



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2358691 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 295/135 (2006.01)

Patentstyret

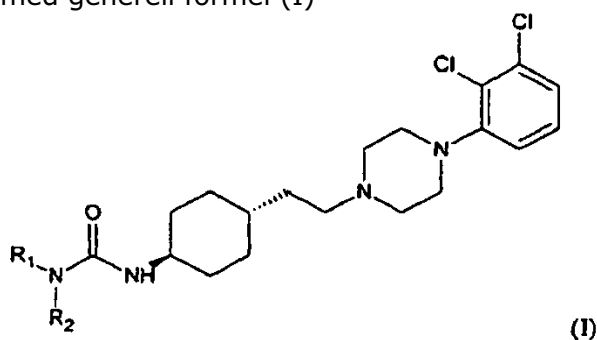
(21)	Oversettelse publisert	2013.07.29
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.03.20
(86)	Europeisk søknadsnr	09797146.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.12.18
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.08.24
(30)	Prioritet	2008.12.18, HU, 0800765
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Richter Gedeon Nyrt., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, HU-Ungarn
(72)	Oppfinner	CZIBULA, László, Gergely u. 48 IV/39, H-1103 Budapest, HU-Ungarn JUHASZ, Balint, Dr. Léber Lajos u. 8/A, H-2045 Törökbálint, HU-Ungarn ÁGAINÉ CSONGOR, Éva, Damjanich u. 9759/3, H-2013 Pomáz, HU-Ungarn SEBÖK, Ferenc, Fáy u. 67, H-5800 Mezőkovácsháza, HU-Ungarn GALAMBOS, János, Cserkút u. 40, H-1162 Budapest, HU-Ungarn NÓGRÁDI, Katalin, Kossuth Lajos u. 145/A, H-1182 Budapest, HU-Ungarn
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av piperazinforbinderer og hydrokloridsalter av disse
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2005/012266 WO-A1-2008/142461

FREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV PIPERAZINFORBINDELSER OG HYDROKLORIDSALTER AV DISSE

5 Teknisk område

Oppfinnelsen vedrører en ny fremgangsmåte for fremstilling av trans N-{4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-sykloheksyl}-karbamidforbindelser med generell formel (I)



hvor R_1 og R_2 selvstendig representerer

- hydrogen eller
- C_{1-6} -alkyl med rett eller forgrenet kjede eventuelt erstattet med arylgruppe, eller
- R_1 og R_2 sammen med det tilstøtende nitrogenatomet kan danne en eventuelt erstattet, mettet eller umettet, monosyklisk eller bisyklisk heterosyklisk ring som kan inneholde ytterligere heteroatomer valgt fra oksygen-, nitrogen- eller svovelatomer
- C_{2-7} alkenyl som inneholder 1-3 dobbeltbindinger, eller
- monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk arylgruppe eventuelt erstattet med én eller flere C_{1-6} -alkoksy, trifluor- C_{1-6} -alkoksy, C_{1-6} alkoksykarbonyl, C_{1-6} alkanyl, aryl, C_{1-6} alkyltio, cyangrupper eller halogenatom
- eventuelt erstattet monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk C_{1-14} sykloalkylgruppe
- en tolylgruppe, eller

og hydrokloridsalter og/eller hydrater og/eller solvater derav.

Beskrivelse av kjent teknikk

Basisformen av forbindelsene med den generelle formelen (I) ble opprinnelig omtalt i den ungarske patentspesifikasjonen nr. P0302451. I spesifikasjonen er det gitt tre reaksjonsveier (A-, B-, C-metoder) for fremstilling av basisformen av forbindelser med formel (I). I metode "A" reageres et passende amin med et (tio)karbamoylklorid for å gi sluttproduktene med generell formel (I). Ifølge metode A i P0302451 gir "A"-prosedyren produktet med et utbytte på 65 % og med en meget lang reaksjonstid. Ifølge metode B reageres et iso(tio)cyanat med en aninforbindelse. Ulempen ved "B"-fremgangsmåten er at ved bruk av denne prosedyren kan kun forbindelsen med den generelle formelen (I) fremstilles, hvori én av R_1 og R_2 -gruppene representerer hydrogen. Ifølge "C"-metoden i P0302451 transformeres et passende amin til et iso(tio)cyanatderivat, og dette iso(tio)cyanatderivatet reageres med et amin for å gi de ønskede sluttproduktene med formel (I). Det totale utbyttet ved metode C er meget lavt, kun 52 %.

Ulempene ved "A" og "C"-prosedyrene er de lange reaksjonstidene (48 og 20 timer) og dårlige utbytter (65 % og 52 %). I "A" og "C"-prosedyrene må sluttproduktet dessuten renses i et tilleggsrensetrinn (rekrySTALLISERING) for å gi produktet en passende kvalitet.

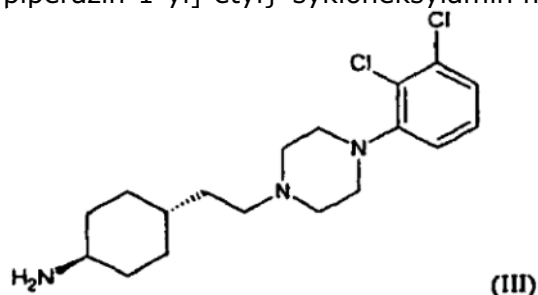
WO 2008/142461 vedrører metabolitter av (tio)-karbamoyl sykloheksanderivater, spesielt metabolitter av trans-4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamoyl-sykloheksylamin og farmasøytisk akseptable salter derav, til farmasøytisk akseptable forbindelser som inneholder disse, og til disses bruk i behandling og/eller forebygging av tilstander som krever modulasjon av dopaminreseptorer.

Kort beskrivelse av oppfinnelsen

Vårt mål var å utvikle en fremgangsmåte som tilveiebringer både ikke-erstattet og mono- og bi-erstattete karbamidforbindelser med generell formel (I) med utmerket utbytte.

3

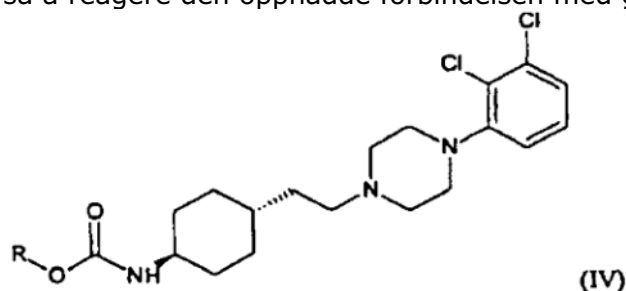
Vi har overraskende funnet at ved å reagere trans 4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-sykloheksylamin med formel (III)



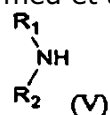
eller et salt og/eller et hydrat og/eller et solvat derav med et karbonsyrederivat med generell formel (VI)



hvor R er C₁₋₆ rett eller forgrenet alkyl eller et fullstendig halogenert C₁₋₂-alkyl, Z er -O-R eller -X, hvor R er som beskrevet ovenfor, X er halogen, så å reagere den oppnådde forbindelsen med generell formel (IV)



hvor R er som beskrevet ovenfor, med et aminderivat med generell formel (V)



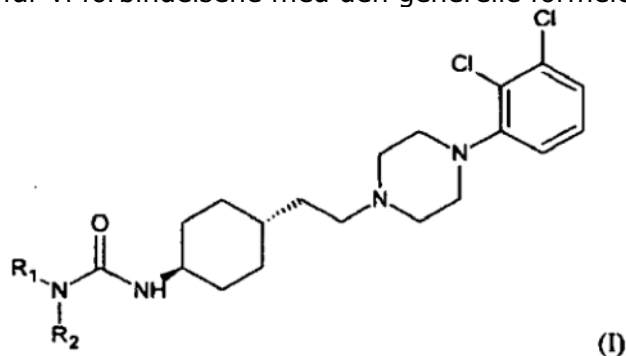
hvor

R₁ og R₂ selvstendig representerer

- hydrogen eller
- C₁₋₆-alkyl med rett eller forgrenet kjede eventuelt erstattet med arylgruppe, eller
- C₂₋₇ alkenyl som inneholder 1-3 dobbeltbindinger, eller
- monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk aryl eventuelt erstattet med én eller flere C₁₋₆ alkoksy, trifluor-C₁₋₆ alkoksy, C₁₋₆ alkoksykarbonyl, C₁₋₆ alkanyl, aryl, C₁₋₆ alkyltio, halogen, eller cyangrupper, eller
- eventuelt erstattet monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk C₃₋₁₄ sykloalkylgruppe, eller

- en tolylgruppe, eller
- R_1 and R_2 sammen med det tilstøtende nitrogenet kan danne en mettet eller umettet, eventuelt erstattet monosyklisk eller bisyklisk heterosyklisk ring som kan inneholde ytterligere heteroatomer valgt fra oksygen-, nitrogen- eller svovelatomer,

får vi forbindelsene med den generelle formelen (I)

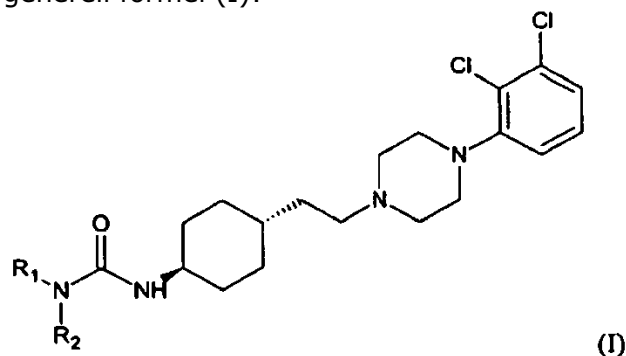


hvor R_1 og R_2 er som beskrevet ovenfor, med et meget godt utbytte.

10

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Oppfinnelsen vedrører en ny fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med generell formel (I):



hvor R_1 og R_2 selvstendig representerer

- hydrogen eller
- C_{1-6} -alkyl med rett eller forgrenet kjede eventuelt erstattet med arylgruppe, eller
- C_{2-7} alkenyl som inneholder 1-3 dobbeltbindinger, eller
- monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk arylgruppe eventuelt erstattet med én eller flere C_{1-6} alkoksy, trifluor- C_{1-6} -alkoksy, C_{1-6} alkoksykarbonyl, C_{1-6} alkanyl, aryl, C_{1-6} alkyltio, halogen, eller cyangrupper, eller

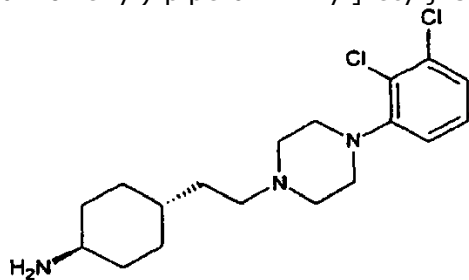
20

- eventuelt erstattet monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk C₃₋₁₄ sykloalkylgruppe, eller
- en tolylgruppe, eller
- R₁ og R₂ sammen med det tilstøtende nitrogenet kan danne en mettet eller umettet, eventuelt erstattet monosyklisk eller bisyklisk heterosyklisk ring som kan inneholde ytterligere heteroatomer valgt fra oksygen-, nitrogen- eller svovelatomer

og hydrokloridsalter, og/eller hydrater og/eller solvater derav.

I betydningene av R₁ og R₂ representerer arylgruppen for eksempel fenyl-, naftyl- eller fenantrylgrupper.

Ved å utføre fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen blir trans 4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-sykloheksylamin med formel (III)

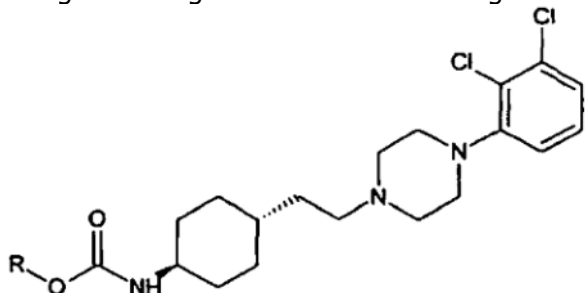


(III)

eller et salt eller hydrat eller et solvat derav løst eller holdt i suspensjon i et inert løsemiddel ved nærvær av en base og reageres med et karbonsyrederivat med generell formel (VI).

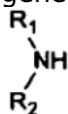
R-O-CO-Z (VI)

hvor R er et C₁₋₆-alkyl med rett eller forgrenet kjede eller C₁₋₂ fullstendig halogenert alkyl, Z er -O-R eller -X, hvor R er som beskrevet ovenfor, X er halogen for å gi en forbindelse med generell formel (IV)



(IV)

hvor R er et C_{1-6} -alkyl eller en fullstendig halogenert C_{1-2} -alkylgruppe. Så reageres den oppnådde forbindelsen med generell formel (IV) med et amin med generell formel (V)



5 hvor R_1 og R_2 er som beskrevet ovenfor, for å gi en forbindelse med generell formel (I). Reaksjonen ovenfor kan utføres in situ i et inert løsemiddel eller etter fraskilling av forbindelsen med generell formel (IV).

10 Passende løsemidler som kan brukes i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, inkluderer inerte løsemidler som ikke er vannløselige, for eksempel toluen, diklormetan, klorbensen eller xylene. I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er løsemiddelet diklormetan.

15 Passende baser som kan brukes i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, inkluderer organiske baser, fortrinnsvis tertiære aminer, for eksempel trietylamin.

20 I substituentbetydningene av karbonsyrederivatene med generell formel (VI) når R representerer en fullstendig halogenert alkylgruppe, kan alkylgruppen for eksempel være en triklormetyl- eller pentaklormetylgruppe. I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er karbonsyrederivatet kloroformsyreester eller bis-triklormetylkarbonat.

25 Ved å utføre fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, kan reaksjonen mellom forbindelsene med generell formel (IV) og (V) gjennomføres på en slik måte at uretanforbindelsene med generell formel (IV) etter et fraskillingstrinn reageres med et amin med generell formel (V). På grunn av de dårlige fraskillingsevnene for forbindelsene med generelle formel (IV) kan imidlertid reaksjonen ovenfor fortrinnsvis utføres in situ i et inert løsemiddel på en slik måte at et passende

30 amin med generell formel (V) tilsettes reaksjonsblandingen av formlene (III) og (VI). I dette siste tilfellet, med utgangspunkt i forbindelsen med formel (III) via den ikke-fraskilte forbindelsen med generell formel (IV), får vi forbindelsen med generell formel (I) med høyt utbytte på over 90 %.

35 I lys av den tekniske litteraturen er fordelene ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen som følger: Utbyttet øker fra 52-65 % til 95 %, og ved å bruke

prosedyren kan N-disubstituerte forbindelser også oppnås ved siden av de N-monosubstituerte forbindelsene.

5 Oppfinnelsen vedrører en ny fremgangsmåte for fremstilling av trans N-{4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-sykloheksyl}-karbamidbasis med generell formel (I) og hydrokloridsaltene av denne.

10 I en utførelsesform av oppfinnelsen blir opparbeidingen for å gi trans N-{4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-sykloheksyl}-karbamidbasisen med generell formel (I) gjennomført på en slik måte at reaksjonsblandingen etter en oppløsning i vann ekstraheres med et organisk løsemiddel, og slik at basisforbindelsen med formel (I) kan fraskilles på en kjent måte ved å fjerne løsemiddelet.

15 I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen fraskilles ikke basisen, men reaksjonsblandingen gjøres sur etter oppløsning i vann med hydrokloridsyre til pH 2-4, så konverteres reaksjonsblandingen til en vandig suspensjon ved destillering og hydrokloridsaltet i forbindelsen med generell formel (I) fraskilles med høy renhetsgrad med et utbytte på over 90 %.

20

Eksempler

Oppfinnelsen illustreres ved de følgende eksemplene.

25

Eksempel 1

rans N-(4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-sykloheksyl)-karbamidsyre metylester

30

6,45 g (0,015 mol) dihydroklorid i en forbindelse med formel (III) ble tilsatt en blanding av 125 ml diklormetan og 12,25 ml trietylamin og den oppnådde tykke suspensjonen ble omrørt ved en temperatur mellom 20–25 °C i én time. Den suspensjonen som ble oppnådd slik, ble tilsatt i en oppløsning på 2,3 ml (0,03 mol) metyl-klorformat i 25 ml diklormetan ved en temperatur mellom 5–10 °C.

35

Reaksjonsblandingen oppnådd ble omrørt ved en temperatur mellom 20–25 °C i 3 timer og så ekstrahert med 3 x 150 ml (150 g) destillert vann. Den organiske fasen ble fordampet i vakuum og resten ble rekrystallisert fra metanol.

På denne måten ble det oppnådd 4,5 g av tittelproduktet.

5 Utbytte: 72 %.

Smeltepunkt: 143–147 °C

Eksempel 2

10 **Trans N-(4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-sykloheksyl)-karbamidsyre isopropylester**

6,45 g (0,015 mol) dihydroklorid i en forbindelse med formel (III) ble tilsatt i en blanding av 125 ml diklormetan og 12,25 ml trietylamin og den oppnådde tykke suspensjonen ble omrørt ved en temperatur mellom 20–25 °C i én time. Den suspensjonen som ble oppnådd slik, ble tilsatt i en oppløsning på 3,7 g (0,03 mol) isopropyl-klorformat i 30 ml toluen ved en temperatur mellom 5–10 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved en temperatur mellom 20–25 °C i 3 timer og så ekstrahert med 3 x 150 ml (150 g) destillert vann. Den organiske fasen ble fordampet i vakuum og den oppnådde resten ble rekrystallisert fra isopropanol.

20 På denne måten ble det oppnådd 4,4 g av tittelforbindelsen.

Utbytte: 67 %.

Smeltepunkt: 128–131 °C

25 **Eksempel 3**

Trans 4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamyl-sykloheksylamin

30 6,45 g (0,015 mol) dihydroklorid i en forbindelse med formel (III) ble tilsatt en i blanding av 125 ml diklormetan og 12,25 ml trietylamin og den oppnådde tykke suspensjonen ble omrørt ved en temperatur mellom 20–25 °C i én time. Suspensjonen ble tilsatt i en blanding av 4,9 g bis(triklormetyl)karbonat i 50 ml diklormetan ved en temperatur mellom -5–(-10) °C i én time. Den oppnådde reaksjonsblandingen ble tilsatt i en oppløsning på 13 g dimetylamin i 100 ml

35

isopropylalkohol (IPA) (40 ml, 0,12 mol) nedkjølt til en temperatur mellom 0–(-10) °C, hvor temperaturen i reaksjonsblandingen under dette ble holdt under 0 °C. Etter omrøring ved en temperatur mellom 0–(-5) °C i 30 minutter ble det tilsatt 100 ml destillert vann i reaksjonsblandingen under omrøring. Så ble pH i vannfasen justert til 7–8 ved å tilsette konsentrert hydrokloridsyre og reaksjonsblandings volum ble konsentrert til 130 ml under vakuum. I den oppnådde reaksjonsblandingen ble det tilsatt 70 ml destillert vann i tillegg og blandingen ble konsentrert til 170 ml under vakuum. Suspensjonen ble omrørt ved 20–25 °C i én time og det oppnådde produktet ble fraskilt ved filtrering.

På denne måten ble det oppnådd 6,6 g av tittelforbindelsen.

Utbytte: 95 %

Smeltepunkt: 208–211 °C

Eksempel 4

Trans 4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamyl-sykloheksylamin-hydroklorid

6,45 g (0,015 mol) dihydroklorid med formel (III) ble tilsatt en blanding av 125 ml diklormetan og 12,25 ml trietylamin og den oppnådde tykke suspensjonen ble omrørt ved en temperatur mellom 20–25 °C i én time. Suspensjonen ble tilsatt i blandingen av 4,9 g bis(triklormetyl)karbonat i 50 ml diklormetan ved en temperatur mellom -5–(-10) °C i én time. Den oppnådde reaksjonsblandingen ble tilsatt i en oppløsning på 13 g dimetylamin i 100 ml isopropylalkohol (IPA) (40 ml, 0,12 mol) nedkjølt ved en temperatur mellom 0–(-10) °C, hvor temperaturen i reaksjonsblandingen under dette ble holdt under 0 °C. Etter omrøring ved en temperatur mellom 0–(-5) °C i 30 minutter ble det tilsatt 100 ml destillert vann i reaksjonsblandingen under omrøring. Så justeres pH i vannfasen til 2–3 ved å tilsette konsentrert hydrokloridsyre, og reaksjonsblandingen ble konsentrert til 130 ml, 70 ml destillert vann ble tilsatt i tillegg og blandingen konsentrert til 170 ml. Suspensjonen ble omrørt ved 20–25 °C i én time og det oppnådde produktet fraskilt ved filtrering.

På denne måten ble det oppnådd 6,7 g av tittelforbindelsen.

Utbytte: 96 %

Smeltepunkt: 221–224 °C

Eksempel 5**Trans 4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-N,N-dimetylkarbamil-sykloheksylamin-hydroklorid**

5

6,72 g (0,015 mol) dihydroklorid monohydrat i en forbindelse med formel (III) ble tilsatt en i blanding av 125 ml diklormetan og 12,25 ml trietylamin og den oppnådde tykke suspensjonen ble omrørt ved en temperatur mellom 20–25 °C i én time. Suspensjonen ble tilsatt i blandingen av 4,9 g bis(triklormetyl)karbonat i 50 ml diklormetan ved en temperatur mellom -5–(-10) °C i én time. Den oppnådde reaksjonsblanding ble tilsatt i en oppløsning på 13 g dimetylamin i 100 ml isopropylalkohol (IPA) (40 ml, 0,12 mol) nedkjølt ved en temperatur mellom 0–(-10) °C, hvor temperaturen i reaksjonsblanding under dette ble holdt under 0 °C. Etter omrøring ved en temperatur mellom 0–(-5) °C i 30 minutter ble det tilsatt 100 ml destillert vann i reaksjonsblanding og pH i vannfasen ble justert til 2–3 ved å tilsette konsentrert hydrokloridsyre. Reaksjonsblanding ble konsentrert til 130 ml under vakuum og 70 ml vann ble så tilsatt og blandingen ble konsentrert til 170 ml. Suspensjonen ble omrørt ved en temperatur mellom 20–25 °C i én time og det oppnådde produktet ble fraskilt ved filtrering.

På denne måten ble det oppnådd 6,7 g av tittelforbindelsen.

Utbytte: 96 %.

Smeltepunkt: 221–224 °C

25

Eksempel 6**1-Trans {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}karbamid**

30

6,45 g (0,015 mol) dihydroklorid i en forbindelse med formel (III) ble tilsatt i en blanding av 160 ml diklormetan og 12,8 ml trietylamin og den oppnådde tykke suspensjonen ble omrørt ved en temperatur mellom 20–25 °C i én time. Suspensjonen ble tilsatt i blandingen av 4,9 g bis(triklormetyl)karbonat i 75 ml diklormetan ved en temperatur mellom -5–(-10) °C i én time. Den oppnådde reaksjonsblanding ble tilsatt i en oppløsning av ammonium i metanol (110 ml,

35

17 g/100 ml) nedkjølt ved en temperatur mellom 0–(-10) °C, hvor temperaturen i reaksjonsblandingen under dette ble holdt under 0 °C. Etter omrøring ved en temperatur mellom 0–(-5) °C i 30 minutter ble reaksjonsblandingen konsentrert til 100 ml i vakuum og 800 ml destillert vann ble tilsatt. Suspensjonen ble

5

På denne måten ble det oppnådd 5,6 g av tittelforbindelsen.

Utbytte: 94 %.

Smeltepunkt: 221–224 °C

10

Eksempel 7

Trans N-{4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-sykloheksyl}-N'-metylkarbamid hydroklorid

15

6,45 g (0,015 mol) dihydroklorid i en forbindelse med formel (III) ble tilsatt i en blanding av 125 ml diklormetan og 12,25 ml trietylamin og den oppnådde tykke suspensjonen ble omrørt ved en temperatur mellom 20–25 °C i én time. Suspensjonen ble tilsatt i blandingen av 4,9 g bis(triklormetyl)karbonat i 50 ml diklormetan ved en temperatur mellom -5–(-10) °C i én time. Den oppnådde reaksjonsblandingen ble tilsatt i en oppløsning på metylamin i isopropylalkohol (IPA) (60 ml, 12,5 g/100 ml) nedkjølt ved en temperatur mellom 0–(-10) °C, hvor temperaturen i reaksjonsblandingen under dette ble holdt under 0 °C. Etter omrøring ved en temperatur mellom 0–(-5) °C i 30 minutter ble det tilsatt 130 ml destillert vann i reaksjonsblandingen og pH i vannfasen ble justert til 2–3 ved å tilsette konsentrert hydrokloridsyre. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til 120 ml i vakuum og 70 ml destillert vann ble tilsatt i tillegg. Suspensjonen ble omrørt ved en temperatur mellom 20–25 °C i én time og det oppnådde produktet ble fraskilt ved filtrering.

20

25

30

På denne måten ble det oppnådd 6,6 g av tittelforbindelsen.

Utbytte: 95 %.

Smeltepunkt: 230–255 °C.

Eksempel 8

35

Trans N-{4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-sykloheksylkarbamid hydroklorid

5 6,45 g (0,015 mol) dihydroklorid i en forbindelse med formel (III) ble tilsatt i en blanding av 160 ml diklormetan og 12,8 ml trietylamin og den oppnådde tykke suspensjonen ble omrørt ved en temperatur mellom 20–25 °C i én time. Suspensjonen ble tilsatt i en blanding av 4,9 g bis(triklormetyl)karbonat i 75 ml diklormetan ved en temperatur mellom -5–(-10) °C i én time. Den oppnådde reaksjonsblandingen ble tilsatt i en oppløsning av ammonium i metanol (110 ml, 10 17 g/100 ml) nedkjølt ved en temperatur mellom 0–(-10) °C, hvor temperaturen i reaksjonsblandingen under dette ble holdt under 0 °C. Etter omrøring ved mellom 0–10 °C i 30 minutter ble reaksjonsblandingen konsentrert til 20 ml i vakuum og 140 ml destillert vann ble tilsatt. Vannfasens pH ble justert til 2–3 ved å tilsette konsentrert hydrokloridsyre. Suspensjonen ble omrørt ved en 15 temperatur mellom 20–25 °C i én time og det oppnådde produktet ble fraskilt ved filtrering. På denne måten ble det oppnådd 5,86 g av tittelforbindelsen. Utbytte: 90 %.

Smeltepunkt: 250–253 °C (dekomp.).

20 **Eksempel 9**

Trans N-{4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-sykloheksyl}-N'-morfolin-4-karbonamid

25 6,45 g (0,015 mol) dihydroklorid i en forbindelse med formel (III) ble tilsatt i en blanding av 125 ml diklormetan og 12,25 ml trietylamin og den oppnådde tykke suspensjonen ble omrørt ved en temperatur mellom 20–25 °C i én time. Suspensjonen ble tilsatt i en blanding av 4,9 g bis(triklormetyl)karbonat i 50 ml diklormetan ved en temperatur mellom -5–(-10) °C i én time. Den oppnådde 30 reaksjonsblandingen ble tilsatt i en oppløsning på 10,44 g (0,12 mol) morfolin i 70 ml isopropylalkohol (IPA), nedkjølt ved en temperatur mellom 0 - (-10) °C, hvor temperaturen i reaksjonsblandingen under dette ble holdt under 0 °C. Etter omrøring ved 0–10 °C i 30 minutter ble det tilsatt 100 ml destillert vann i reaksjonsblandingen under omrøring og pH i vannfasen ble justert til 7–8 ved å 35 tilsette konsentrert hydrokloridsyre. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til 130 ml under vakuum og 100 ml destillert vann ble tilsatt i tillegg.

Reaksjonsblandingens volum ble redusert til 150 ml i vakuum. Suspensjonen ble omrørt ved en temperatur mellom 20–25 °C i én time og det oppnådde produktet ble fraskilt ved filtrering.

På denne måten ble det oppnådd 6,55 g av tittelforbindelsen.

5 Utbytte: 93 %.

Smeltepunkt: 204–206 °C (dekomp).

Eksempel 10

10 **Trans N-{4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl}-sykloheksyl}-morfolin-4-karbonamid**

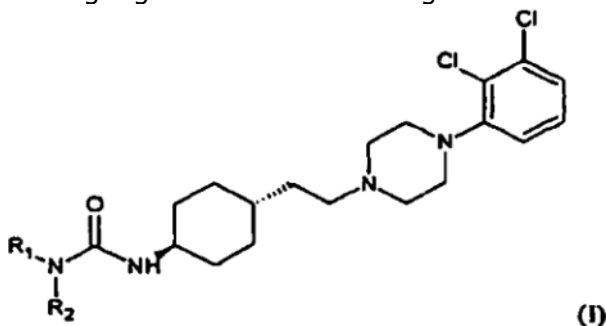
6,45 g (0,015 mol) dihydroklorid i en forbindelse med formel (III) ble tilsatt en blanding av 125 ml diklormetan og 12,25 ml trietylamin og den oppnådde tykke suspensjonen ble omrørt ved en temperatur mellom 20–25 °C i én time. Suspensjonen ble tilsatt i en blanding av 4,9 g bis(triklormetyl)karbonat i 50 ml diklormetan ved en temperatur mellom -5–(-10) °C i én time. Den oppnådde reaksjonsblandingen ble tilsatt i en oppløsning på 10,44 g (0,12 mol) morfolin i 70 ml isopropylalkohol (IPA), nedkjølt ved en temperatur mellom 0–(-10) °C, hvor temperaturen i reaksjonsblandingen under dette ble holdt under 0 °C. Etter omrøring ved 0–10 °C i 30 minutter ble det tilsatt 100 ml destillert vann i reaksjonsblandingen under omrøring og pH i vannfasen ble så justert til 2–3. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til 130 ml under vakuum og ytterligere 100 ml destillert vann ble tilsatt. Reaksjonsblandingens volum ble redusert til 150 ml under vakuum. Suspensjonen ble omrørt ved en temperatur mellom 20–25 °C i én time og det oppnådde produktet ble fraskilt ved filtrering.

På denne måten ble det oppnådd 7,1 g av tittelproduktet.

Utbytte: 94 %.

Smeltepunkt: 197 °C (dekomp.).

30

P a t e n t k r a v**1.** Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med generell formel (I)

hvor R_1 og R_2 selvstendig representerer

5 - hydrogen eller

- C_{1-6} -alkyl med rett eller forgrenet kjede eventuelt erstattet med arylgruppe, eller

- C_{2-7} -alkenyl som inneholder 1-3 dobbeltbindinger, eller

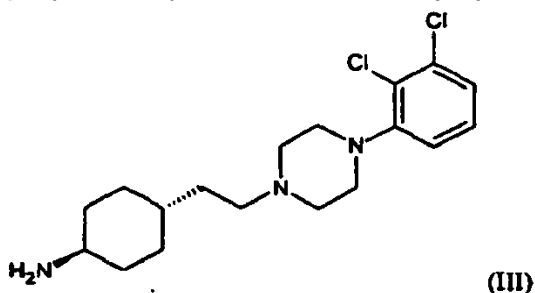
10 - monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk aryl eventuelt erstattet med én eller flere C_{1-6} alkoksy, trifluor- C_{1-6} alkoksy, C_{1-6} -alkoksykarbonyl, C_{1-6} alkanyl, aryl, C_{1-6} -alkyltio, halogen eller cyan, eller

- eventuelt erstattet monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk C_{3-14} sykloalkylgruppe, eller

- en tolylgruppe, eller

15 - R_1 og R_2 sammen med det tilstøtende nitrogenet kan danne en mettet eller umettet, eventuelt erstattet monosyklisk eller bisyklisk heterosyklisk ring som kan inneholde ytterligere heteroatomer valgt fra oksygen-, nitrogen- eller svovelatomer

20 og hydrokloridsyresalter og/eller hydrater og/eller solvater derav, karakterisert ved at å oppløse eller suspendere trans 4-{2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-il]-etyl}-sykloheksylamin med formel (III)

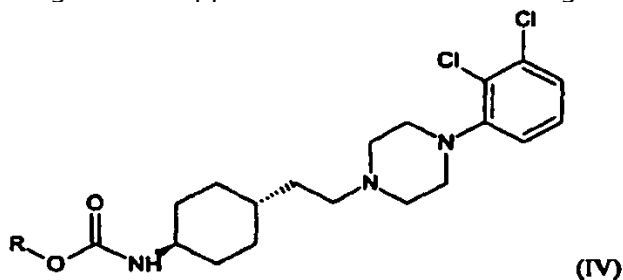


eller et salt eller hydrat eller et solvat derav i et inert løsemiddel ved nærvær av en base, og så å tilsette et karbonsyrederivat med generell formel (VI)



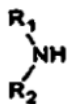
5

hvor R er alkyl med C₁₋₆ rett eller forgrenet kjede eller C₁₋₂ fullt halogenert alkyl, Z er -O-R eller -X, hvor R er som beskrevet ovenfor, X er halogen, og å reagere den oppnådde forbindelsen med generell formel (IV)



10

hvor R er som beskrevet ovenfor, in situ eller, eventuelt i fraskilt tilstand med et amin med generell formel (V)



hvor R₁ og R₂ er som beskrevet ovenfor, for å gi en forbindelse med generell formel (I) og så eventuelt

15

å danne hydrokloridsalter og/eller hydrater og/eller solvater derav.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at karbonsyrederivatet med generell formel (VI) er et klorformatester eller bis(triklormetyl)karbonat.

20

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at reaksjonen av forbindelser med generell formel (IV) og (V) utføres in situ uten fraskilling av forbindelsen med generell formel (IV).