

Bejelentő: ~~Sanofi-Synthelabo, Párizs, Franciaország~~

Eljárás R-(+)-3-{1-[2-(4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)morfolin-2-il)-etil]-4-fenil-piperidin-4-il}-1,1-dimetil-karbamid, sói, szolvátjai és/vagy hidratjai előállítására

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

- 10 A jelen találmány az (I) képletű, gyógyhatású R-(+)-3-{1-[2-(4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-2-il)-etil]-4-fenil-piperidin-4-il}-1,1-dimetil-urea új előállítási eljárására vonatkozik.





A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

002 013 22

Eljárás

(R)-(+)-3 {1-[2-(4-benzoil-2-(3,4-difluoro-fenil)morfolin-2-il)etil]-4-fenil-piperidin-4-il}-1,1-dimetil-karbamid, sói, szolvátjai és / vagy hidrátjai előállítására vonatkozó eljárás

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

Feltalálók:

AULOMBARD, Alain, F-34970 Lattes (FR)
BERNON, Françoise, F-34980 Saint Clément la Rivière (FR)
BONNEFOY, Sabrina, F-34560 Montbazin (FR)
BURGOS, Alain, Exton, PA 19341 (US)
CABOS, Claude, F-34990 Juvignac (FR)
LUCAS, Eric, F-34150 La Boissière (FR).

Unió elsőbbség: 1998. december 23. (1998.12.23.)
98/16410 (FR)

Nemzetközi bejelentés:	PCT/FR99/03123	(1999.12.14.)
közzététel:	WO/00/39126	(2000.07.06.)

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

SSY-21/ÖJ



ELJÁRÁS (R)-(+)-3-{1-[2-(4-BENZOIL-2-(3,4-DIFLUOR-FENIL)-
MORFOLIN-2-IL)-ETIL]-4-FENIL-PIPERIDIN-4-IL}-1,1-DIMETIL-
5 UREA, VALAMINT SÓI, SZOLVÁTJAI ÉS/VAGY HIDRÁTJAI
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A jelen találmány az R-(+)-3-{1-[2-(4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-
10 morfolin-2-il)-etil]-4-fenil-piperidin-4-il}-1,1-dimetil-urea, ennek sói,
szolvátjai és/vagy hidrátjai előállítására szolgáló új eljárásra vonatkozik.

Az (I) képletű R-(+)-3-{1-[2-(4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-
morfolin-2-il)-etil]-4-fenil-piperidin-4-il}-1,1-dimetil-urea, amelyet a
továbbiakban A vegyületnek nevezünk, a neurokinin A NK2 receptorok új,
15 nagyhatású és szelektív, nem-peptid szerkezetű antagonistája, különböző
fajokban, elsősorban humánban (X. Emonds-Alt et al., Neuropeptides, 1997,
31 (5), 449-458), következésképpen, hasznos lehet elsősorban a légzőszervi,
gasztro-intesztinális, húgyivar-rendszerei, immunrendszerei, szív- és
érrendszerei, központi idegrendszerei panaszok, valamint fájdalom és migrén
20 kezelésében.

Az A vegyület előállítását a WO 96/23787 nemzetközi szabadalmi
bejelentés mutatja be. Ezen dokumentum szerint az A vegyületet a (+)-4-
benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-2-[2-(metánszulfonil-oxi)-etil]-morfolin (B
vegyület) és a 3-(4-fenilpiperidin-4-il)-1,1-dimetil-urea para-toluolszulfonát
25 (C vegyület) kálium-karbonát jelenlétében végzett reakciójával állítják elő,
majd hidroklorid sójává alakítják. Ennek az eljárásnak azonban olyan

hátrányai vannak, amelyek alkalmatlanná teszik bármilyen ipari méretű felhasználásra.

Igy például, a fenti eljárással, a WO 96/23787 szabadalmi bejelentés leírása szerint, az A vegyületet a B vegyületre számolva viszonylag
5 alacsony, 38% körüli hozammal kapják.

Ennek az alacsony hozamnak okozója elsősorban az, hogy a B vegyület és a C vegyület reakciója közben a reakcióelegyben igen sok szennyező képződik, így az A vegyület hozama alacsony. Sikertült izolálni és azonosítani ezeket a szennyezőket, közülük a fő szennyező (a D vegyület) a
10 (II) képlettel írható fel.

Azt találtuk, hogy ezen szennyezők, és főként a D vegyület, azért képződik, mert a C vegyület szabad bázis formában, oldatban, instabil. A C vegyülettel acetonitrilben 50°C-on végzett stabilitási vizsgálat azt mutatta, hogy az anyag gyorsan (kb. 5% per óra sebességgel) bomlik, eközben egy
15 sor polimerizációs terméket (dimer, trimer, stb.) ad, ami azt jelenti, hogy a C vegyületet nem lehet ipari méretben felhasználni.

Továbbá, a szennyezők, és különösképpen a D vegyület jelenléte a reakcióelegyben megnehezíti az A vegyület kinyerését és tisztítását.

Következésképpen, továbbra is az érdeklődés középpontjában maradt
20 az A vegyület előállítására olyan eljárást találni, amely mentes a prior art eljárás hátrányaitól.

Sikertült az A vegyület előállítására egy olyan új eljárást találnunk, amely a reakciókörülmények között stabil kiindulási anyagokat és intermediereket használ, és amely eljárás során nem képződnek a prior art
25 eljárásnál kapott szennyezők.

Így, a jelen találmány egyik tárgya, eljárás az (I) képletű R-(+)-3-{1-[2-(4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-2-il)-etil]-4-fenil-piperidin-4-

il}-1,1-dimetil-urea, ennek sói, szolvátjai és/vagy hidrátjai előállítására, azzal jellemezve, hogy:

- a.) a (III) képletű (+)-4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-2-(2-benzolszulfoniloxi-
5 etil)-morfolint bázis jelenlétében a (IV) képletű terc-butil-(4-fenilpiperidin-4-il)-karbamáttal reagáltatjuk, így előállítjuk az (V) képletű terc-butil-(+)-(1-{2-[4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-2-il]-etil}-4-fenil-piperidin-4-il)-karbamátot,
- 10 b.) az így kapott (V) képletű vegyületről a védőcsoportot savval lehasítva a (VI) képletű (+)-[2-[2-(4-amino-4-fenil-piperidin-1-il)-etil]-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-4-il]-fenil-metanont kapjuk,
- c) az így kapott (VI) képletű vegyületet először - bázis jelenlétében, vagy
15 anélkül - reaktív szénsavszármazékkal, majd pedig dimetil-aminnal reagáltatjuk, és ily módon kapjuk a várt (I) képletű vegyületet;
- d) a kapott (I) képletű vegyületet, ha kívánjuk, gyógyászatilag elfogadott szerves savakkal sójává alakíthatjuk.

20

A találmány szerinti eljárással lehetséges két, vagy több lépést kombinálni.

- Igy például az a) és b) lépések összevonhatók, és így a (VI) vegyület közvetlenül a (III) képletű vegyületből nyerhető. Hasonlóan, a c) és d)
25 lépések is kombinálhatók. Az is lehetséges, hogy a találmány szerinti eljárás valamennyi lépését összevonjuk, azaz az összes lépést elvégezzük, anélkül,

hogy az intermediereket, az (V) és (VI) képletű vegyületeket, izolálnánk, ezzel egyszerűsítve az eljárást.

Sók képezhetők mind az (V), mind a (VI) képletű vegyületből, ezenkívül az (I) képletű vegyületből is. Ezek a sók lehetnek szervetlen, vagy
5 szerves savakal adott sók, amelyek lehetővé teszik az (V), (VI) vagy (I) képletű vegyületek szeparálását vagy kristályosítását, de lehetnek az (I) képletű vegyület gyógyászatilag elfogadott sói is, mint például a hidroklorid, hidrobromid, szulfát, hidrogén-szulfát, dihidrogén-foszfát, metán-szulfonát, metil-szulfát, maleát, fumarát, szukcinát, 2-naftalin-szulfonát, glükonát,
10 citrát, izotionát, benzol-szulfonát vagy para-toluol-szulfonát sók.

Az előállított A vegyület a szokásos módszerekkel izolálható.

Az A vegyület izolálható szabad bázisként, vagy sója formájában, így például hidroklorid, fumarát vagy szukcinát sóként. Az is lehetséges, például, hogy az A vegyületet fumarát sóként izoláljuk, majd ezt követően
15 egy másik sójává alakítjuk, először semlegesítve, majd a szabad bázist egy savval, például borostyánkőssavval kezelve.

Ha az A vegyületet szabad bázis formában nyerjük ki, akkor a sóképzést a választott savval szerves oldószerben végezhetjük el. A szabad bázist feloldjuk, például egy éterben, így dietil-éterben, vagy egy
20 alkoholban, így metanolban, etanolban vagy 2-propanolban, vagy acetonban, vagy diklór-metánban, vagy etil-acetátban, és hozzáadjuk a kiválasztott sav fent említett oldószerek egyikével készült oldatát, ílymódon a megfelelő sót nyerjük, amelyet a hagyományos technikákkal izolálunk.

Így előállíthatók például a hidroklorid, hidrobromid, szulfát,
25 hidrogén-szulfát, dihidrogén-foszfát, metán-szulfonát, metil-szulfát, maleát, fumarát, szukcinát, 2-naftalin-szulfonát, glükonát, citrát, izotionát sók.

A találmány szerinti eljárással az A vegyületet előnyösen szukcinát vagy fumarát sója formájában nyerjük.

Így, az A vegyületet szabad bázis formájában feloldjuk acetonban, majd szobahőmérsékleten borostyánkősav acetonos oldatával kezeljük, majd
5 az így előállított szukcinát sót a hagyományos technikákkal izoláljuk.

Hasonlóképpen, az A vegyületet szabad bázis formájában feloldjuk acetonban, forrón fumársav acetonos oldatával kezeljük, és szobahőmérsékletre való hűtés után a kapott fumarát sót a hagyományos technikákkal izoláljuk.

10 Az R-(+)-3-{1-[2-(4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-2-il)-etil]-4-fenil-piperidin-4-il}-1,1-dimetil-urea szukcinát só új anyag, és a találmány részét képezi.

Az R-(+)-3-{1-[2-(4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-2-il)-etil]-4-fenil-piperidin-4-il}-1,1-dimetil-urea fumarát só új anyag, és a találmány
15 részét képezi.

Ha az A vegyületet sója formájában, például hidroklorid vagy fumarát sóként kapjuk meg, akkor a szabad bázist úgy állíthatjuk elő, hogy a sót valamely szervetlen vagy szerves bázissal, például nátrium-hidroxiddal vagy trietil-aminnal, vagy egy alkálifém-karbonáttal vagy
20 - hidrogénkarbonáttal, például nátrium- vagy kálium-karbonáttal vagy - hidrogénkarbonáttal semlegesítjük, a hagyományos módszerek felhasználásával.

A találmány szerinti eljárással az A vegyületet vagy sóját a kiindulási (III) vegyületre számolva 55 % - 70 % -os hozammal lehet előállítani.

25 A jelen találmány egyik tárgya tehát, eljárás az (I) képletű R-(+)-3-{1-[2-(4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-2-il)-etil]-4-fenil-piperidin-4-il}-1,1-dimetil-urea, ennek sói, szolvátjai és/vagy hidrátjai előállítására,

azzal jellemezve, hogy a (VI) képletű (+)-[2-[2-(4-amino-4-fenil-piperidin-1-il)-etil]-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-4-il]-fenil-metanont inert oldószerben, bázis jelenlétében vagy anélkül, reaktív szénsavszármazékkal, majd ezt követően dimetil-aminnal reagáltatjuk, és az ílymódon kapott (I) képletű vegyületet, ha kívánjuk, gyógyászatilag elfogadott szervetlen vagy szerves savakkal sójává alakíthatjuk.

A reaktív szénsavszármazékok közül előnyösen használható az 1,1'-karbonil-diimidazol, a foszgén és a p-nitrofenil-kloroformiát.

Különösen előnyösen használható a találmány szerint az 1,1'-karbonil-diimidazol.

A reaktív szénsavszármazékot a reakció során 1-3 mólekvalens, előnyösen 1-2 mólekvalens arányban alkalmazzuk a (VI) képletű vegyület mólekvalensére számolva.

Ha 1,1'-karbonil-diimidazol-t használunk, akkor a reakciót bázis jelenléte nélkül végezzük. Foszgén, vagy p-nitrofenil-kloroformiát alkalmazásakor a reakciót szerves bázis, például trietilamin, N,N-diizopropil-etilamin vagy N-metil-morfolin, előnyösen trietil-amin jelenlétében végezzük.

A bázist a reakcióban 1 - 6 mólekvalens arányban alkalmazzuk, a reaktív szénsavszármazék 1 mólekvalensére számolva.

A dimetil-amint a reakcióban 1 - 6 mólekvalens arányban alkalmazzuk, a (VI) képletű vegyület 1 mólekvalensére számolva, előnyösen 1 - 4 mólekvalens arányban.

Az inert oldószer lehet például C₁-C₄ haloalifás szénhidrogén, például diklór-metán, 1,2-diklór-etán, kloroform vagy széntetraklorid. Előnyösen diklór-metánt használunk.

Az inert oldószert 2 - 15-szörös térfogatarányban vesszük a (VI) képletű vegyület súlyegységére számolva. Az oldószert előnyösen 5 - 10-szeres térfogatarányban használjuk a (VI) képletű vegyület súlyegységére számolva.

5 A reakciót -20°C és 25°C közötti hőmérsékleten végezzük.

Az így kivitelezett reakció 4 -15 óra alatt játszódik le.

A (VI) képletű vegyület és sói új anyagok, és a találmány részét képezik.

Egy másik aspektus szerint a találmány tárgyát képezi a (VI) képletű
 10 (+)-[2-[2-(4-amino-4-fenil-piperidin-1-il)-etil]-2-(3,4-difluor-fenil)-
 morfolin-4-il]-fenil-metanon és sói előállítására szolgáló eljárás, azzal jellemezve, hogy az (V) képletű terc-butil-(+)-(1-{2-[4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-2-il]-etil}-4-fenil-piperid-4-il)-karbamátról inert oldószerben egy sav segítségével a védőcsoportot lehasítjuk, és az így kapott
 15 (VI) képletű vegyületet, ha kívánjuk sójává alakítjuk.

A védőcsoport lehasítását előnyösen valamely erős savval, például sósavval, trifluor-ecetsavval vagy hangyasavval végezhetjük. A sósavat *in situ* is képezhetjük, acetyl-kloridból és metanolból.

Különösen előnyösen alkalmazható a sósav.

20 A savat a reakcióban 4 - 10 mólekvivalens arányban vesszük az (V) képletű vegyület 1 mólekvivalensére számolva, előnyösen 4 - 6 mólekvivalens arányban.

Az inert oldószer lehet például metil-izobutil-keton, diklór-metán, etil-acetát, toluol vagy ezek keveréke. A metil-izobutil-keton igen előnyös
 25 oldószer.

Az inert oldószert 2 - 15-szörös térfogatarányban használjuk az (V) képletű vegyület súlyegységére számolva. Az oldószert előnyösen 2 - 5-

szőrös térfogatarányban használjuk az (V) képletű vegyület súlyegységére számolva.

A reakciót 10 °C és 60 °C közötti hőmérsékleten végezzük, előnyösen 20 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten.

5 A reakcióidő 30 perc és 18 óra között lehet.

Az így előállított (VI) képletű vegyületet a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel izolálhatjuk.

A kapott (VI) képletű vegyület izolálható szabad bázisként, vagy sója formájában, az A vegyületnél említett módszerek felhasználásával.

10 Az (V) képletű vegyület és sói új anyagok, és a találmány részét képezik.

Egy másik aspektus szerint a találmány tárgyát képezi az (V) képletű terc-butil (+)-(1-{2-[4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-2-il]-etil}-4-
15 fenil-piperidin-4-il)-karbamát és sói előállítására szolgáló eljárás, azzal jellemezve, hogy a (III) képletű (+)-4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-2-(2-benzolszulfoniloxi-etil)-morfolint a (IV) képletű tert-butil (4-fenil-piperid-4-il)-karbamáttal reagáltatjuk bázis jelenlétében, inert oldószer és víz keverékében, és az így kapott (V) képletű vegyületet, ha kívánjuk, sójává
20 alakítjuk.

A (IV) képletű vegyületet a reakcióban 1 - 1,25 mólekvalens arányban alkalmazzuk a (III) képletű vegyület 1 mólekvalensére számolva.

A reakcióban használt bázist választhatjuk az alkálifém-hidroxidok közül, így például lehet nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid, vagy az
25 alkáli fém-karbonátok vagy -bikarbonátok közül, mint például kálium-karbonát vagy nátrium-karbonát, vagy nátrium-bikarbonát. Előnyösen kálium-karbonátot alkalmazunk.



A bázist a reakcióban 1 - 3 mólekvivalens arányban vesszük a (III) képletű vegyület 1 mólekvivalensére számolva.

A vizet a reakcióban 1 - 3 térfogat ekvivalens arányban alkalmazzuk a bázis súly ekvivalensére számolva.

- 5 Az inert oldószer lehet például metil-izobutil-keton, toluol, acetonitril, etanol, vagy ezek keveréke. A metil-izobutil-keton előnyös oldószer.

Az inert oldószert 2 - 15-szörös térfogatarányban használjuk a (III) képletű vegyület súlyegységére számolva. Az oldószert előnyösen 2 - 5-
10 szörös térfogatarányban használjuk a (III) képletű vegyület súlyegységére számolva.

A reakciót 20 °C és 90 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

A reakció 2 - 30 óra alatt játszódik le.

- Az így előállított (V) képletű vegyületet a reakcióelegyből szokásos
15 módszerekkel izolálhatjuk.

A kapott (V) képletű vegyület izolálható szabad bázisként, vagy sója formájában, az A vegyületnél fentebb említett módszerek felhasználásával.

- Egy további változat szerint a (VI) képletű vegyület is előállítható a találmány szerinti eljárással, közvetlenül, vagy a (III) képletű vegyületből
20 kindulva egy lépésben, ezáltal egyszerűsítve az eljárást.

- Egy másik aspektus szerint a találmány tárgyát képezi egy további eljárás a (VI) képletű (+)-[2-[2-(4-amino-4-fenil-piperidin-1-il)-etil]-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-4-il]-fenil-metanon és sói előállítására, azzal jellemezve, hogy a (III) képletű (+)-4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-2-(2-
25 benzolszulfoniloxi-etil)-morfolint reagáltatjuk a (IX) képletű 4-amino-4-fenil-piperidinnel bázis jelenlétében, inert oldószer és víz elegyében, és a kapott (VI) képletű vegyületet, ha kívánjuk, sójává alakítjuk.

A (IX) képletű vegyületet a reakcióban 1 - 1,25 mólekivalens arányban alkalmazzuk a (III) képletű vegyület 1 mólekivalensére számolva.

A reakcióban használt bázist választhatjuk az alkálifém-hidroxidok közül, így például lehet nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid, vagy
5 alkálifém-karbonátok vagy -hidrogénkarbonátok közül, például kálium-karbonát, nátrium-karbonát, vagy nátrium-hidrogénkarbonát. Előnyösen kálium-karbonátot alkalmazunk.

A bázist a reakcióban 1 - 3 mólekivalens arányban alkalmazzuk a (III) képletű vegyület 1 mólekivalensére számolva.

10 A vizet a reakcióban 1 - 3 térfogat ekvivalens arányban alkalmazzuk a bázis súly ekvivalensére számolva.

Az inert oldószer lehet például metil-izobutil-keton, toluol, acetonitril, etanol, vagy ezek keveréke. A metil-izobutil-keton kedvező oldószer.

15 Az inert oldószert 2 - 15-szörös térfogatekvivalens arányban használjuk a (III) képletű vegyület súlyekvivalensére számolva. Az oldószert előnyösen 2 -5-szörös térfogatekvivalens arányban használjuk a (III) képletű vegyület súlyekvivalensére számolva.

A reakciót 20 °C és 90 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

20 A reakció 2 - 30 óra alatt játszódik le.

Az így előállított (VI) képletű vegyületet a reakcióelegyből szokásos módszerekkel izolálhatjuk.

A kapott (VI) képletű vegyület izolálható szabad bázisként, vagy sója formájában, az A vegyületnél fent említett módszerek felhasználásával.

25 A (IV) képletű vegyület ismert anyag, amely ismert módszerekkel, így az EP-A-0 673 928 szabadalomban közzétett módszerekkel állítható elő.

A (IX) képletű vegyület ismert anyag, amely ismert módszerekkel, így a WO 97/10211 bejelentésben közzétett módszerekkel állítható elő, elsősorban védőcsoport eltávolítással, a hagyományos módszerek felhasználásával, az ismert 4-amino-1-benzil-4-fenil-piperidinből kiindulva, amelyet a WO 97/10211 vagy WO 96/23787 bejelentések szerint állíthatunk elő.

A (III) képletű vegyület új anyag, és a találmány részét képezi.

A (III) képletű vegyületet előállíthatjuk ismert módszerek felhasználásával, így a WO 96/23787 bejelentésben közölt módszerekkel.

10

A (III) képletű vegyületet elsősorban az alábbi séma szerint állíthatjuk elő:

Az i) lépésben a (VII) képletű vegyületet benzoil-kloriddal reagáltatjuk, bázis, mint például nátrium-hidroxid jelenlétében, inert oldószer, mint például diklór-metán vagy toluol és víz elegyében, 10°C és 35°C közötti hőmérsékleten. Extrakció és vízzel való mosás után a szerves fázisban oldott (VIII) képletű vegyületet benzol-szulfonil-kloriddal reagáltatjuk (ii lépés), fázis-transzfer katalizátor, így például benzil-trietil-ammónium-klorid, bázis, például nátrium-hidroxid és víz jelenlétében, szobahőmérséklet és 55°C közötti hőmérsékleten. Vízzel való hidrolízis után a (III) képletű vegyületet a hagyományos módszerek felhasználásával izoláljuk.

A (III) képletű vegyületet tovább reagáltathatjuk, anélkül, hogy izolálnánk abból a reakcióközegből, amelyben előállítottuk. A (VII) képletű vegyület ismert, és előállítható ismert módszerekkel, így például a WO

25

96/23787 bejelentésben, vagy különösképpen a Tetrahedron : Asymmetry, 1998 9, 3251-3262 cikkben leírtak szerint.

A következő, nem korlátozó jellegű példák szemléltetik az eljárást.

5 1. PÉLDA

(+)-4-Benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-2-(2-benzolszulfoniloxi-etil)-morfolin, (III) képletű vegyület.

17,74 g (+)-2-[2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-2-il]-etanol (VII képletű vegyület) és 180 ml diklór-metán elegyéhez előbb 160 ml vizet, majd 18,2
10 ml 30 %-os vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk. Az elegyet erősen kevertetjük, majd gyors ütemben, 3 perc alatt, hozzáadunk 10,25 g benzoil-kloridot, eközben a hőmérséklet 20,7 °C -ról 30,7 °C -ra emelkedik. Az elegyet tovább kevertetjük, 27 °C -ra visszahűlni hagyjuk, majd a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist 5 ml diklór-metánnal extraháljuk, a szerves
15 fázisokat, amelyek a (VIII) vegyületet tartalmazzák, egyesítjük.

Az egyesített szerves fázisokat 350 rpp sebességgel kevertetjük, hozzáadunk előbb 0,85 g benzil-trietil-ammónium-kloridot, majd 27 ml vízben oldott 27 g nátrium-hidroxidot. A hőmérséklet eközben 30 °C-ra emelkedik. Ezt követően gyorsan hozzáadunk 25,8 g benzolszulfonsav-
20 kloridot, a hőmérséklet ezalatt lassan 34,7 °C-ra emelkedik, majd 18 órán keresztül 32 °C-on kevertetjük az elegyet. Ezután 200 ml víz hozzáadásával hidrolizáljuk a reakcióelegyet. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist vákuumban bepároljuk, a maradékot 200 ml toluolban feloldjuk, az oldatot mossuk rendre 100 ml vízzel, kétszer 100 ml pH 2 szulfát pufferral, 100 ml
25 vízzel, végül 100 ml telített nátrium-klorid oldattal. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szűrés után az oldószert vákuumban lehajtjuk. A kapott olajat felvesszük 100 ml diizopropil-éterben, az oldószert



vákuumban ismét lehajtjuk, ezt a műveletet háromszor megismételjük. Az így kapott terméket felvesszük 100 ml diizopropil-éter/dietil-éter elegyben (50/50; v/v), 0 °C -ra hűtjük, és 2 órán keresztül állni hagyjuk, hogy megszilárduljon. Éjszakán át az elegyet szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 1 óra hosszat 0 °C -on hűtjük. A képződött csapadékot centrifugázással elkülönítjük, vákuumban megszáritjuk. 31,6 g anyagot kapunk, amely a várt termékkel azonos.

Hozam : 89%.

Olvadáspont : 82.8 °C

10 $\alpha_D^{20} = +46.9^\circ$ (c = 1 ; MeOH)

2. PÉLDA

terc-Butil-(+)-(1-{2-[4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-2-il]-etil}-4-fenil-piperidin-4-il)-karbamát, (V) képletű vegyület.

15 22,6 g of terc-butyl-(4-fenil-piperidin-4-il)-karbamát hidroklorid ((IV) vegyület) és az 1. példa szerint előállított 30 g (III) képletű vegyület 300 ml acetonitrillel készített elegyéhez hozzáadunk 18 ml vízben oldott 18 g kálium karbonát oldatot, az elegyet 12 órán át 70 °C -on melegítjük, majd éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az acetonitrilt vákuumban lehajtjuk, a maradékot felvesszük 300 ml diklór-metánban, a szerves fázist mossuk 150 ml 0,3 M vizes nátrium-hidroxid oldattal, 150 ml vízzel, kétszer 150 ml pH 2 szulfát puffer oldattal, 150 ml vízzel, végül 150 ml 10 súly %-os vizes kálium-karbonát oldattal, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd az oldószert vákuumban, szobahőmérsékleten lehajtjuk. A várt 20 terméket kapjuk, amelyet a 3. példa szerint viszünk tovább.

Olvadáspont : 106.8 °C

$\alpha_D^{20} = +16.2^\circ$ (c = 1 ; MeOH)

3. PÉLDA

(+)-[2-[2-(4-Amino-4-fenilpiperidin-1-il)-etil]-2-(3,4-difluorofenil)-
morfolin-4-il]-fenil-metanon-dihidroklorid ((VI) képletű vegyület)

250 ml metanolt $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtünk, gyorsan hozzáadunk 25 ml acetil-
5 kloridot, az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre visszahűlni, majd
hozzáadjuk a 2. példa szerint előállított (V) képletű vegyületet. Az elegyet
éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert vákuumban,
szobahőmérsékleten lehajtjuk, a maradékot felvesszük 100 ml etil-acetátban,
az oldószert vákuumban lehajtjuk, és az egész műveletet háromszor
10 megismételjük. A maradékot felvesszük 150 ml etil-acetátban, az elegyet 2
órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, a kapott csapadékot
centrifugázzással elkülönítjük, etil-acetáttal mossuk, vákuumban szárítjuk.
32.4 g várt terméket kapunk.

Hozam : 91% (a (III) vegyületre számolva)

15 Olvadáspont : $272.2\text{ }^{\circ}\text{C}$

α_D^{20} (szabad bázis) = $+17.6^{\circ}$ ($c = 1$; MeOH)

3.a. PÉLDA

(+)-[2-[2-(4-Amino-4-fenil-piperidin-1-il)-etil]-2-(3,4-difluor-fenil)-
20 -morfolin-4-il]-fenil-metanon, ((VI) képletű vegyület)

4-Amino-4-fenil-piperidin

5 g 4-amino-1-benzil-4-fenil-piperidin 25 ml metanollal készült
oldatához hozzáadunk 3,2 ml 12N sósavoldatot, majd 0,5 g 10 %-os (50 %
vizes) csontszenes palladiumot, és éjszakán át atmoszférikus nyomáson,
25 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, a szűrletet vákuumban
bepároljuk. A maradékot felvesszük 15 ml vízben, 3,8 ml 10N nátrium-
hidroxid oldattal lúgosítjuk, és kevertetjük. A vizes fázishoz kristályos



nátrium-kloridot adunk, és kétszer 25 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az oldószert vákuumban lehajtjuk. 3,4 g várt terméket kapunk.

5 3.b. PÉLDA

Az 1. példa szerint előállított 4 g (III) képletű vegyület 9,2 ml toluol és 8 ml metil-izobutil-ke-ton elegyével készült oldatához hozzáadunk 2,8 ml vízben oldott 2,83 g kálium-karbonátot, majd 1,6 g 4-amino-4-fenil-piperidint, és az elegyet 12 órán át 70 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet
10 szobahőmérsékletre hűtjük, hozzáadunk 16 ml vizet, a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist mossuk kétszer 16 ml vízzel, savanyítjuk 16 ml vízzel hígított 1,5 ml 12N sósavoldattal, a fázisokat elválasztjuk. A savas fázist kétszer 10 ml toluollal extraháljuk, majd 2 ml 10N nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk, és kétszer 30 ml toluollal extraháljuk. A szerves fázist
15 magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az oldószert vákuumban lehajtjuk. Ílymódon 4 g várt terméket kapunk, olaj formájában.

4. PÉLDA

(R)-(+)-3-{1-[2-(4-Benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-2-il)-etil]-4-fenil-
20 piperidin-4-il}-1,1-dimetil-urea fumarát só (A vegyület).

A 3. példában kapott 32,3 g (VI) képletű vegyület és 150 ml diklór-metán szuszpenziójához hozzáadunk 100 ml 20 súly % -os kálium-karbonát oldatot, és az elegyet gyorsan kevertetjük. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist extraháljuk 50 ml diklór-metánnal, az egyesített szerves fázisokat
25 magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és a kapott oldathoz hozzáadunk 16,5 ml trietil-amint. Ezt az oldatot nitrogén atmoszféra alatt 2 óra és 15 perc alatt hozzáadagoljuk 42 ml 1.4M foszgén -10 °C-ra hűtött toluolos

oldatához, az adagolás közben a reakcióelegy hőmérsékletét $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ között tartva, majd az elegyet 30 percen át $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on kevertetjük. Gyorsan a reakcióelegyhez adunk még 5 ml 1.4M toluolos foszgén oldatot, 5 percig kevertetjük az elegyet, majd újabb 5 ml 1.4M toluolos foszgén oldatot adunk hozzá. Ezután 3 perc alatt, $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 50 ml 2M tetrahydro-furános dimetil-amin oldatot adunk a reakcióelegyhez, és keverés közben hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezt követően a reakcióelegyet 200 ml pH 2 szulfát pufferra öntjük, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist mossuk rendre 200 ml pH 2 szulfát pufferral, 200 ml vízzel, 200 ml 10 %-os vizes kálium-karbonát oldattal, majd magnézium-szulfáton szárítjuk és szűrjük, végül az oldatról az oldószert vákuumban lehajtjuk. A maradékot feloldjuk 50 ml acetonnal, és ezt az oldatot hozzáöntjük 6,4 g fumársav 256 ml acetonnal készült oldatához, amelyet előzőleg reflux hőmérsékletre melegítettünk. Az elegyet 15 percen át $57\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on kevertetjük, majd hagyjuk $26\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra lehűlni. A kapott csapadékot centrifugázással elkülönítjük, kétszer 50 ml acetonnal mossuk, éjszakán át vákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk. 29,1 g A vegyületet kapunk, fumarát sója formájában.

Hozam : 75 % (a VI vegyületre számolva)

68.25 % (a III vegyületre számolva).

Olvadáspont : $201.5\text{ }^{\circ}\text{C}$

$\alpha_D^{20} = +19.1^{\circ}$ ($c = 1$; MeOH).

5. PÉLDA

(R)-(+)-3-{1-[2-(4-Benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-2-il)-etil]-4-fenil-piperidin-4-il}-1,1-dimetil-urea szukcinát só (A vegyület)

a) 92.6 g (III) képletű vegyület 200 ml metil-izobutil-ketonnal készült oldatához keverés közben hozzáadunk 58 g terc-butil-(4-fenil-piperidin-4-



il)-karbamátot (IV vegyületet), majd 31,6 g kálium-karbonát 32 ml vízzel készült oldatát, és 23 órán át 70 °C-on kevertetjük az elegyet. A reakcióelegyet 50 °C-ra hűtjük, 1 óra alatt 460 ml vizet adagolunk hozzá, majd 30 °C-ra hűtjük, és a fázisokat elválasztjuk.

- 5 A szerves fázist, amely az (V) képletű vegyületet tartalmazza, közvetlenül felhasználjuk a következő lépéshez.

- b) Az (V) képletű vegyület metil-izobutil-ketonos oldatát, amelyet az a) lépésben kaptunk, keverés közben 30 °C-ra melegítjük, 45 perc alatt
10 hozzácsepegtetünk 80 ml 12M sósavoldatot, majd hozzáadunk 380 ml vizet. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist elöntjük, a vizes fázist 380 ml etil-acetáttal mossuk, 115 ml 10M vizes nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk, 380 ml toluollal extraháljuk, a toluolos fázist négyszer 380 ml vízzel mossuk. Ezután a szerves fázishoz 380 ml vizet adunk, és 32 ml 12M
15 sósavoldattal megsavanyítjuk az elegyet. A szerves fázist elöntjük, a vizes fázist 42 ml 10M vizes nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk, és háromszor 380 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, a szűrletet vákuumban betöményítjük, amíg 330 g oldatot kapunk. Ezt a szerves fázist, amely a (VI) képletű vegyületet tartalmazza, a
20 következő lépésbe visszük.

- c) 60.7 g 1,1'-karbonil-diimidazol 607 ml diklór-metánnal készült oldatát 0 °C-ra hűtjük, és nitrogén atmoszféra alatt, keverés közben, 3 óra alatt hozzácsepegtetjük a (VI) vegyület diklór-metános oldatát, amelyet a b) lépésben kaptunk, eközben a reakcióelegy hőmérsékletét 0 °C-on tartjuk. Az
25 adagolás után a 0 °C-os reakcióelegybe 45 perc alatt bevezetünk 32.8 g dimetil-amin gázt. Az elegy hőmérséklete 10 °C-ra emelkedik, a



buborékoltatás végén pedig 3 °C. Keverés közben 20 °C-ra engedjük melegedni az elegyet. Hozzáadunk 1000 ml vizet, 15 perc keverés után a vizes fázist leválasztjuk, ezt a műveletet háromszor megismételjük. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az oldószert
5 vákuumban lehajtjuk.

112.6 g olajat kapunk, amely súly szerint 78 % -ban az A vegyületet tartalmazza.

d) A fenti olajból 65.9 g-ot (azaz 51.4 g A vegyületet) 52 ml acetonban
10 oldunk, az oldathoz szobahőmérsékleten, néhány perc alatt hozzáadjuk 10.5 g borostyánkősav 425 ml acetonnal készült oldatát, majd az elegyet 24 órán át kevertetjük. A képződött csapadékot centrifugázással elkülönítjük, háromszor 50 ml acetonnal mossuk, éjszakán át szobahőmérsékleten, vákuumban száradni hagyjuk. 48.7 g terméket kapunk, amely az A vegyület
15 szukcinát sója.

A sóképzés hozama : 78.7 %

Összhozam : 63.1 % (a III vegyületre számolva).

Olvadáspont : 155 °C

$\alpha_D^{20} = +17.5^\circ$ (c = 1 ; MeOH).



IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) képletű R-(+)-3-{1-[2-(4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-2-il)-etil]-4-fenil-piperidin-4-il}-1,1-dimetil-urea, ennek sói,
5 szolvátjai és/vagy hidrátjai előállítására azzal jellemezve, hogy a (VI) képletű (+)-[2-[2-(4-amino-4-fenil-piperidin-1-il)-etil]-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-4-il]-fenil-metanont inert oldószerben előbb - bázis jelenlétében, vagy anélkül - reaktív szénsavszármazékkal, majd pedig dimetil-aminnal reagáltatjuk, és az így kapott (I) képletű vegyületet, ha kívánjuk,
10 gyógyászatilag elfogadott ásványi vagy szerves savakkal sójává alakítjuk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reaktív szénsavszármazék 1,1'-karbonil-diimidazol, vagy foszgén, vagy p-nitrofenil-kloroformiát.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy
15 a reaktív szénsavszármazékot 1 - 3 mólekvivalens arányban vesszük a (VI) képletű vegyület mólekvivalensére számolva.
4. Az 1. - 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy foszgén, vagy p-nitrofenil-kloroformiát alkalmazásakor a reakciót bázis jelenlétében végezzük, amely lehet trietil-amin, N,N-diizopropil-etilamin,
20 vagy N-metil-morfolin.
5. Az 1. - 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a bázist 1 - 6 mólekvivalens arányban vesszük a reaktív szénsavszármazék mólekvivalensére számolva.
6. Az 1. - 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy
25 dimetil-amint alkalmazunk, a (VI) képletű vegyület mólekvivalensére számolva 1 - 6 mólekvivalens arányban.

7. Az 1. - 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az inert oldószer diklór-metán, 1,2- diklór-etán, kloroform vagy széntetraklorid.
8. Az 1. - 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót -20°C és 25°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.
- 5 9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (VI) képletű (+)-[2-[2-(4-amino-4-fenil-piperidin-1-il)-etil]-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-4-il]-fenil-metanont, vagy sóit az (V) képletű terc-butyl-(+)-(1-{2-[4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)morfolin-2-il]-etil}-4-fenil-piperidin-4-il)-karbamátból állítjuk elő úgy, hogy inert oldószerben savval reagáltatjuk, és
10 az így kapott (VI) képletű vegyületet, ha kívánjuk, sójává alakítjuk.
10. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a sav sósav, trifluor-ecetsav, vagy hangyasav.
11. A 9. vagy 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a savat 4 - 10 mólekvalens arányban vesszük az (V) képletű vegyület
15 mólekvalensére számolva.
12. A 9. - 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az inert oldószer metil-izobutil-keton, diklór-metán, etil-acetát, toluol, vagy ezek keveréke.
13. A 9. - 12. igénypontok valamelyike szerinti eljárás, azzal
20 jellemezve, hogy a reakciót 10°C és 60°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.
14. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (V) képletű terc-butyl (+)-(1-{2-[4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-2-il]-etil}-4-fenil-piperidin-4-il)-karbamátot vagy sóját úgy állítjuk elő, hogy a
25 (III) képletű (+)-4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-2-(2-benzolszulfoniloxi-etil)-morfolint a (IV) képletű terc-butyl-(4-fenil-piperidin-4-il)-karbamáttal

reagáltatjuk bázis jelenlétében, inert oldószer és víz elegyében, és az így kapott (V) képletű vegyületet, ha kívánjuk, sójává alakítjuk.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (IV) képletű vegyületet 1 - 1,25 mólekvivalens arányban alkalmazzuk a (III) képletű vegyület mólekvivalensére számolva.

16. A 14. vagy 15. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a bázis valamely alkálifém-hidroxid, alkálifém-karbonát, vagy hidrogénkarbonát.

17. A 14. - 16. igénypontok egyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a bázist 1 - 3 mólekvivalens arányban alkalmazzuk a (III) képletű vegyület mólekvivalensére számolva.

18. A 14. - 17. igénypontok egyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a vizet térfogatban mért 1 - 3 ekvivalens arányban vesszük a bázis súly ekvivalensére számolva.

19. A 14. - 18. igénypontok egyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az inert oldószer metil-izobutil-eton, toluol, acetonitril, etanol, vagy ezek keveréke.

20. A 14. - 19. igénypontok egyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót 20°C és 90°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

21. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (VI) képletű (+)-[2-[2-(4-amino-4-fenil-piperidin-1-il)-etil]-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-4-il]-fenil-metanont vagy sóját a (III) képletű (+)-4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-2-(2-benzolszulfoniloxi-etil)-morfolin és a (IX) képletű 4-amino-4-fenil-piperidin reakciójával állítjuk elő bázis jelenlétében, inert



oldószer és víz elegyében, és az így kapott (VI) képletű vegyületet, ha kívánjuk, sójává alakítjuk.

22. A 21. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (IX) képletű vegyületet 1 - 1.25 mólekivivalens arányban alkalmazzuk a (III) képletű vegyület mólekivivalensére számolva.

23. A 20. vagy 21. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a bázis valamely alkálifém-hidroxid, alkálifém-karbonát, vagy hidrogénkarbonát.

24. A 21. - 23. igénypontok egyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a bázist 1 - 3 mólekivivalens arányban vesszük a (III) képletű vegyület mólekivivalensére számolva.

25. A 21. - 24. igénypontok egyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a vizet térfogatban mérve 1 - 3 ekvivalens arányban alkalmazzuk a bázis súly ekvivalensére számolva.

26. A 21. - 25. igénypontok egyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az inert oldószer metil-izobutil-keton, toluol, acetonitril, etanol, vagy ezen oldószerek keveréke.

27. A 21. - 26. igénypontok egyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót 20°C és 90°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

28. Eljárás a (VI) képletű (+)-[2-[2-(4-amino-4-fenil-piperidin-1-il)-etil]-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-4-il]-fenil-metanon, vagy sója előállítására azzal jellemezve, hogy az (V) képletű terc-butyl-(+)-(1-{2-[4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-2-il]-etil}-4-fenil-piperid-4-il)-karbamát, vagy sója védőcsoportját inert oldószerben, valamely savval

lehasítjuk, és az így kapott (VI) képletű vegyületet, ha kívánjuk, sójává alakítjuk.

29. A 28. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (V) képletű $\text{terc-butil-(+)-(1-\{2-[4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-2-il]-etil\}-4-fenil-piperidin-4-il)-karbamát}$ ot, vagy sóját úgy állítjuk elő, hogy a (III) képletű $\text{(+) -4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-2-(2-benzolszulfoniloxi-etil)-morfolint}$ a (IV) képletű $\text{terc-butil(4-fenil-piperidin-4-il)-karbamáttal}$ reagáltatjuk bázis jelenlétében, inert oldószer és víz elegyében, és az így kapott (V) képletű vegyületet, ha kívánjuk, sójává alakítjuk.

30. Eljárás az (V) képletű $\text{terc-butil-(+)-(1-\{2-[4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-2-il]-etil\}-4-fenil-piperidin-4-il)-karbamát}$, vagy sója előállítására azzal jellemezve, hogy a (III) képletű $\text{(+) -4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-2-(2-benzolszulfoniloxi-etil)-morfolint}$ a (IV) képletű $\text{terc-butil-(4-fenil-piperidin-4-il)-karbamáttal}$ reagáltatjuk bázis jelenlétében, inert oldószer és víz elegyében, és az így kapott (V) képletű vegyületet, ha kívánjuk, valamely sójává alakítjuk.

31. Eljárás a (VI) képletű $\text{(+) -[2-[2-(4-amino-4-fenil-peridinin-il)-etil]-2-(3,4-difluor-enil)-morfolin-4-il]-fenil-etanon}$, vagy sója előállítására azzal jellemezve, hogy a (III) képletű $\text{(+) -4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-2-(2-benzolszulfoniloxi-etil)-morfolint}$ a (IX) képletű $\text{4-amino-4-fenil-piperidinnel}$ reagáltatjuk bázis jelenlétében, inert oldószer és víz elegyében, és az így kapott (VI) képletű vegyületet, ha kívánjuk, sójává alakítjuk.

32. Az alábbi képletű $\text{(+) -[2-[2-(4-amino-4-fenil-iperidinin-il)-etil]-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-4-il]-fenil-metanon}$, és sói.

33. A (V) képletű $\text{terc-butil-(+)-(1-\{2-[4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-morfolin-2-il]-etil\}-4-fenil-piperidin-4-il)-karbamát}$ és sói.

34. A (III) képletű (+)-4-benzoil-2-(3,4-difluor-fenil)-2-(2-benzolszulfoniloxi-etil)-morfolin.

5

3 oldal rajzzal
2002.09.09
RK
C. Gy. Á. F. M.

10

15

20

25 Őri/CsI

P0201322



A2

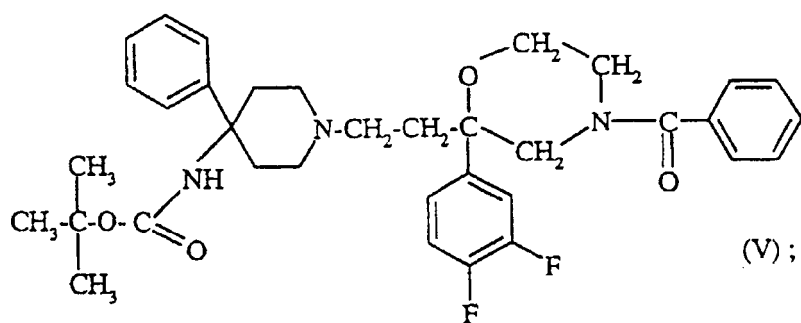
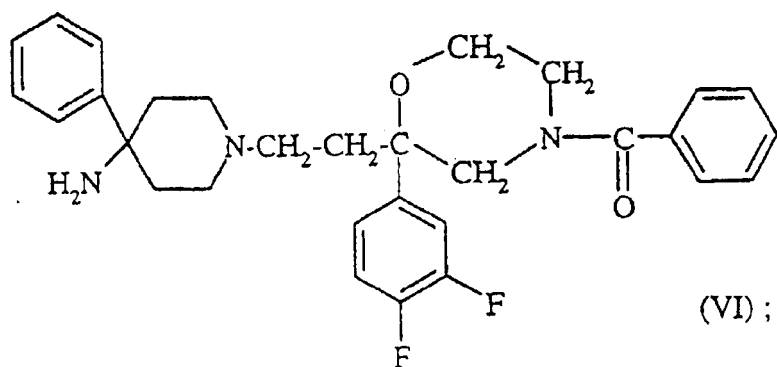
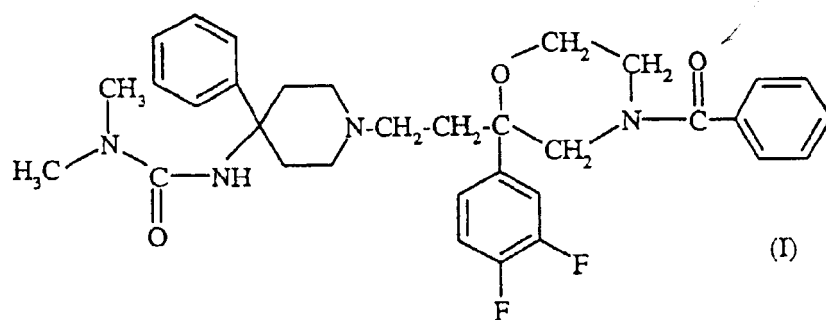
WO 00/39126

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

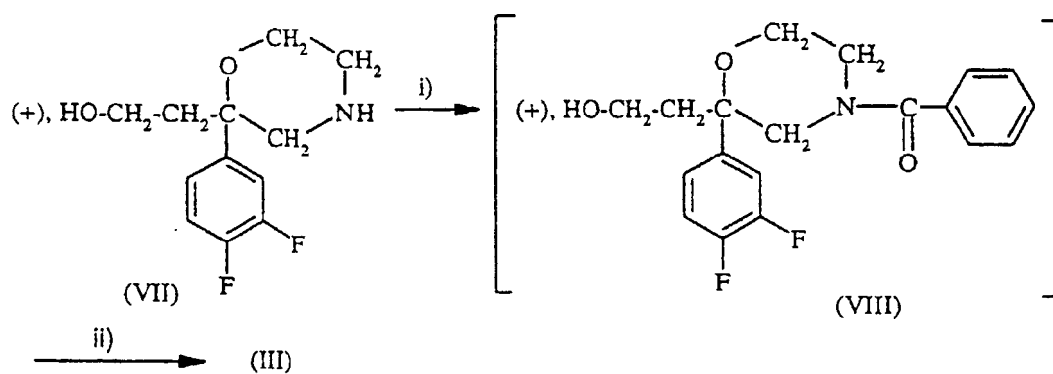
PCT/FR99/03123

SSY-21

3/1



REAKCIÓSÉMA

Calixarene

P0201322

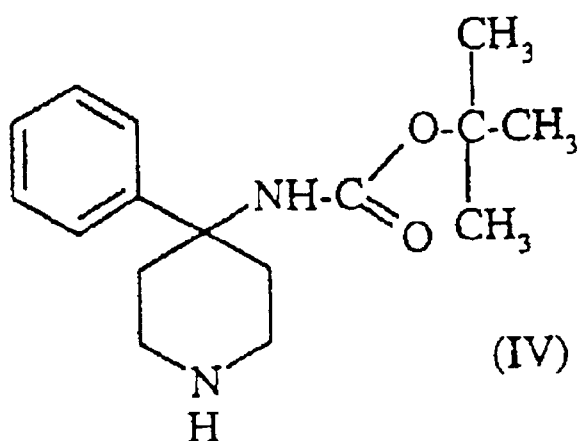
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

WO 00/39126

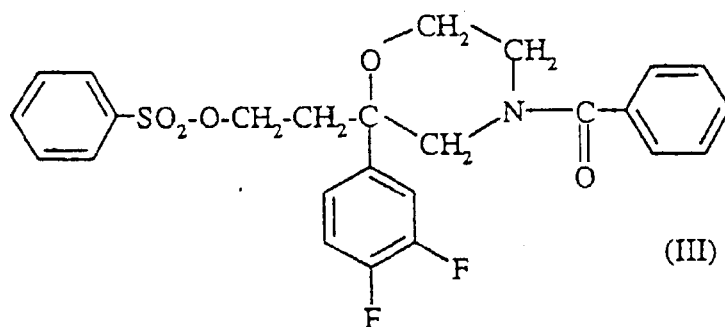
PCT/FR99/03123

SSY-21

3/2

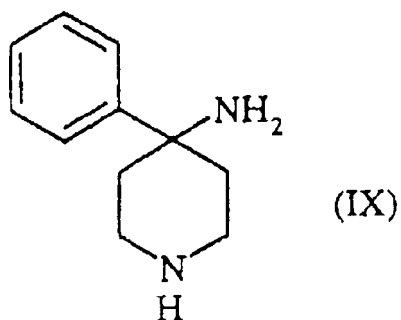


(IV)



(III)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



Handwritten signature

