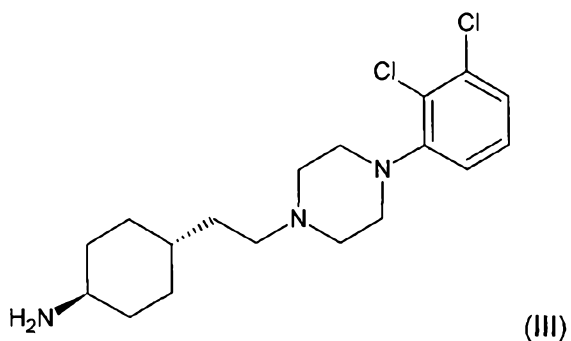
Az (I) általános képletű vegyületek bázis formájának előállítására a P0302451 bejelentés három módszert ismertet. Az (A) módszer szerint a megfelelő aminok reakciója (tio)karbamoiilkloriddal eredményezi többek között az általános képlettel jellemzett célvegyületcsaládot. Az (A) módszer példája szerint hatásfoka igen hosszú reakcióidővel mindössze 65 %. A leírt (B) módszer nagy hátránya, hogy így az általános képlettel jellemzett célvegyületcsaládból csak azok a vegyületek állíthatók elő, amelyekben az R_1 vagy R_2 csoport közül az egyik mindenképpen hidrogénatom. A (C) módszer szerint a megfelelő amint alakítják át foszgén származékkal izocianát vegyületté, amelyből egy másik amin-vegyület addíciójával nyerhetők a célvegyületek. A módszer hatásfoka szintén igen alacsony, mindössze 52%.

Mind az (A), mind a (C) módszer közös hátránya, hogy hosszú reakcióidővel (48 illetve 20 óra), alacsony hozammal (65% illetve 52%) és további tisztítási művelet (átkristályosítás) alkalmazásával eredményezik a megfelelő minőségű terméket.

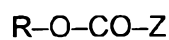
A találmány rövid leírása

Célul tűztük ki, hogy olyan eljárást dolgozzunk ki, amely magas kihozatal mellett a di-, mono- vagy a szubsztituálatlan (I) általános képletű karbamid vegyületek előállítására egyformán alkalmas legyen.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy ha a (III) képletű *transz*-4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciklohexil-amin vegyületet

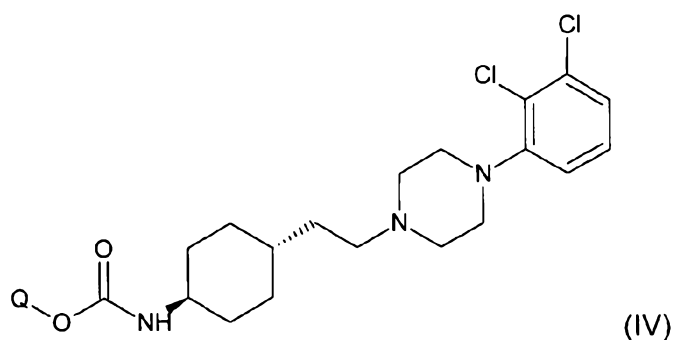


vagy annak sóját és/vagy hidrátját és/vagy szolvátját egy (VI) általános képletű szénsavszármazékkal

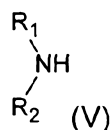


(VI)

ahol R jelentése 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy 1-2 szénatomos teljesen halogénezett alkilcsoport, Z jelentése –O–R vagy –X csoport, ahol R jelentése a fenti, X jelentése halogén, reagáltatjuk, akkor a (IV) általános képletű vegyületet



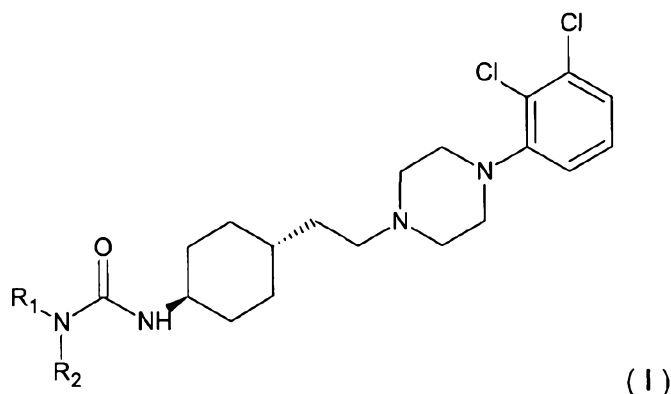
ahol Q jelentése 1-6 szénatomos alkil-csoport vagy teljesen klórozott 1-3 szénatomos alkil-csoport, nyerjük, amely a (V) általános képletű amin-vegyülettel



ahol R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül:

- hidrogénatom vagy
- egyenes láncú vagy elágazó láncú, kívánt esetben aril-csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-csoport, vagy
- R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt telített vagy telítetlen, kívánt esetben szubsztituált monociklusos vagy biciklusos heterociklusos gyűrűt alkothat, amely további heteroatomokat, mint amilyen az oxigénatom, nitrogénatom vagy kénatom, tartalmazhat, vagy
- 1-3 kettős kötést tartalmazó 2-7 szénatomos alkenil-csoport, vagy
- monociklusos, biciklusos vagy triciklusos aril-csoport, mely kívánt esetben egy vagy több 1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal, trifluor-(1-6 szénatomos)-alkoxi-csoporttal, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-csoporttal, 1-6 szénatomos alkanoil-csoporttal, aril-csoporttal, 1-6 szénatomos alkiltio-csoporttal, halogénatommal vagy ciano-csoporttal szubsztituáltak lehetnek, vagy
- kívánt esetben szubsztituált monociklusos, biciklusos vagy triciklusos cikloalkil-csoport,

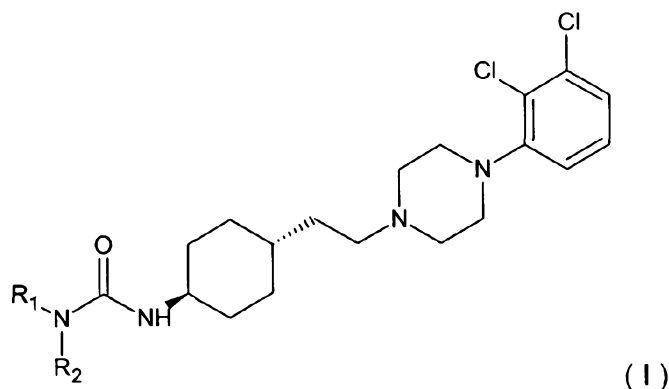
igen jó hatásfokkal (I) általános képletű vegyületté alakítható,



ahol R_1 és R_2 jelentése megegyezik a fentebb leírtakkal.

A találmány részletes leírása

Jelen találmány tárgya új eljárás (I) általános képletű vegyületek



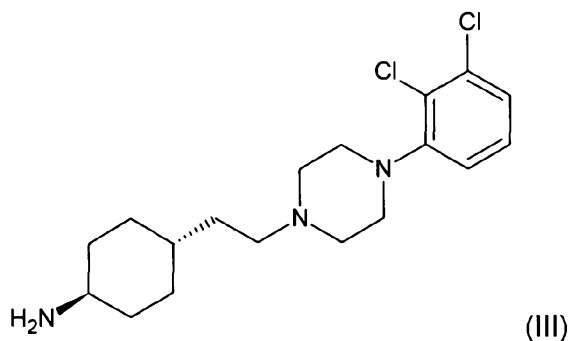
ahol R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül:

- hidrogénatom vagy
- egyenes láncú vagy elágazó láncú, kívánt esetben aril-csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-csoport, vagy
- R_1 és R_2 a közbezárt nitrogénatommal együtt telített vagy telítetlen, kívánt esetben szubsztituált monociklusos vagy biciklusos heterociklusos gyűrűt alkothat, amely további heteroatomokat, mint amilyen az oxigénatom, nitrogénatom vagy kénatom, tartalmazhat, vagy
- 1-3 kettős kötést tartalmazó 2-7 szénatomos alkenil-csoport, vagy
- monociklusos, biciklusos vagy triciklusos aril-csoport, mely kívánt esetben egy vagy több 1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal, trifluor-(1-6 szénatomos)-alkoxi-csoporttal, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-csoporttal, 1-6 szénatomos alkanoil-csoporttal, aril-csoporttal, 1-6 szénatomos alkiltio-csoporttal, halogénatommal vagy ciano-csoporttal szubsztituáltak lehetnek, vagy
- kívánt esetben szubsztituált monociklusos, biciklusos vagy triciklusos 3-14 szénatomos cikloalkil-csoport,

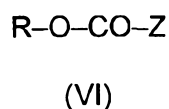
és azok sósavas sói és/vagy hidrátjai és/vagy szolvátjai előállítására.

R_1 és R_2 jelentésében az aril-csoport jelentése lehet például fenil-, tolil-, naftil-, fenantril-csoport.

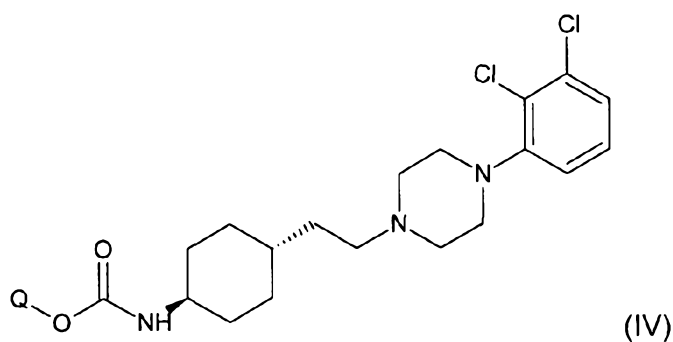
Az eljárás során a (III) képletű *transz*-4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciklohexil-amin vegyületet vagy annak sóját vagy hidrátját vagy szolvátját



indifferens oldószerben oldjuk vagy szuszpendáljuk bázis jelenlétében. Ezután egy egy (VI) általános képletű szénsavszármazékkal

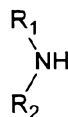


ahol R jelentése 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy 1-2 szénatomos teljesen halogénezett alkilcsoport, Z jelentése –O–R vagy –X csoport, ahol R jelentése a fenti, X jelentése halogén, reagáltatva nyerjük a (IV) általános képletű vegyületet



ahol Q jelentése 1-6 szénatomos alkil-csoport vagy teljesen klórozott 1-3 szénatomos alkil-csoport.

A kapott (IV) általános képletű vegyület az (V) általános képletű amin-vegyülettel



ahol R_1 és R_2 jelentése megegyezik a fentebb leírtakkal,
vagy annak indifferens oldószerben készített oldatával (I) általános képletű
vegyületté alakítható.

A találmány szerint eljárásnál oldószerként indifferens, vízzel nem elegyedő
oldószereket alkalmazhatunk, így például toluolt, diklórmétánt, klórbenzolt vagy xilolt.
A találmány egy előnyös foganatosítási módjánál oldószerként diklórmétánt
alkalmazunk.

A találmány szerint eljárásnál bázisként szerves bázisokat alkalmazhatunk,
előnyösen tercier aminokat, mint például trietilamin.

A találmány szerint eljárásnál a (VI) általános képletű szénsavszármazéknál R
jelentésében a teljesen halogénezett alkilcsoportra lehet példa a triklórmetil- vagy a
pentaklóretil-csoport. A találmány előnyös foganatosítási módjánál klórhangyasav-
észtert vagy bisz-triklórmetil-karbonátot alkalmazunk szénsavszármazékként.

Az eljárás megvalósítható úgy, hogy a (IV) általános képletű uretán vegyületet
izoláljuk, majd az (V) általános képletű aminnal reagáltatjuk. A (IV) általános képletű
uretán vegyületek kvantitativé képződnek, de rossz hatásfokú izolálhatóságuk miatt
az eljárás egy előnyös kiviteli módjánál nem izoláljuk, hanem az (V) általános képletű
aminnal továbbreagáltatjuk. Ekkor a (III) képletű vegyületnek a (IV) általános képletű
uretán vegyületen keresztül (I) általános képletű vegyületté történő alakításának
hatásfoka 90 % feletti.

A találmány szerinti eljárás előnyei az irodalomból ismert módszerekhez
képest abban nyilvánulnak meg, hogy egyrészt a kitermelés jelentősen javult 52-65

% -ról 95%-ra, másrészt az eljárással nem csak az N-monoszubsztituált vegyületek állíthatók elő.

Munkánk során előállítottuk az (I) általános képlettel jellemezhető vegyületek bázisát és azok sósavas sóit is.

A találmány szerinti eljárás egy fogatosítási módja szerint a reakcióelegy feldolgozását vizes hígítás után szerves-oldószeres extrahálással végezzük, amelyből ismert módszerekkel izolálhatjuk az (I) általános képletű vegyület bázisát, így például előnyösen oldószermentesítéssel izoláljuk.

A találmány szerinti eljárás még előnyösebb kiviteli módja szerint a bázist nem izoláljuk, hanem a vízzel történt hígítás után, extrahálás helyett, a reakcióelegyet sósavval pH=2-4 értékre savanyítjuk, majd desztillációval vizes szuszpenzióvá alakítjuk. A szuszpenzióból az (I) általános képletű vegyület sósavas sóját nagy tisztasággal és 90 % fölötti hatásfokkal izoláljuk.

Példák

A találmányt az alábbi példákon keresztül szemléltetjük anélkül, hogy igényünket bármiféle módon ezekre korlátoznánk.

1. példa

Transz-N-(4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciklohexil)-karbaminsav-metilészter

6,45 g (0,015 mol) (III) képletű vegyület dihidrokloridját elegyítjük 125 ml diklórmétán és 12,25 ml trietil-amin keverékében, a sűrű szuszpenziót 20-25 °C-on 1 órát kevertetjük. A szuszpenziót beadagoljuk 2,3 ml (0,03 mol) metil-kloroformát 25 ml diklórmétánban elkészített oldatához 5-10 °C-on. A reakcióelegyet 20-25 °C-on kevertetjük 3 órát, majd 3x150 ml (150 g) deszt. vízzel extraháljuk. A szerves fázist vákuumban bepároljuk, a bepárlási maradékot metanolból kristályosítjuk

Ezzel az eljárással 4,5 g cím szerinti vegyületet állítunk elő. Kitermelés: 72 %.

Olvadáspont: 143-147 °C

2. példa

Transz-N-(4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciklohexil)-karbaminsav-izopropilészter

6,45 g (0,015 mol) (III) képletű vegyület dihidrokloridját elegyítjük 125 ml diklórmétán és 12,25 ml trietil-amin keverékében, a sűrű szuszpenziót 20-25 °C-on 1 órát kevertetjük. A szuszpenziót beadagoljuk 3,7 g (0,03 mol) izopropil-kloroformát 30 ml toluolban elkészített oldatához 5-10 °C-on. A reakcióelegyet 20-25 °C-on kevertetjük 3 órát, majd 3x150 ml (150 g) deszt. vízzel extraháljuk. A szerves fázist vákuumban bepároljuk, a bepárlási maradékot izopropanolból kristályosítjuk.

Ezzel az eljárással 4,4 g cím szerinti vegyületet állítunk elő. Kitermelés: 67 %.

Olvadáspont: 128-131°C

3. példa

Transz-N-(4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciklohexil)-karbaminsav-triklórmetilészter

6,45 g (0,015 mol) (III) képletű vegyület dihidrokloridját elegyítjük 125 ml diklórmétán és 12,25 ml trietil-amin keverékében, a sűrű szuszpenziót 20-25 °C-on 1 órát kevertetjük. A szuszpenziót beadagoljuk 4,9 g bisz-(triklórmetil)-karbonát 50 ml diklórmétánban elkészített oldatához -5-(-10) °C-on 1 óra alatt. Beadagolás után a reakcióelegyet vákuumban oldószermentesítjük. A bepárlási maradékot 120 ml deszt. vízben szuszpendáljuk és a terméket szűréssel izoláljuk.

Ezzel az eljárással 3,8 g cím szerinti vegyületet állítunk elő. Kitermelés: 49 %.

Olvadáspont: 147-149 °C

4. példa

Transz-4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilkarbamoil-ciklohexil-amin

6,45 g (0,015 mol) (III) képletű vegyület dihidrokloridját elegyítjük 125 ml diklórmétán és 12,25 ml trietil-amin keverékében, a sűrű szuszpenziót 20-25 °C-on 1 órát kevertetjük. A szuszpenziót beadagoljuk 4,9 g bisz-(triklórmetil)-karbonát 50 ml diklórmétánban elkészített oldatához -5-(-10) °C-on 1 óra alatt. Az így kapott reakcióelegyet 40 ml (13 g/100 ml koncentrációjú) dimetil-aminos IPA (0,12 mol) 0-(-10) °C-ra lehűtött oldatához adagoljuk úgy, hogy a hőmérséklet 0 °C alatt maradjon. 30 perc 0-(-5) °C-on történő kevertetés után a reakcióelegyhez kevertetés közben 100 ml deszt. vizet adunk, majd cc. HCl segítségével a vizes fázis pH-ját 7-8-ra állítjuk. A reakcióelegyet vákuumban 130 ml-re bepároljuk, további 70 ml deszt. vizet adunk az elegyhez és vákuumban 170 ml térfogatra szűkítjük. 20-25 °C-on 1 órán át kevertetjük a szuszpenziót és a terméket szűréssel izoláljuk.

Ezzel az eljárással 6,6 g cím szerinti vegyületet állítunk elő. Kitermelés: 95 %

Olvadáspont: 208-211 °C

5. példa

Transz-4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilkarbamoil-ciklohexil-amin-hidroklorid

3,8 g (0,0075 mol) transz-N-(4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciklohexil)-karbaminsav-triklórmetilészter oldunk 80 ml diklórmétánban, az így nyert oldatot 20 ml (13 g/100 ml koncentrációjú) dimetil-aminos IPA (0,06 mol) 0-(-10) °C-ra lehűtött oldatához adagoljuk úgy, hogy a hőmérséklet 0 °C alatt maradjon. 30 perc 0-(-5) °C-on történő kevertetés után a reakcióelegyhez kevertetés közben 50 ml (50 g) deszt. vizet adunk, majd cc. HCl segítségével pH: 3 értéket állítunk be. Vákuumban 60 ml-re töményítjük a reakcióelegyet, további 40 ml (40 g) deszt. vizet adunk az elegyhez és vákuumban 85 ml térfogatra szűkítjük. 20-25 °C-on 1 órán át kevertetjük a szuszpenziót és a terméket szűréssel izoláljuk.

Ezzel az eljárással 3,25 g cím szerinti vegyületet állítunk elő. Kitermelés: 95 %.

Olvadáspont: 221-224 °C

6. példa

Transz-4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilkarbamoil-ciklohexil-amin-hidroklorid

6,45 g (0,015 mol) (III) képletű vegyület dihidrokloridját elegyítjük 125 ml diklórmétán és 12,25 ml trietil-amin keverékében, a sűrű szuszpenziót 20-25 °C-on 1 órát

kevertetjük. A szuszpenziót beadagoljuk 4,9 g bisz-(triklórmetil)-karbonát 50 ml diklórmetánban elkészített oldatához -5-(-10) °C-on 1 óra alatt. Az így kapott reakcióelegyet 40 ml (13 g/100 ml koncentrációjú) dimetil-aminos IPA (0,12 mol) 0-(-10) °C-ra lehűtött oldatához adagoljuk úgy, hogy a hőmérséklet 0 °C alatt maradjon. 30 perc 0-(-5) °C-on történő kevertetés után a reakcióelegyhez kevertetés közben 100 ml deszt. vizet adunk, majd cc. HCl segítségével a vizes fázis pH-ját 2-3-ra állítjuk. A reakcióelegyet vákuumban 130 ml-re bepároljuk, további 70 ml deszt. vizet adunk az elegyhez és vákuumban 170 ml térfogatra szűkítjük. 20-25 °C-on 1 órán át kevertetjük a szuszpenziót és a terméket szűréssel izoláljuk.

Ezzel az eljárással 6,7 g cím szerinti vegyületet állítunk elő.

Kitermelés: 96 %

Olvadáspont: 221-224 °C

7. példa

Transz-4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilkarbamoi-ciklohexil-amin-hidroklorid

6,72 g (0,015 mol) (III) képletű vegyület dihidroklorid-monohidrátját elegyítjük 125 ml diklórmetán és 12,25 ml trietil-amin keverékében, a sűrű szuszpenziót 20-25 °C-on 1 órát kevertetjük. A szuszpenziót beadagoljuk 4,9 g bisz-(triklórmetil)-karbonát 50 ml diklórmetánban elkészített oldatához -5-(-10) °C-on 1 óra alatt. Az így kapott reakcióelegyet 40 ml (13 g/100 ml koncentrációjú) dimetil-aminos IPA (0,12 mol) 0-(-10) °C-ra lehűtött oldatához adagoljuk úgy, hogy a hőmérséklet 0 °C alatt maradjon. 30 perc 0-(-5) °C-on történő kevertetés után a reakcióelegyhez kevertetés közben 100 ml deszt. vizet adunk, majd cc. HCl segítségével a vizes fázis pH-ját 2-3-ra

állítjuk. A reakcióelegyet vákuumban 130 ml-re bepároljuk, további 70 ml deszt. vizet adunk az elegyhez és vákuumban 170 ml térfogatra szűkítjük. 20-25 °C-on 1 órán át kevertetjük a szuszpenziót és a terméket szűréssel izoláljuk.

Ezzel az eljárással 6,7 g cím szerinti vegyületet állítunk elő. Kitermelés: 96 %.

Olvadáspont: 221-224 °C

8. példa

1-Transz-{4-[2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciklohexil}-karbamid

6,45 g (0,015 mol) (III) képletű vegyület dihidrokloridját elegyítjük 160 ml diklórmétán és 12,8 ml trietil-amin keverékében, a sűrű szuszpenziót 20-25 °C-on 1 órát kevertetjük. A szuszpenziót beadagoljuk 4,9 g bisz-(triklórmetil)-karbonát 75 ml diklórmétánban elkészített oldatához -5-(-10) °C-on 1 óra alatt. Az így kapott reakcióelegyet 110 ml (17 g/100 ml koncentrációjú) ammóniás metanol 0-(-10) °C-ra lehűtött oldatához adagoljuk úgy, hogy a hőmérséklet 0 °C alatt maradjon. 30 perc 0-(-5) °C-on történő kevertetés után a reakcióelegyet vákuumban 100 ml-re bepároljuk, majd 800 ml deszt. vizet adunk a reakcióelegyhez. A szuszpenziót 20-25 °C-on 1 órán át kevertetjük és a terméket szűréssel izoláljuk.

Ezzel az eljárással 5,6 g cím szerinti vegyületet állítunk elő. Kitermelés: 94 %.

Olvadáspont: 221-224 °C

9. példa

Transz-N-{4-[2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciklohexil}-N'-metil-karbamid-hidroklorid

6,45 g (0,015 mol) (III) képletű vegyület dihidrokloridját elegyítjük 125 ml diklórmétán és 12,25 ml trietil-amin keverékében, a sűrű szuszpenziót 20-25 °C-on 1 órát kevertetjük. A szuszpenziót beadagoljuk 4,9 g bisz-(triklórmetil)-karbonát 50 ml diklórmétánban elkészített oldatához -5-(-10) °C-on 1 óra alatt. Az így kapott reakcióelegyet 60 ml (12,5 g/100 ml koncentrációjú) metil-aminos IPA 0-(-10) °C-ra lehűtött oldatához adagoljuk úgy, hogy a hőmérséklet 0 °C alatt maradjon. 30 perc 0-(-5) °C-on történő kevertetés után a reakcióelegyhez kevertetés közben 130 ml deszt. vizet adunk, majd cc. HCl segítségével a vizes fázis pH-ját 2-3-ra állítjuk. A reakcióelegyet vákuumban 120 ml-re bepároljuk, további 70 ml deszt. vizet adunk az elegyhez. 20-25 °C-on 1 órán át kevertetjük a szuszpenziót és a terméket szűrővel izoláljuk.

Ezzel az eljárással 6,6 g cím szerinti vegyületet állítunk elő. Kitermelés: 95 %.

Olvadáspont: 230-255 °C.

10. példa

Transz-N-{4-[2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciklohexil-karbamid-hidroklorid}

6,45 g (0,015 mol) (III) képletű vegyület dihidrokloridját elegyítjük 160 ml diklórmétán és 12,8 ml trietil-amin keverékében, a sűrű szuszpenziót 20-25 °C-on 1 órát kevertetjük. A szuszpenziót beadagoljuk 4,9 g bisz-(triklórmetil)-karbonát 75 ml diklórmétánban elkészített oldatához -5-(-10) °C-on 1 óra alatt. Az így kapott reakcióelegyet 110 ml (17 g/100 ml koncentrációjú) ammóniás metanol 0-(-10) °C-ra lehűtött oldatához adagoljuk úgy, hogy a hőmérséklet 0 °C alatt maradjon. 30 perc 0-10 °C-on történő kevertetés után a reakcióelegyet vákuumban 20 ml-re bepároljuk,

majd 140 ml deszt. vizet adunk a reakcióelegyhez, majd cc. HCl segítségével a vizes fázis pH-ját 2-3-ra állítjuk. A szuszpenziót 20-25 °C-on 1 órán át kevertetjük és a terméket szűréssel izoláljuk.

Ezzel az eljárással 5,86 g cím szerinti vegyületet állítunk elő. Kitermelés: 90 %.

Olvadáspont: 250-253 °C (bomlik).

11. példa

Transz-N-{4-[2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciklohexil}-morfolin-4-karbonsavamid

6,45 g (0,015 mol) (III) képletű vegyület dihidrokloridját elegyítjük 125 ml diklórmétán és 12,25 ml trietil-amin keverékében, a sűrű szuszpenziót 20-25 °C-on 1 órát kevertetjük. A szuszpenziót beadagoljuk 4,9 g bisz-(triklórmetil)-karbonát 50 ml diklórmétánban elkészített oldatához -5-(-10) °C-on 1 óra alatt. Az így kapott reakcióelegyet 10,44 g morfolin (0,12 mol) 70 ml IPA-ban elkészített, 0-(-10) °C-ra lehűtött oldatához adagoljuk úgy, hogy a hőmérséklet 0 °C alatt maradjon. 30 perc 0-10 °C-on történő kevertetés után a reakcióelegyhez kevertetés közben 100 ml deszt. vizet adunk, majd cc. HCl segítségével a vizes fázis pH-ját 7-8-ra állítjuk. A reakcióelegyet vákuumban 130 ml-re bepároljuk, további 100 ml deszt. vizet adunk az elegyhez és vákuumban 150 ml térfogatra szűkítjük. A szuszpenziót 20-25 °C-on 1 órán át kevertetjük és a terméket szűréssel izoláljuk.

Ezzel az eljárással 6,55 g cím szerinti vegyületet állítunk elő. Kitermelés: 93 %.

Olvadáspont: 204-206 °C (bomlik).

12. példa

Transz-N-{4-[2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciklohexil}-morfolin-4-
karbonsavamid-hidroklorid

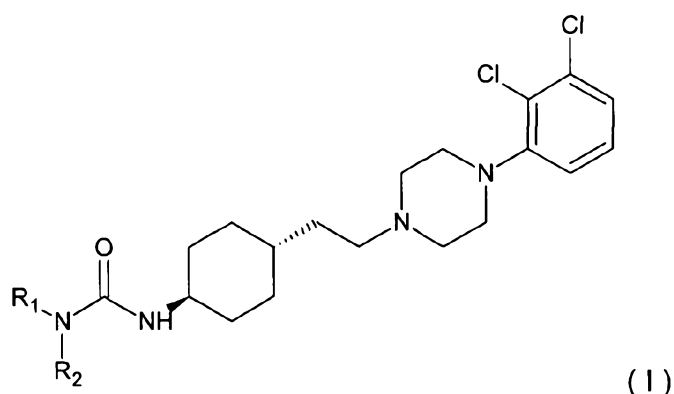
6,45 g (0,015 mol) (III) képletű vegyület dihidrokloridját elegyítjük 125 ml diklórmétán és 12,25 ml trietil-amin keverékében, a sűrű szuszpenziót 20-25 °C-on 1 órát kevertetjük. A szuszpenziót beadagoljuk 4,9 g bisz-(triklórmetil)-karbonát 50 ml diklórmétánban elkészített oldatához -5-(-10) °C-on 1 óra alatt. Az így kapott reakcióelegyet 10,44 g morfolin (0,12 mol) 70 ml IPA-ban elkészített, 0-(-10) °C-ra lehűtött oldatához adagoljuk úgy, hogy a hőmérséklet 0 °C alatt maradjon. 30 perc 0-10 °C-on történő kevertetés után a reakcióelegyhez kevertetés közben 100 ml deszt. vizet adunk, majd cc. HCl segítségével a vizes fázis pH-ját 2-3-ra állítjuk. A reakcióelegyet vákuumban 130 ml-re bepároljuk, további 100 ml deszt. vizet adunk az elegyhez és vákuumban 150 ml térfogatra szűkítjük. A szuszpenziót 20-25 °C-on 1 órán át kevertetjük és a terméket szűréssel izoláljuk.

Ezzel az eljárással 7,1 g cím szerinti vegyületet állítunk elő. Kitermelés: 94 %.

Olvadáspont: 197 °C (bomlik).

Igénypontok

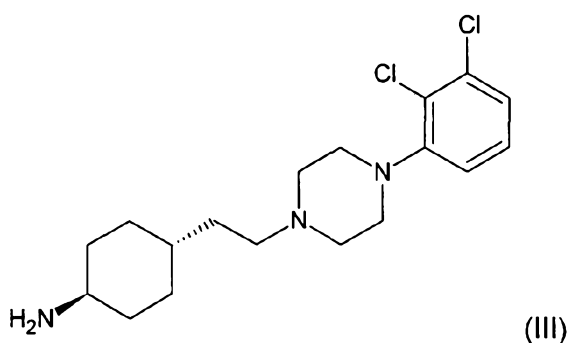
1. eljárás (I) általános képletű vegyületek



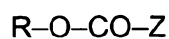
ahol R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül:

- hidrogénatom vagy
- egyenes láncú vagy elágazó láncú, kívánt esetben aril-csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-csoport, vagy
- R₁ és R₂ a közbezárt nitrogénatommal együtt telített vagy telítetlen, kívánt esetben szubsztituált monociklusos vagy biciklusos heterociklusos gyűrűt alkothat, amely további heteroatomokat, mint amilyen az oxigénatom, nitrogénatom vagy kénatom, tartalmazhat, vagy
- 1-3 kettős kötést tartalmazó 2-7 szénatomos alkenil-csoport, vagy
- monociklusos, biciklusos vagy triciklusos aril-csoport, mely kívánt esetben egy vagy több 1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal, trifluor-(1-6 szénatomos)-alkoxi-csoporttal, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-csoporttal, 1-6 szénatomos alkanoil-csoporttal, aril-csoporttal, 1-6 szénatomos alkiltio-csoporttal, halogénatommal vagy ciano-csoporttal szubsztituáltak lehetnek, vagy
- kívánt esetben szubsztituált monociklusos, biciklusos vagy triciklusos 3-14 szénatomos cikloalkil-csoport,

és azok sósavas sói és/vagy hidrátjai és/vagy szolvátjai előállítására azzal jellemezve, hogy a (III) képletű *transz*-4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciklohexil-amin vegyületet vagy annak sóját vagy hidrátját vagy szolvátját

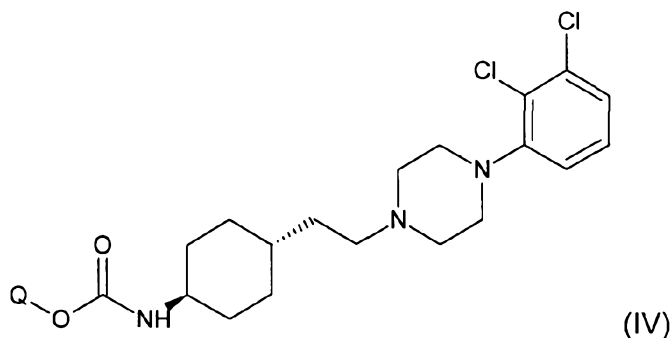


indifferens oldószerben bázis jelenlétében oldva vagy szuszpendálva egy (VI) általános képletű szénsavszármazékkal

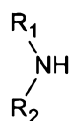


(VI)

ahol R jelentése 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy 1-2 szénatomos teljesen halogénezett alkilcsoport, Z jelentése $-O-R$ vagy $-X$ csoport, ahol R jelentése a fenti, X jelentése halogén, reagáltatva nyerjük a (IV) általános képletű vegyületet



ahol Q jelentése 1-6 szénatomos alkil-csoport vagy teljesen klórozott 1-3 szénatomos alkil-csoport, melyet az (V) általános képletű amin-vegyülettel



ahol R_1 és R_2 jelentése megegyezik a fentebb leírtakkal,

vagy annak indifferens oldószerben készített oldatával reagáltatva kapjuk az (I) általános képletű vegyületet.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a (VI) általános képletű szénsav-származék klórhangyasav-észter vagy bisz-triklórmetil-karbonát.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a (IV) általános képletű vegyületet nem izoláljuk az (V) általános képletű vegyülettel történő reagáltatás előtt.


TAR Miklós
szabadalmi ügyvivő

2010 OKT. 04

