



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I460164 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：098142938

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 15 日

(51)Int. Cl. : C07D241/04 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/18 匈牙利 P0800765

(71)申請人：羅特格登公司 (匈牙利) RICHTER GEDEON NYRT. (HU)
匈牙利

(72)發明人：亞根可訟格 伊瓦 AGAINE CSONGOR, EVA (HU)；吉卜拉 拉茲羅 CZIBULA, LASZLO (HU)；諾拉狄 卡塔林 NOGRADI, KATALIN (HU)；茱哈茲 巴琳特 JUHASZ, BALINT (HU)；西布克 佛南克 SEBOK, FERENC (HU)；葛藍波斯 瓊斯 GALAMBOS, JANOS (HU)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

WO 2005/012266A1

WO 2008/142461A1

審查人員：陳成寶

申請專利範圍項數：3 項 圖式數：0 共 24 頁

(54)名稱

哌嗪化合物及其鹽酸鹽的製備方法

PROCESS FOR THE PREPARATION OF PIPERAZINE COMPOUNDS AND HYDROCHLORIDE SALTS THEREOF

(57)摘要

本發明係有關一種製備通式(I)化合物之新穎方法，其中 R_1 及 R_2 係獨立地表示氫或-選擇性經芳基取代之直鏈或分支鏈 C_{1-6} 烷基，或-含有 1 至 3 個雙鍵之 C_{2-7} 烯基，或-單環性、雙環性或三環性芳基，選擇性經一或多個以下基團所取代： C_{1-6} 烷氧基、三氟- C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷酯基、芳基、 C_{1-6} 烷硫基、鹵素或氰基，或-選擇性經取代之單環性、雙環性或三環性 C_{3-14} 環烷基， R_1 及 R_2 連同相鄰氮一起形成飽和或不飽和選擇性經取代單環性或雙環性雜環性環，其可含有其他選自氧、氮或硫原子之雜原子及其鹽酸鹽及/或水合物及/或溶劑合物，其係藉由於鹼存在下將式(III)反式 4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌-1-基]-乙基}-環己胺或其鹽或水合物或溶劑合物溶解或懸浮於惰性溶劑中，隨後添加通式(VI)之碳酸衍生物(其中 R 係為具有 C_{1-6} 直鏈或分支鏈之烷基或 C_{1-2} 完全鹵化烷基，Z 係為-O-R 或-X，其中 R 如前文所述，X 係為鹵素)，且使所得之通式(IV)化合物(其中 Q 係為 C_{1-6} 烷基或完全氯化 C_{1-3} 烷基)於原位或選擇性於單離態下與通式(V)之胺(其中 R_1 及 R_2 係如前文描述)反應，以製得通式(I)化合物，且選擇性形成其鹽酸鹽及/或水合物及/或溶劑合物。

The invention relates to a new process for the preparation of compounds of general formula (I) wherein R_1 and R_2 represent independently hydrogen or - C_{1-6} alkyl with straight or branched chain optionally substituted with aryl group, or - C_{2-7} alkenyl containing 1-3 double bonds, or - monocyclic, bicyclic or tricyclic aryl optionally substituted with one or more C_{1-6} alkoxy, trifluoro- C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} -

alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkanoyl, aryl, C₁₋₆ alkylthio, halogen or cyano, or - optionally substituted monocyclic, bicyclic or tricyclic C₃₋₁₄ cycloalkyl group, R₁ and R₂ together with the adjacent nitrogen form a saturated or unsaturated optionally substituted monocyclic or bicyclic heterocyclic ring which may contain further heteroatoms selected from oxygen, nitrogen, or sulphur atoms and hydrochloric acid salts and/or hydrates and/or solvates thereof, by dissolving or suspending trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-cyclohexylamine of formula (III) or a salt or a hydrate or a solvate thereof in an inert solvent in the presence of a base then adding a carbonic acid derivative of general formula (VI) wherein R is alkyl with C₁₋₆ straight or branched chain or C₁₋₂ fully halogenated alkyl, Z is -O-R or -X, wherein R is as described above, X is halogen, and reacting the compound of general formula (IV) obtained wherein Q is C₁₋₆ alkyl or fully chlorinated C₁₋₃ alkyl, in situ or, optionally in isolated state with an amine of general formula (V) wherein R₁ and R₂ are as described above to obtain the compound of general formula (I) and then optionally forming the hydrochloride salts and/or hydrates and/or solvates thereof.



民國103年7月15日修正

年 月 日 修正

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：098142938

※申請日：098年12月15日

※IPC分類：C07D 241/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文／英文)

哌啶化合物及其鹽酸鹽的製備方法

Process for the preparation of piperazine compounds and hydrochloride salts thereof

二、中文發明摘要：

本發明係有關一種製備通式 (I) 化合物之新穎方法，其中

R_1 及 R_2 係獨立地表示氫或

- 選擇性經芳基取代之直鏈或分支鏈 C_{1-6} 烷基，或
- 含有 1 至 3 個雙鍵之 C_{2-7} 烯基，或
- 單環性、雙環性或三環性芳基，選擇性經一或多個以下基團所取代： C_{1-6} 烷氧基、三氟- C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷醯基、芳基、 C_{1-6} 烷硫基、鹵素或氰基，或
- 選擇性經取代之單環性、雙環性或三環性 C_{3-14} 環烷基，

R_1 及 R_2 連同相鄰氮一起形成飽和或不飽和選擇性經取代單環性或雙環性雜環性環，其可含有其他選自氧、氮或硫原子之雜原子

及其鹽酸鹽及／或水合物及／或溶劑合物，其係藉由於鹼

存在下將式 (III) 反式 4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌
1-基]-乙基}-環己胺或其鹽或水合物或溶劑合物溶解或懸
浮於惰性溶劑中，隨後添加通式 (VI) 之碳酸衍生物 (其
中 R 係為具有 C₁₋₆ 直鏈或分支鏈之烷基或 C₁₋₂ 完全鹵化
烷基，Z 係為 -O-R 或 -X，其中 R 如前文所述，X 係為鹵
素)，且使所得之通式 (IV) 化合物 (其中 Q 係為 C₁₋₆
烷基或完全鹵化 C₁₋₃ 烷基) 於原位或選擇性於單離態下
與通式 (V) 之胺 (其中 R₁ 及 R₂ 係如前文描述) 反應，
以製得通式 (I) 化合物，且選擇性形成其鹽酸鹽及／或
水合物及／或溶劑合物。

三、英文發明摘要：

The invention relates to a new process for the preparation of compounds of general formula (I) wherein

R₁ and R₂ represent independently hydrogen or

- C₁₋₆ alkyl with straight or branched chain optionally substituted with aryl group, or
- C₂₋₇ alkenyl containing 1-3 double bonds, or
- monocyclic, bicyclic or tricyclic aryl optionally substituted with one or more C₁₋₆ alkoxy, trifluoro-C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆-alkoxycarbonil, C₁₋₆alkanoyl, aryl, C₁₋₆ alkylthio, halogen or cyano, or
- optionally substituted monocyclic, bicyclic or tricyclic C₃₋₁₄ cycloalkyl group,

R₁ and R₂ together with the adjacent nitrogen form a saturated or unsaturated optionally substituted monocyclic or bicyclic heterocyclic ring which may contain further heteroatoms selected from oxygen, nitrogen, or sulphur atoms

and hydrochloric acid alts and/or hydrates and/or solvates thereof, by dissolving or suspending trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-cyclohexylamine of formula (III) or a salt or a hydrate or a solvate thereof in an inert solvent in the presence a base then adding a carbonic acid derivative of general formula (VI) wherein R is alkyl with C₁₋₆ straight or branched chain or C₁₋₂ fully halogenated alkyl, Z is -O-R or -X, wherein R is as described above, X is halogen, and reacting the compound of general formula (IV) obtained wherein Q is C₁₋₆ alkyl or fully chlorinated C₁₋₃ alkyl, in situ or, optionally in isolated state with an amine of general formula (V) wherein R₁ and R₂ are as described above to obtain the compound of general formula (I) and then optionally forming the hydrochloride salts and/or hydrates and/or solvates thereof.

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

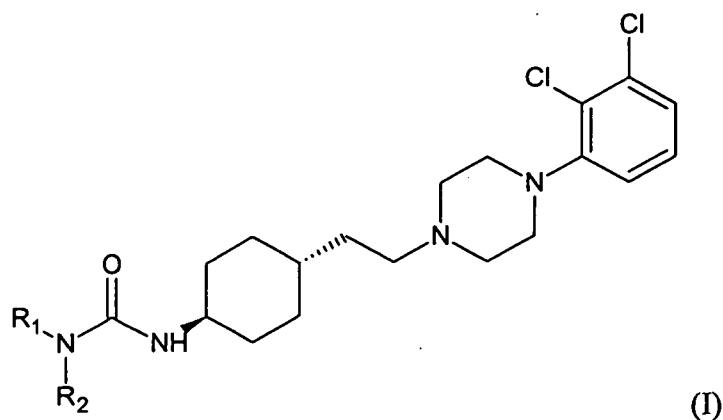
(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種製備通式 (I) 之反式 N-{4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌咍-1-基]-乙基}-環己基}-脲化合物的新穎方法



其中 R_1 及 R_2 係獨立地表示

- 氫或
- 選擇性經芳基取代之直鏈或分支鏈 C_{1-6} 烷基，或
- 含有 1 至 3 個雙鍵之 $-C_{2-7}$ 烯基，或
- 選擇性經取代之單環性、雙環性或三環性環烷基，或

R_1 及 R_2 連同相鄰氮原子一起可形成選擇性經取代、飽和或不飽和、單環性或雙環性雜環性環，其可含有其他選自氧、氮或硫原子之雜原子及其鹽酸鹽及／或水合物及／或溶劑合物。

【先前技術】

鹼形式之通式 (I) 化合物原來係揭示於匈牙利專利

說明書編號 P0302451。該說明書中列出三個用以製備鹼形式之式 (I) 化合物的反應路徑 (A、B、C 方法)。

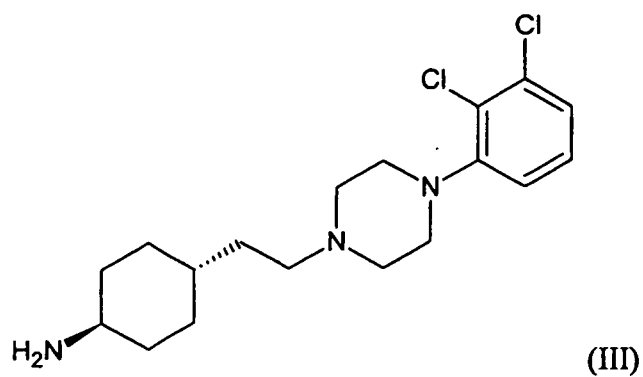
方法“A”中，適當之胺與(硫代)胺基甲醯氯反應，產生通式(I)之最終產物。根據 P0302451 之 A 方法，“A”程序產生產物之產率僅有 65% 且花費極長反應時間。根據方法 B，異(硫代)氰酸酯與胺化合物反應。“B”方法之缺點係使用此程序僅可製備式(I)中 R_1 及 R_2 其中一者為氫的化合物。根據 P0302451 之“C”方法，適當之胺轉變成異(硫代)氰酸酯衍生物，之後此異(硫代)氰酸酯衍生物與胺反應，產生所需之式(I)最終產物。方法 C 之總產率極低，僅有 52%。

“A”及“C”程序之缺點是長反應時間(48 及 20 小時)及較差之產率(65%及 52%)。此外，“A”及“C”程序中，所得最終產物應於額外的純化(再結晶)步驟中純化，產生適當品質之產物。

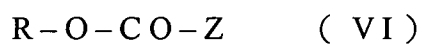
【發明內容】

吾人目的係發展一種方法，此方法以優異產率提供未經取代及經單取代及經二取代之通式(I)脲化合物。

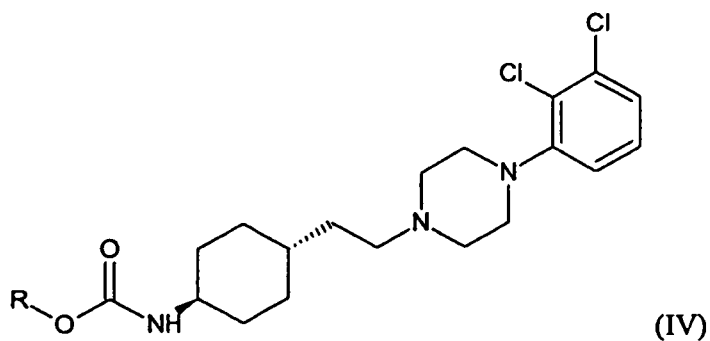
吾人已驚異地發現藉由使式(III)反式 4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌咁-1-基]-乙基}-環己胺



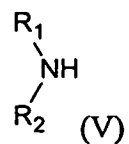
或其鹽及／或水合物及／或溶劑合物與通式（VI）碳酸衍生物進行反應



（其中 R 係為 C₁₋₆ 直鏈或分支鏈烷基或完全鹵化 C₁₋₂ 烷基，Z 係為 -O-R 或 -X，其中 R 如前文所述，X 係為鹵素），隨後使所得之通式（IV）化合物



（其中 R 如前文所述）與通式（V）之胺衍生物反應



（其中

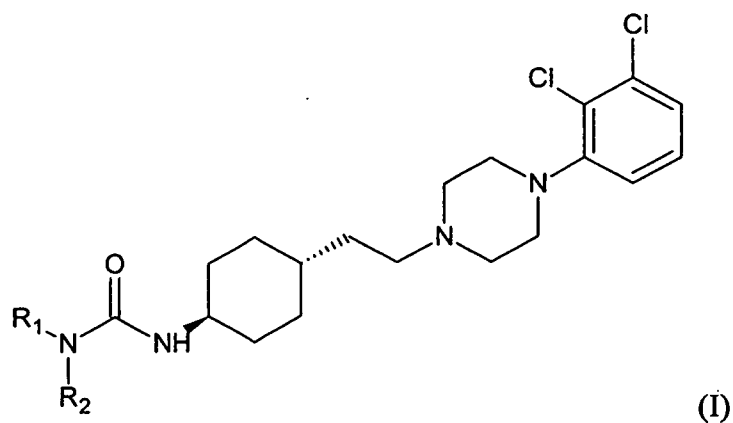
R₁ 及 R₂ 係獨立地表示

- 氫或

- 選擇性經芳基取代之直鏈或分支鏈 C_{1-6} 烷基，或
- 含有 1 至 3 個雙鍵之 C_{2-7} 烯基，或
- 單環性、雙環性或三環性芳基，選擇性經一或多個以下基團所取代： C_{1-6} 烷氧基、三氟- C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷醯基、芳基、 C_{1-6} 烷硫基、鹵素或氰基，或
- 選擇性經取代之單環性、雙環性或三環性環烷基，或

R_1 及 R_2 連同相鄰氮一起可形成飽和或不飽和選擇性經取代單環性或雙環性雜環性環，其可含有其他選自氧、氮或硫原子之雜原子)

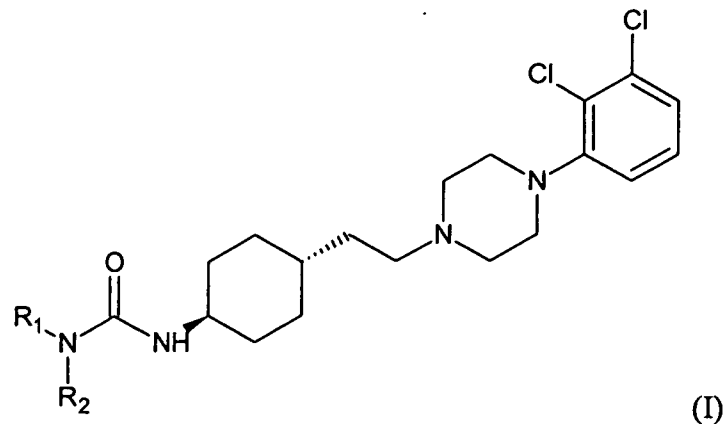
吾人於極高產率下取得通式 (I) 化合物



其中 R_1 及 R_2 係如前文描述。

【實施方式】

本發明係有關一種製備通式 (I) 化合物之新穎方法



其中 R_1 及 R_2 係獨立地表示

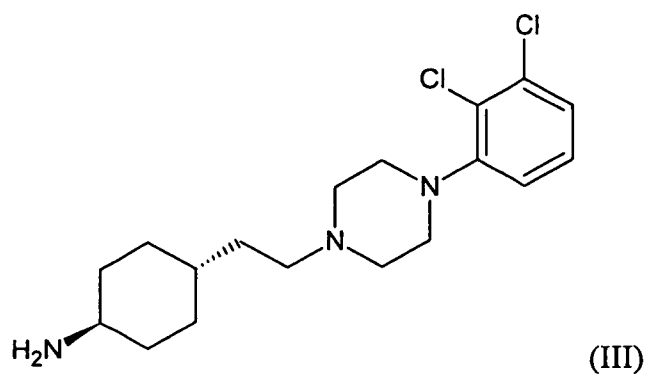
- 氫或
- 選擇性經芳基取代之直鏈或分支鏈 C_{1-6} 烷基，或
- 含有 1 至 3 個雙鍵之 C_{2-7} 烯基，或
- 單環性、雙環性或三環性芳基，選擇性經一或多個以下基團所取代： C_{1-6} 烷氧基、三氟- C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷醯基、芳基、 C_{1-6} 烷硫基、鹵素或氰基，或
- 選擇性經取代之單環性、雙環性或三環性環烷基，或

R_1 及 R_2 連同相鄰氮一起可形成飽和或不飽和選擇性經取代單環性或雙環性雜環性環，其可含有選自氧、氮或硫原子之雜原子

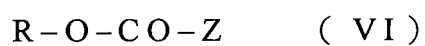
及其鹽酸鹽及／或水合物及／或溶劑合物。

在 R_1 及 R_2 之意義中，芳基係表示例如苯基、甲苯基、萘基或菲基。

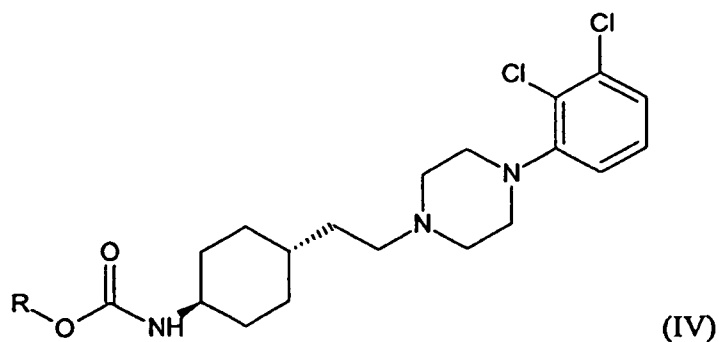
執行本發明方法，式 (III) 化合物反式 4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌咩-1-基]-乙基}-環己基-胺



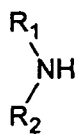
或其鹽或水合物或溶劑合物係於鹼存在下溶解或懸浮於惰性溶劑中，且與通式 (VI) 碳酸衍生物反應



(其中 R 係為具有直鏈或分支鏈之 C₁₋₆ 烷基，或 C₁₋₂ 完全鹵化烷基，Z 係為 -O-R 或 -X，其中 R 如前文所述，X 係為鹵素)，產生通式 (IV) 化合物



(其中 R 如前文所述)。之後，所得之通式 (IV) 化合物與通式 (V) 之胺反應



(其中 R₁ 及 R₂ 係如前文描述)，產生通式 (I) 化合物。前述反應可於原位在惰性溶劑中或在單離通式 (IV)

化合物後進行。

可使用於本發明方法之適當溶劑係包括惰性、水不可溶混溶劑，例如甲苯、二氯甲烷、氯苯或二甲苯。本發明較佳具體實施態樣中，該溶劑係二氯甲烷。

可使用於本發明方法之適當鹼係包括有機鹼，較佳為三級胺，例如三乙胺。

在通式 (VI) 碳酸衍生物之取代基意義中，當 R 係表示完全鹵化烷基時，該烷基可為例如三氯甲基或五氯乙基。本發明較佳具體實施態樣中，該碳酸衍生物係為氯甲酸酯或雙-三氯甲基碳酸酯。

執行本發明方法，可依一種方式進行通式 (IV) 及 (V) 化合物間之反應，在單離步驟後，通式 (IV) 胺基甲酸酯化合物與通式 (V) 之胺反應。然而，因為通式 (IV) 化合物之單離性差，故前述反應較佳可於原位在惰性溶劑中進行，進行方式係將適當之通式 (V) 之胺添加至式 (III) 及 (VI) 之反應混合物中。在此後一種情況下，自式 (III) 化合物開始，經由未單離的通式 (IV) 化合物，在超過 90% 之高產率下取得通式 (I) 化合物。

根據技術文獻，本發明方法之優點如下：產率由 52 至 65% 增至 95%，藉由使用該程序，除 N-經單取代之式 (I) 化合物外，亦可製得 N-經二取代之化合物。

本發明係有關一種製備通式 (I) 反式 N-{4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-吡啶-1-基]-乙基}-環己基}-脲鹼及其鹽酸鹽之方法。

本發明產生通式 (I) 反式 N-{4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-吡啶-1-基]-乙基}-環己基}-脲鹼之具體實施態樣中，反應混合物之單離純化係以一種方式進行，使得在水性稀釋後，反應混合物以有機溶劑萃取，且可藉已知方式（較佳係藉由移除溶劑）單離出式 (I) 之鹼化合物。

本發明較佳具體實施態樣中，未單離該鹼，但在水性稀釋後，反應混合物以鹽酸加以酸化至 pH 2 至 4，隨後反應混合物係藉蒸餾轉化成水性懸浮液，以高純度及超過 90% 之產率下單離出式 (I) 化合物之鹽酸鹽。

實施例

藉由以下非限制實施例進一步說明本發明。

實施例 1

反式 N-(4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-吡啶-1-基]-乙基}-環己基)-胺基甲酸甲酯

將 6.45 克 (0.015 莫耳) 之式 (III) 化合物二鹽酸鹽添加至 125 毫升二氯甲烷及 12.25 毫升三乙胺之混合物中，所得之濃稠懸浮液於介於 20 至 25°C 間之溫度下攪拌一小時。在介於 5 至 10°C 間之溫度下，將所得懸浮液添加至 2.3 毫升 (0.03 莫耳) 氯甲酸甲酯於 25 毫升二氯甲烷中之溶液中。所得反應混合物於介於 20 至 25°C 間之溫度下攪拌 3 小時，隨後以 3×150 毫升 (150 克) 之蒸餾水萃取。有機相於真空中蒸發，殘留物以甲醇再結晶。

如此得到 4.5 克之標題產物。

產率：72%。

熔點：143-147 °C

實施例 2

反式 N- (4- { 2- [4- (2,3-二氯苯基) -哌啶 -1-基]-乙基 }-環己基) -胺基甲酸異丙酯

將 6.45 克 (0.015 莫耳) 之式 (III) 化合物二鹽酸鹽添加至 125 毫升二氯甲烷及 12.25 毫升三乙胺之混合物中，所得之濃稠懸浮液於介於 20 至 25°C 間之溫度下攪拌一小時。在介於 5 至 10°C 間之溫度下，將懸浮液添加至 3.7 克 (0.03 莫耳) 氯甲酸異丙酯於 30 毫升甲苯中之溶液中。反應混合物於介於 20 至 25°C 間之溫度下攪拌 3 小時，隨後以 3×150 毫升 (150 克) 之蒸餾水萃取。有機相於真空中蒸發，所得殘留物以異丙醇再結晶。

如此得到 4.4 克之標題化合物。

產率：67%。

熔點：128-131°C

實施例 3

反式 N- (4- { 2- [4- (2,3-二氯苯基) -哌啶 -1-基]-乙基 }-環己基) -胺基甲酸三氯甲酯

將 6.45 克 (0.015 莫耳) 之式 (III) 化合物二鹽酸鹽添加至 125 毫升二氯甲烷及 12.25 毫升三乙胺之混合物

中，所得之濃稠懸浮液於介於 20 至 25℃ 間之溫度下攪拌一小時。在介於 -5-(-10)℃ 間之溫度下，將懸浮液添加至 4.9 克雙(三氯甲基)碳酸酯於 50 毫升二氯甲烷中之溶液中歷經一小時。之後反應混合物於真空中蒸發，殘留物懸浮於 120 毫升蒸餾水中。所得產物藉過濾單離。

如此得到 3.8 克之標題化合物。

產率：49%。

熔點：147-149℃

實施例 4

反式 4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-吡啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲鹽基環己胺

將 6.45 克(0.015 莫耳)之式(III)化合物二鹽酸鹽添加至 125 毫升二氯甲烷及 12.25 毫升三乙胺之混合物中，所得之濃稠懸浮液於介於 20 至 25℃ 間之溫度下攪拌一小時。在介於 -5-(-10)℃ 間之溫度下，將懸浮液添加至 4.9 克雙(三氯甲基)碳酸酯於 50 毫升二氯甲烷中之溶液中歷經一小時。將所得反應混合物添加至 13 克二甲胺於 100 毫升異丙醇(IPA)(40 毫升，0.12 莫耳)中在介於 0-(-10)℃ 間之溫度下冷卻的溶液中，期間反應混合物溫度保持低於 0℃。在介於 0-(-5)℃ 間之溫度攪拌 30 分鐘後，在攪拌下於反應混合物中添加 100 毫升蒸餾水。之後藉由添加濃鹽酸將水相之 pH 調至 7 至 8，反應混合物體積於真空下濃縮至 130 毫升。於所得反應混合物

中 添 加 額 外 70 毫 升 蒸 餾 水 ， 混 合 物 於 真 空 下 濃 縮 至 170 毫 升 。 懸 浮 液 於 20 至 25℃ 攪 拌 歷 經 一 小 時 ， 將 所 得 產 物 藉 過 濾 單 離 。

如 此 得 到 6.6 克 之 標 題 化 合 物 。

產 率 ： 95%

熔 點 ： 208-211 °C

實 施 例 5

反 式 4-{2-[4-(2,3-二 氯 苯 基)-哌 咁 -1-基]-乙 基 }-N,N-二 甲 基 胺 甲 醯 基 環 己 胺 鹽 酸 鹽

將 3.8 克 (0.0075 莫 耳) 之 反 式 N-(4-{2-[4-(2,3-二 氯 苯 基)-哌 咁 -1-基]-乙 基 }-環 己 基)-胺 基 甲 酸 三 氯 甲 酯 溶 於 80 毫 升 二 氯 甲 烷 ， 所 得 溶 液 添 加 至 13 克 二 甲 胺 於 100 毫 升 異 丙 醇 (IPA) (20 毫 升 ， 0.06 莫 耳) 中 在 介 於 0-(-10) °C 間 之 溫 度 下 冷 卻 的 溶 液 中 ， 期 間 反 應 混 合 物 溫 度 保 持 低 於 0°C 。 在 介 於 0-(-5°C) 間 之 溫 度 攪 拌 30 分 鐘 後 ， 在 攪 拌 下 於 反 應 混 合 物 中 添 加 50 毫 升 (50 克) 蒸 餾 水 。 之 後 藉 由 添 加 濃 鹽 酸 將 反 應 混 合 物 之 pH 調 至 3 ， 混 合 物 於 真 空 中 濃 縮 至 60 毫 升 ， 且 添 加 額 外 40 毫 升 (40 克) 之 蒸 餾 水 。 將 反 應 混 合 物 體 積 濃 縮 至 85 毫 升 ， 所 得 懸 浮 液 於 介 於 20 至 25°C 間 之 溫 度 下 攪 拌 一 小 時 ， 所 得 產 物 藉 過 濾 單 離 。

如 此 得 到 3.25 克 之 標 題 化 合 物 。

產 率 ： 95%。

熔點：221-224 °C

實施例 6

反式 4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-吡啶-1-基]-乙基}-
N,N-二甲基胺甲鹽基環己胺鹽酸鹽

將 6.45 克 (0.015 莫耳) 之式 (III) 二鹽酸鹽添加至 125 毫升二氯甲烷及 12.25 毫升三乙胺之混合物中，所得之濃稠懸浮液於介於 20 至 25°C 間之溫度下攪拌一小時。在介於 -5-(-10)°C 間之溫度下，將懸浮液添加至 4.9 克雙(三氯甲基)碳酸酯於 50 毫升二氯甲烷中之溶液中歷經一小時。將所得反應混合物添加至 13 克二甲胺於 100 毫升異丙醇 (IPA) (40 毫升，0.12 莫耳) 中在介於 0-(-10)°C 間之溫度下冷卻的溶液中，期間反應混合物溫度保持低於 0°C。在介於 0-(-5°C) 間之溫度攪拌 30 分鐘後，於攪拌下將 100 毫升蒸餾水添加至反應混合物。之後藉由添加濃鹽酸將水相之 pH 調至 2 至 3，反應混合物濃縮至 130 毫升，且添加額外 70 毫升蒸餾水，將混合物濃縮至 170 毫升。懸浮液於 20 至 25°C 攪拌歷經一小時，所得產物藉過濾單離。

如此得到 6.7 克之標題化合物。

產率：96%。

熔點：221-224 °C

實施例 7

反式 4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-
N,N-二甲基胺甲鹽基環己胺鹽酸鹽

將 6.72 克 (0.015 莫耳) 之式 (III) 化合物二鹽酸鹽單水合物添加至 125 毫升二氯甲烷及 12.25 毫升三乙胺之混合物中，所得之濃稠懸浮液於介於 20 至 25℃ 間之溫度下攪拌一小時。在介於 -5-(-10)℃ 間之溫度下，將懸浮液添加至 4.9 克雙(三氯甲基)碳酸酯於 50 毫升二氯甲烷中之溶液中歷經一小時。將所得反應混合物添加至 13 克二甲胺於 100 毫升異丙醇 (IPA) (40 毫升，0.12 莫耳) 中在介於 0-(-10)℃ 間之溫度下冷卻的溶液中，期間反應混合物溫度保持低於 0℃。在介於 0-(-5℃) 間之溫度攪拌 30 分鐘後，於反應混合物中添加 100 毫升蒸餾水，水相之 pH 藉添加濃鹽酸調至 2 至 3。反應混合物於真空下濃縮至 130 毫升，隨後添加額外 70 毫升水，混合物濃縮至 170 毫升。懸浮液於介於 20 至 25℃ 間之溫度下攪拌一小時，所得產物藉過濾單離。

如此得到 6.7 克之標題化合物。

產率：96%。

熔點：221-224 °C

實施例 8

1-反式 {4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基]-
環己基}脲

將 6.45 克 (0.015 莫耳) 之式 (III) 化合物二鹽酸鹽

添加至 160 毫升二氯甲烷及 12.8 毫升三乙胺之混合物中，所得之濃稠懸浮液於介於 20 至 25℃ 間之溫度下攪拌一小時。在介於 -5- (-10) °C 間之溫度下，將懸浮液添加至 4.9 克雙 (三氯甲基) 碳酸酯於 75 毫升二氯甲烷中之溶液中歷經一小時。將所得反應混合物添加至氨於甲醇之溶液 (110 毫升，17 克/100 毫升) 中在介於 0- (-10) °C 間之溫度下冷卻的溶液中，期間反應混合物溫度保持低於 0°C。在介於 0- (-5°C) 間之溫度攪拌 30 分鐘後，反應混合物於真空中濃縮至 100 毫升，隨後添加 800 毫升蒸餾水。懸浮液於 20 至 25°C 攪拌歷經一小時，所得產物藉過濾單離。

如此得到 5.6 克之標題化合物。

產率：94%。

熔點：221-224 °C

實施例 9

反式 N- { 4- { 2- [4- (2,3-二氯苯基) - 哌 咁 -1-基] - 乙基 } - 環己基 } - N'- 甲基脲鹽酸鹽

將 6.45 克 (0.015 莫耳) 之式 (III) 化合物二鹽酸鹽添加至 125 毫升二氯甲烷及 12.25 毫升三乙胺之混合物中，所得之濃稠懸浮液於介於 20 至 25°C 間之溫度下攪拌一小時。在介於 -5- (-10) °C 間之溫度下，將懸浮液添加至 4.9 克雙 (三氯甲基) 碳酸酯於 50 毫升二氯甲烷中之溶液中歷經一小時。將所得反應混合物添加至甲胺於異丙

醇（IPA）之溶液（60 毫升，12.5 克/100 毫升）中在介於 0-（-10）℃ 間之溫度下冷卻的溶液中，期間反應混合物溫度保持低於 0℃。在介於 0-（-5℃）間之溫度攪拌 30 分鐘後，於反應混合物中添加 130 毫升蒸餾水，水相之 pH 隨後藉添加濃鹽酸調至 2 至 3。反應混合物於真空中濃縮至 120 毫升，添加額外 70 毫升蒸餾水。懸浮液於介於 20 至 25℃ 間之溫度下攪拌一小時，所得產物藉過濾單離。

如此得到 6.6 克之標題化合物。

產率：95%。

熔點：230-255 °C。

實施例 10

反式 N-{4-{2-[4-（2,3-二氯苯基）-哌啶-1-基]-乙基}-環己基脲鹽酸鹽

將 6.45 克（0.015 莫耳）之式（III）化合物二鹽酸鹽添加至 160 毫升二氯甲烷及 12.8 毫升三乙胺之混合物中，所得之濃稠懸浮液於介於 20 至 25℃ 間之溫度下攪拌一小時。在介於 -5-（-10）℃ 間之溫度下，將懸浮液添加至 4.9 克雙（三氯甲基）碳酸酯於 75 毫升二氯甲烷中之溶液中歷經一小時。將所得反應混合物添加至 17 克氨於 100 毫升甲醇（110 毫升）中在介於 0-（-10）℃ 間之溫度下冷卻的溶液中，期間反應混合物溫度保持低於 0℃。在 0-10℃ 攪拌 30 分鐘後，反應混合物於真空中濃縮至 20 毫升，隨後添加 140 毫升蒸餾水。水相之 pH 藉添加濃鹽酸

調至 2 至 3。懸浮液於介於 20 至 25℃ 間之溫度下攪拌一小時，所得產物藉過濾單離。如此得到 5.86 克之標題化合物。

產率：90%。

熔點：250-253 °C（分解）

實施例 11

反式 N-{4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-環己基}-嗎啉-4-碳酸鹽胺

將 6.45 克（0.015 莫耳）之式（III）化合物二鹽酸鹽添加至 125 毫升二氯甲烷及 12.25 毫升三乙胺之混合物中，所得之濃稠懸浮液於介於 20 至 25℃ 間之溫度下攪拌一小時。在介於 -5-（-10）℃ 間之溫度下，將懸浮液添加至 4.9 克雙（三氯甲基）碳酸酯於 50 毫升二氯甲烷中之溶液中歷經一小時。將所得反應混合物添加至 10.44 克（0.12 莫耳）嗎啉於 70 毫升異丙醇（IPA）中在介於 0-（-10）℃ 間之溫度下冷卻的溶液中，期間反應混合物溫度保持低於 0℃。在 0-10℃ 攪拌 30 分鐘後，於攪拌下在反應混合物中添加 100 毫升蒸餾水，水相之 pH 藉添加濃鹽酸調至 7 至 8。反應混合物於真空下濃縮至 130 毫升，添加額外 100 毫升蒸餾水。反應混合物體積於真空中縮減成 150 毫升。懸浮液於介於 20 至 25℃ 間之溫度下攪拌一小時，所得產物藉過濾單離。

如此得到 6.55 克之標題化合物。

產率：93%。

熔點：204-206 °C（分解）。

實施例 12

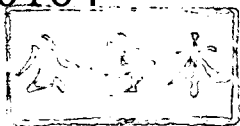
反式 N-{4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-環己基}-嗎啉-4-碳酸鹽胺鹽酸鹽

將 6.45 克（0.015 莫耳）之式（III）化合物二鹽酸鹽添加至 125 毫升二氯甲烷及 12.25 毫升三乙胺之混合物中，所得之濃稠懸浮液於介於 20 至 25°C 間之溫度下攪拌一小時。在介於 -5-（-10）°C 間之溫度下，將懸浮液添加至 4.9 克雙（三氯甲基）碳酸酯於 50 毫升二氯甲烷中之溶液中歷經一小時。將所得反應混合物添加至 10.44 克（0.12 莫耳）嗎啉於 70 毫升異丙醇（IPA）中冷卻至介於 0-（-10）°C 間之溫度的溶液中，期間反應混合物溫度保持低於 0°C。在 0-10°C 攪拌 30 分鐘後，於攪拌下在反應混合物中添加 100 毫升蒸餾水，水相之 pH 調至 2 至 3。反應混合物於真空下濃縮至 130 毫升，添加額外 100 毫升蒸餾水。反應混合物體積隨後於真空下縮減成 150 毫升。懸浮液於介於 20 至 25°C 間之溫度下攪拌一小時，所得產物藉過濾單離。

如此得到 7.1 克標題產物。

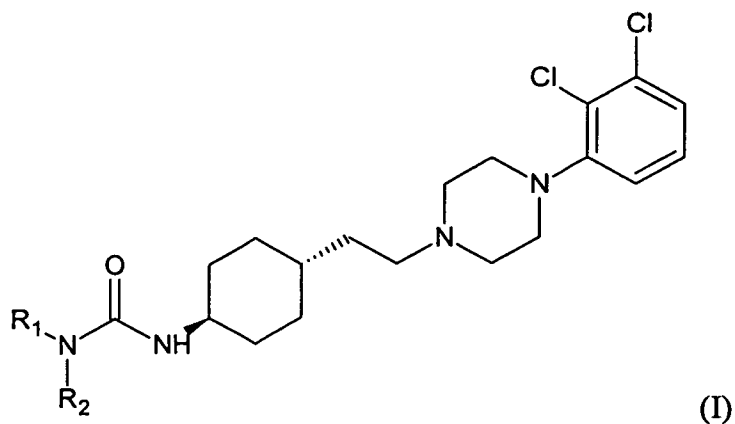
產率：94%。

熔點：197 °C（分解）



七、申請專利範圍：

1. 一種製備通式 (I) 化合物之方法

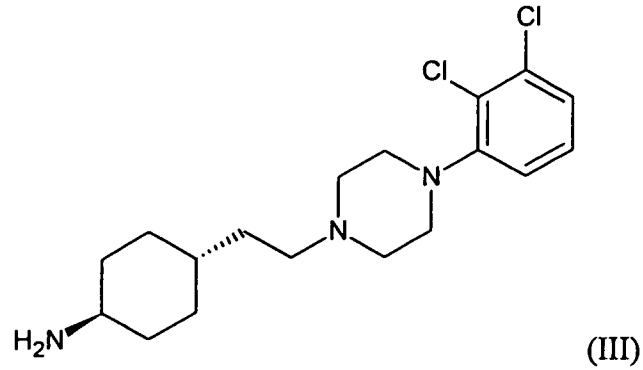


其中 R_1 及 R_2 係獨立地表示

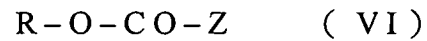
- 氫或
- 選擇性經芳基取代之直鏈或分支鏈 C_{1-6} 烷基，或
- 含有 1 至 3 個雙鍵之 C_{2-7} 烯基，或
- 單環性、雙環性或三環性芳基，選擇性經一或多個以下基團所取代： C_{1-6} 烷氧基、三氟- C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷醯基、芳基、 C_{1-6} 烷硫基、鹵素或氰基，或
- 選擇性經取代之單環性、雙環性或三環性 C_{3-14} 環烷基，或

R_1 及 R_2 連同相鄰氮一起形成飽和或不飽和選擇性經取代單環性或雙環性雜環性環，其可含有其他選自氧、氮或硫原子之雜原子，

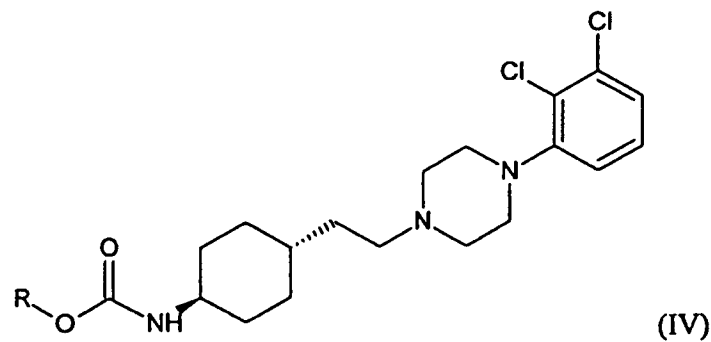
及其鹽酸鹽，其特徵為將式 (III) 之反式 4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-環己胺



或其鹽或水合物或溶劑合物於鹼存在下溶解或懸浮於惰性溶劑中，之後添加通式 (VI) 之碳酸衍生物

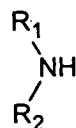


(其中 R 係為具有 C₁₋₆ 直鏈或分支鏈之烷基或 C₁₋₂ 完全鹵化烷基，Z 係為 -O-R 或 -X，其中 R 如前文所述，X 係為鹵素)，及使所得之通式 (IV) 化合物



(其中 R 如前文所述)

於原位或選擇性於單離態與呈自由鹼之通式 (V) 之胺反應



(其中 R₁ 及 R₂ 係如前文所述)，得到通式 (I) 化合

物，及

隨後選擇性

形成其鹽酸鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該通式 (VI) 碳酸衍生物係為氯甲酸酯或雙(三氯甲基)碳酸酯。

3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中通式 (IV) 與 (V) 化合物之反應係在不分離通式 (IV) 化合物下於原位進行。