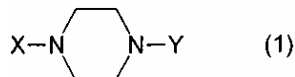


Винахід стосується нового способу одержання мезилатів похідних піперазину.

У патенті Японії №3044383 описаний спосіб одержання похідних піперазину реакцією первинного аміну з реактивним ефіром або заміщеним ді(гідроксietил)аміном. Це похідне реактивного ефіру одержують реакцією сполуки заміщеного ді(гідроксietил)аміну з сульфонілгалідом загальної формули R^1SO_2-Hal , де R^1 - алкіл або арил, а Hal - атом галогену. Таким способом можна одержувати адуктні солі соляної або бромистоводневої кислоти потрібних похідних піперазину. Для одержання відповідного мезилату одержані солі треба переводити у вільну основу, з якої реакцією з метансульфою кислотою можна одержати потрібний мезилат.

Нами встановлено, що мезилати таких похідних піперазину можна одержати безпосередньо економічним шляхом з високим виходом та високою чистотою за способом згідно з винаходом.

Винахід стосується нового способу одержання мезилатів сполук формули (1)

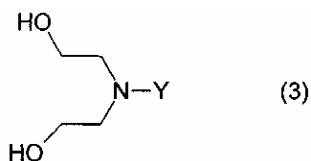


реакцією аміну формули (2)

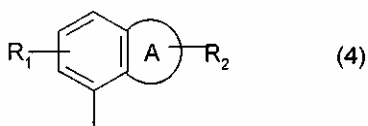


(2)

зі сполукою формули (3)



та ангідридом метансульфонової кислоти, у якому формули X представляють групу формули (4),



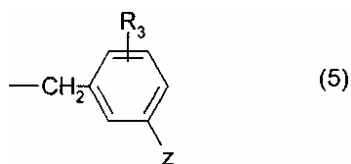
де

R_1 - водень або фтор

R_2 - водень, алкіл (1-4C), алкокси (1-4C) або оксогрупа,

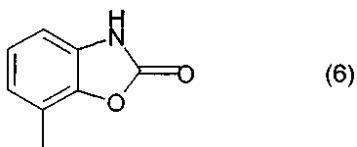
A - гетероциклічна група з 5-7 атомами в кільці, до складу якої входять 1-3 гетероатоми з групи O, N та S,

Y - метил, етил, заміщений одним або кількома атомами фтору етил, циклоалкіл(3-7 C)метил, можливо, заміщений одним або кількома атомами фтору, або група формули (5).



де Z - водень, феніл, феніл, заміщений 1-3 замісниками з групи гідроксі, галоген, алкіл (1-4 C), алкокси (1-4 C) або ціан, а Z_3 - водень або 1-3 замісники з групи галоген, гідроксі, алкіл (1-4 C) або алкокси (1-4 C).

Переважно винахід стосується одержання мезилатів сполук формули (1), де X - група формули (6),



а Y має вищенаведенізначення.

Зокрема, винахід стосується одержання мезилатів сполук формули (1), де X - група формули (6), а Y - m-фенілбензил, бензил або метил.

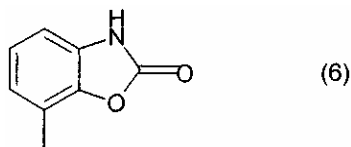
Спосіб згідно з винаходом дозволяє поєднати синтез піперазинового кільця та утворення мезилату в одній стадії, що дає важливі переваги.

Утворення реактивного ефіру сполуки формули (3) шляхом її реакції з метансульфовим ангідридом переважно здійснюють у присутності основи, наприклад, триетиламіну. Цю реакцію можна вести в органічному розчиннику при температурах від 0 до 150°C, переважно при температурі флегми.

Придатними розчинниками є, наприклад, моноклорбензол та метилетилкетон. Вихідними сполуками формул (2) та (3) є або відомі сполуки, або їх можна синтезувати таким способом, як відомі сполуки подібної структури.

Мезилати сполук формули (1) є новими. Ряд вільних основ, адуктних солей соляної кислоти та fumaratів таких сполук вже відомі.

Винахід також стосується нових мезилатів сполук формули (1).
Зокрема, винахід стосується мезилатів сполук формули (1), де X - група формули (6),



а Y має вищенаведені значення.

Зокрема, винахід стосується одержання мезилатів сполук формули (1), де X - група формули (6), а Y - m-фенілбензил, бензил або метил.

Особливо винахід стосується мезилатів сполук формули (1), де X - група формули (6), а Y - група m-фенілбензил.

Адуктна сіль соляної кислоти сполук формули (1), як і її цікаві фармакологічні властивості, відома з WO 97/36893. Недоліком цієї відомої HCl-солі є погана розчинність у воді. При 25°C розчинність за 2, 4, 8 та 24 години становить відповідно від 0,18 до 0,20мг/мл.

Нами встановлено, що розчинність мезилату цієї сполуки у воді краще у 8-10 разів і становить 1,7мг/мл при 25°C. Ця краща розчинність має велике значення, бо вона означає кращу біодоступність діючої речовини.

Винахід пояснюється наступним прикладом.

Приклад

Розчин 27,14г (100ммолів) ді(гідроксіетил)-фенілбензиламіну в 150мл метилетилкетону (МЕК) заливають в атмосфері азоту до колби 1000мл з круглим дном, оснащеної термометром, конденсатором флегми та механічною мішалкою. 42,50г (240ммолів) метансульфонового ангідриду розчиняють при кімнатній температурі з перемішуванням. Реакційну суміш охолоджують до 0-5°C й додають по краплинах 44,77г (440ммолів) розчину триетиламіну в 50мл МЕК протягом 30-45 хвилин, підтримуючи температуру нижче 10°C. Після промивання МЕК протягом 30 хвилин з перемішуванням протягом 15 хвилин охолодження припиняють і додають 15,01г (100ммолів) сполуки формули (2), де X - група формули (6). Суміш промивають 130мл МЕК та підігрівають при 20-25°C 1 годину. Освітлений розчин відфільтровують до іншої колби та промивають 60мл МЕК. Суміш підігрівають до флегми й відганяють дистиляцією біля 60мл МЕК. Нагрівання зі зворотнім холодильником продовжують протягом 8-24 годин і додають 140мл МЕК. Потім відганяють дистиляцією 150мл води/МЕК, охолоджують суміш до 0-5°C та перемішують при цій температурі ще 2 години. Продукт, тобто цільовий мезилат, відфільтровують, двічі промивають 75мл холодного МЕК (0-5°C) та сушать при 50°C (100мбар) в атмосфері азоту. Вихід 33,3г; точка топлення 263-275°C.

Аналогічним способом одержують мезилати сполук формули 1, де:

1) X - група формули (6), а Y -бензил

2) X - група формули (6), а Y -метил.