

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4297785号
(P4297785)

(45) 発行日 平成21年7月15日(2009.7.15)

(24) 登録日 平成21年4月24日(2009.4.24)

(51) Int.Cl.

C O 7 D 471/04

(2006.01)

F I

C O 7 D 471/04

1 1 7 A

請求項の数 7 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2003-544048 (P2003-544048)	(73) 特許権者	591010077
(86) (22) 出願日	平成14年11月13日(2002.11.13)		エギシュ チョヂセルチャール エルター
(65) 公表番号	特表2005-513019 (P2005-513019A)		E G I S G Y O G Y S Z E R G Y A R
(43) 公表日	平成17年5月12日(2005.5.12)		ハンガリー国 1 1 0 6 ブダペスト ケ
(86) 国際出願番号	PCT/HU2002/000120		レストゥリウート 3 0 - 3 8
(87) 国際公開番号	W02003/042212	(74) 代理人	100060759
(87) 国際公開日	平成15年5月22日(2003.5.22)		弁理士 竹沢 莊一
審査請求日	平成17年8月3日(2005.8.3)	(74) 代理人	100087893
(31) 優先権主張番号	P0104873		弁理士 中馬 典嗣
(32) 優先日	平成13年11月13日(2001.11.13)	(72) 発明者	ラースロー ポンゴー
(33) 優先権主張国	ハンガリー (HU)		ハンガリー国 ハー-2 1 4 4 ケレペシ
			ユ ホルド ウツァ 3 1
		(72) 発明者	ヨーージェフ レイテル
			ハンガリー国 ハー-1 0 2 2 ブダペス
			ト トエヴィス ウツァ 3 2 / ベー
			最終頁に続く

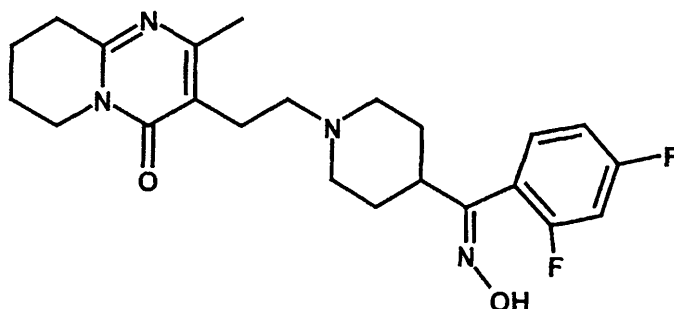
(54) 【発明の名称】 3- {2- [4- (6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) -1-ピペリジニル] エチル} -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

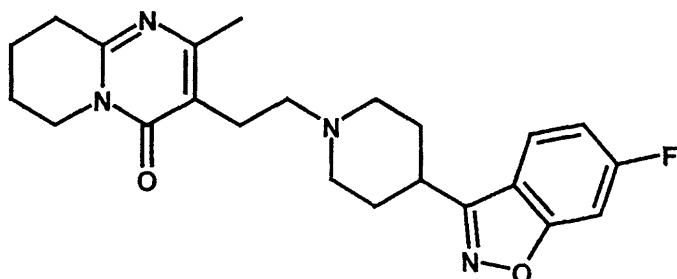
式(II)

【化 1】



で表されるオキシムを、不活性有機溶媒中、アルカリ水酸化物、アルカリ炭酸塩又はアルカリ $C_1 \sim 4$ アルコキシドの存在下における閉環反応に供し、このようにして得られた式(I)で表される塩基を酸付加塩に変換するか、又はその酸付加塩から式(I)で表される塩基を遊離させることによって、式(I)

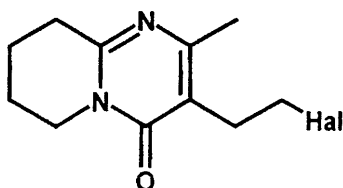
【化 2】



10

で表される3-{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン及び薬学上許容されるその酸付加塩を製造する方法であって、一般式(XIV)

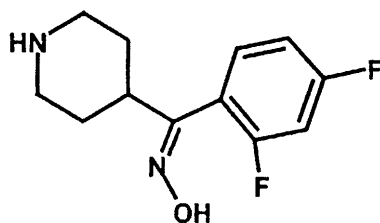
【化 3】



20

(式中、Halはハロゲンである) で表されるハロゲン誘導体を、塩基の存在下、式(V)

【化 4】



30

で表されるピペリジンオキシム誘導体又はその酸付加塩と反応させ、生成された式(II)で表されるオキシムの閉環反応において、不活性溶媒としてC₁~₄アルカノールを使用することを特徴とする3-{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製法。

【請求項 2】

一般式(XIV)におけるHalが塩素であるハロゲン誘導体を使用する請求項 1 記載の製法。

40

【請求項 3】

式(V)で表されるピペリジンオキシム誘導体の塩酸塩を使用する請求項 1 記載の製法。

【請求項 4】

塩基として炭酸水素ナトリウムを使用する請求項 1 記載の製法。

【請求項 5】

C₁~₄アルカノールとしてメタノールを使用する請求項 1 記載の製法。

【請求項 6】

C₁~₄アルカノールとしてエタノールを使用する請求項 1 記載の製法。

【請求項 7】

C₁~₄アルカノールとしてイソプロパノールを使用する請求項 1 記載の製法。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

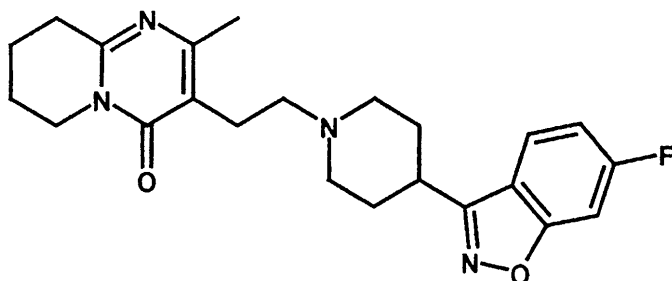
本発明は、3-{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製法に関する。

【0002】

式(I)

【化1】

10



で表される化合物3-{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンは、セロトニンの放出に関連する疾患の治療に使用される、INN（国際一般的名称）リスペリドンをも有する公知の抗精神病薬である。

20

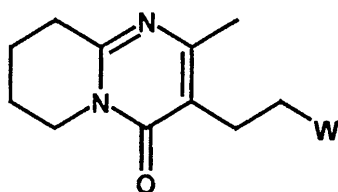
【背景技術】

【0003】

ハンガリー国特許第195,793号及び対応するヨーロッパ特許第196,132号には、式(I)で表されるリスペリドンのいくつかの製法が開示されている。これらの方法の1つによれば、不活性溶媒中において、一般式(III)

【化2】

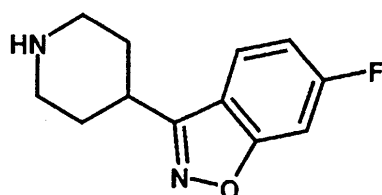
30



（式中、Wは、反応性基、例えば、ハロゲン又はO-スルホン酸エステル基である）で表される反応性誘導体を、式(IV)

【化3】

40



で表されるベンズイソキサゾール誘導体と反応させる。

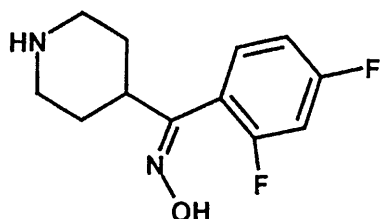
【0004】

この方法の欠点は、式(IV)で表されるベンズイソキサゾール誘導体が、強いアルカリ性

50

の媒体中において、式(V)

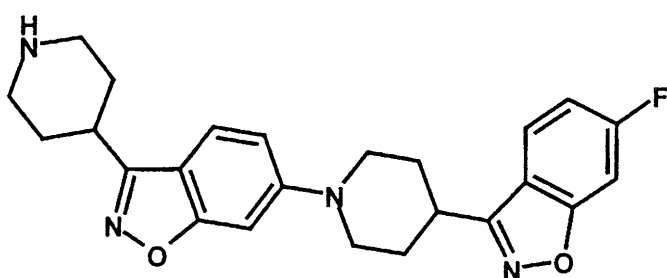
【化4】



10

で表される対応するピペリジンオキシム誘導体を沸騰させることによって調製されるが、この反応の過程において、所望のオルト位のフッ素原子だけでなく、発明者らの実験によれば、パラ位のフッ素原子も、約5%の割合で反応に関与して、式(VI)

【化5】



20

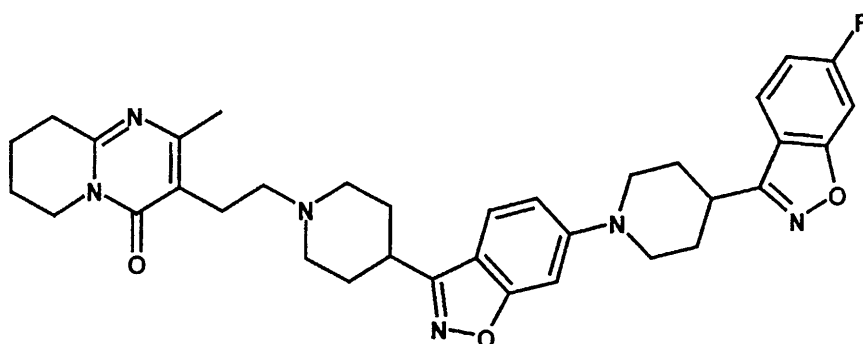
で表される二量体を生成することである。

【0005】

後述の比較例1に示されるように、式(VI)で表される二量体は、式(IV)で表される所望のベンズイソキサゾール誘導体を汚染する。式(VI)で表される二量体は、式(IV)で表されるベンズイソキサゾールよりも明らかに溶解性に劣り、従って、実質的に、再結晶によっては除去されない。その結果、式(VI)で表される二量体で汚染された式(IV)で表されるベンズイソキサゾール誘導体をリスペリドンに変換する際には、最終生成物は、式(VII)

30

【化6】



40

で表される二量体不純物約3%を含有する。

【0006】

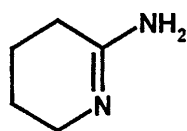
式(VII)で表される二量体はリスペリドンよりも溶解性にかなり劣るため、リスペリドンから式(VII)で表される二量体を除去することは実質的に不可能である。このような事実は、比較例2において明確に示される。

【0007】

他の公知の方法によれば、リスペリドンは、式(VIII)

50

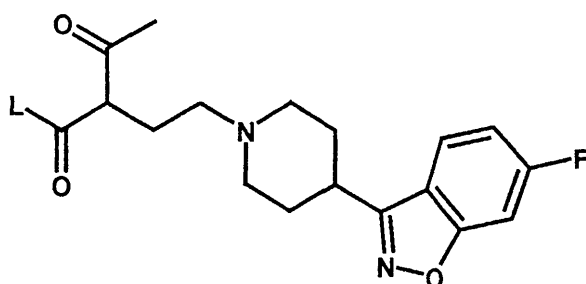
【化 7】



で表されるアミンを、一般式 (IX)

【化 8】

10



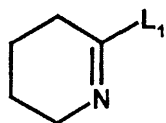
20

(式中、L は離脱基である) で表されるジケトンと反応させることによって調製される。しかし、一般式 (IX) で表されるジケトンの調製は、従来の技術文献には開示又は例示されておらず、従って、この製法は、理論的には重要ではない。

【0008】

さらに他の公知の方法によれば、一般式 (X)

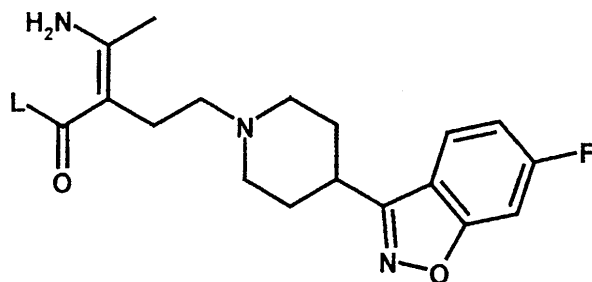
【化 9】



30

(式中、L₁ は離脱基である) で表される化合物を、一般式 (XI)

【化 10】



40

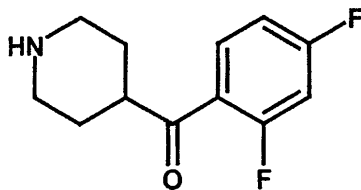
(式中、L は離脱基である) で表されるピペリジン誘導体と反応させる。従来技術文献は、実施を可能にする開示に欠け、この理由のため、当業者が該方法を実施することができない。

【0009】

スペイン国特許第2,050,069号は、公知の方法の欠点を解消することを目的とするもの

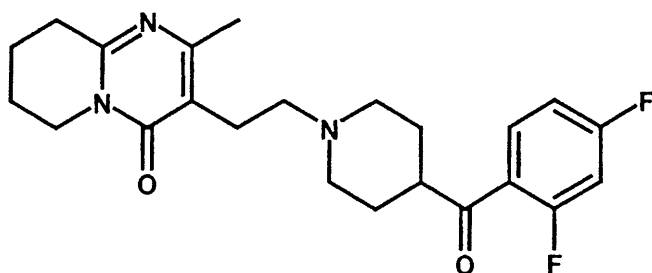
50

である。このスペイン国特許によれば、一般式(III)で表される反応性誘導体を、式(XII)
【化 1 1】



10

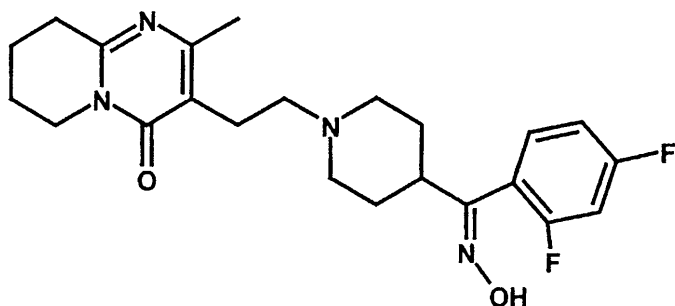
で表されるケトンと反応させ、その後、生成した式(XIII)
【化 1 2】



20

で表されるピペリドン誘導体を、ヒドロキシアミンと反応させ、最後に、このようにして
得られた式(II)

【化 1 3】



30

で表されるオキシムを、塩基の存在下、不活性溶媒中での環化に供している。リスベリドンを生ずる環化は、アルカリ水酸化物、アルカリ炭酸塩又はアルカリ炭酸水素塩の存在下、水中で行われるか、又はアルカリ水素化物又はアルカリアルコキシドの存在下、テトラヒドロフラン又はジオキサン中で行われる。閉環反応は、好ましくは、水性媒体中、有利
には、反応混合物の沸点において行われる。

40

【0010】

この方法の利点は、式(VII)で表される二量体の生成が排除されることである。しかし、この方法は、合成の間に生成した式(XIII)で表されるピペリドン誘導体が、クロマトグラフィーによる又は結晶性に乏しい塩酸塩を経由する非常に煩雑な様式でしか精製されないとの理由から非常に重大な欠点を伴う。この結果、ピペリドン誘導体は、相対的に低い収率でしか得られない。スペイン国特許第2,050,069号によれば、収率はわずかに63.1%である。さらに、発明者らの実験によれば、式(XIII)で表されるピペリドン誘導体の塩酸塩の収率は60%以下であったため、上記の収率で上記方法を再現することができなかった。スペイン国特許第2,05,069号によれば、式(XIII)で表されるピペリドン誘導体の対応

50

する式(II)で表されるオキシムへの変換は収率76.2%で行われている。発明者らは、スペイン国特許第2,050,069号による方法を、収率約63%でのみ再現することができた。スペイン国特許第2,050,069号によれば、式(II)で表されるオキシムのリスペリドンへの環化の収率は79~85%であるが、発明者らは、収率約75%でのみ再現できた。このように、スペイン国特許に開示された方法は経済的ではない。上述の点は、比較例3によって説明される。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明の目的は、リスペリドンの経済的な製法を提供することにある。

10

【課題を解決するための手段】

【0012】

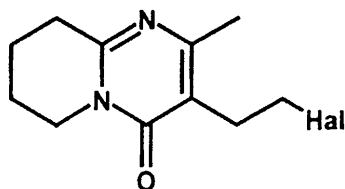
上記目的は、本発明によって解決される。

【0013】

本発明によれば、式(II)で表されるオキシムを、不活性有機溶媒として $C_1 \sim 4$ アルカノール中、アルカリ水酸化物、アルカリ炭酸塩又はアルカリ $C_1 \sim 4$ アルコキシドの存在下における閉環反応に供し、このようにして得られた式(I)で表される塩基を酸付加塩に変換するか、又はその酸付加塩から式(I)で表される塩基を遊離させることによって、式(I)で表される3-{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン及び薬学上許容されるその酸付加塩を製造する方法であって、一般式(XIV)

20

【化14】



30

(式中、Halはハロゲンである)で表されるハロゲン誘導体を、塩基の存在下、式(V)で表されるピペリジンオキシム誘導体又はその酸付加塩と反応させ、生成された式(II)で表されるオキシムの閉環反応において、不活性溶媒として $C_1 \sim 4$ アルカノールを使用することを特徴とする3-{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製法が提供される。

【0014】

発明者らは、式(II)で表されるオキシムを、不活性有機溶媒中、アルカリ水酸化物、アルカリ炭酸塩又はアルカリ $C_1 \sim 4$ アルコキシドの存在下における環化に供し、このようにして得られた式(I)で表される塩基を酸付加塩に変換するか、又はその酸付加塩から式(I)で表される塩基を遊離させることによってリスペリドンを製造するに当たり、一般式(XIV)(式中、Halはハロゲンである)で表されるハロゲン誘導体を、塩基の存在下、式(V)で表されるピペリジンオキシム誘導体又はその酸付加塩と反応させ、生成された式(II)で表されるオキシムの閉環反応において、不活性溶媒として $C_1 \sim 4$ アルカノールを使用することにより、リスペリドンが、高収率かつ純粋な形で経済的に製造されるとの知見を得て、本発明に至った。

40

【0015】

式(II)で表されるオキシムの調製において、塩基として、無機塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム又は炭酸カリウム)又は有機塩基(例えば、トリエチルアミン又はピリジン)

50

を使用できる。

【0016】

本発明の方法によれば、一般式(XIV)で表されるハロゲン誘導体と、式(V)で表されるピペリジンオキシム誘導体又はその酸付加塩との反応の後、式(II)で表されるオキシムが結晶の形で沈殿し、 $C_{1\sim 4}$ アルカノールの存在下において、式(I)で表されるリスベリドンに、約95%の収率で変換される。

【0017】

本発明の方法は、酸性水素原子2個を含有する式(V)で表されるピペリジンオキシム誘導体又はその塩が、塩基の存在下、窒素原子でのみ選択的にアルキル化されることは予測されないため、当業者にとって驚くべきことである。この点は、式(II)で表されるオキシムが80%を超える収率で単離されるため、さらに驚くべきことである。

10

【0018】

さらに、スペイン国特許第2,050,069号によれば、式(II)で表されるオキシムの閉環反応は収率約75%で実施されるのに対して、本発明の方法では、環化を収率約95%で実施できることも驚くべきことである。

【0019】

本発明の方法の利点は、薬学的に純粋な生成物を高い収率で製造できることにある。

【0020】

本発明のさらなる詳細は、下記の実施例において認識されるが、本発明の保護の範囲は、これら実施例に限定されない。

20

【実施例1】

【0021】

3-{2-[4-((2,4-ジフルオロフェニル)-(ヒドロキシイミノ)-メチル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(式(II)で表される化合物)の調製

【0022】

アセトニトリル800ml中に3-(2-クロロエチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン36.0g(0.16mol)を含有する溶液に、4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-ピペリジンオキシム塩酸塩44.3g、炭酸水素ナトリウム33.6g及びヨウ化カリウム0.66g(4mmol)を添加した。反応混合物を5時間還流し、室温に冷却し、真空下で溶媒を除去した。残渣を水700mlにて採取し、各回ジクロロメタン600mlにて2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムにて乾燥し、真空下で蒸発させた。このようにして、題記化合物63.7gを得た。収率：92.5%。融点：180~183℃。

30

【実施例2】

【0023】

3-{2-[4-((2,4-ジフルオロフェニル)-(ヒドロキシイミノ)-メチル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(式(II)で表される化合物)の調製

【0024】

実施例1に記載の如くして、ただし、アセトニトリルの代わりに、メタノールを使用して操作を行った。このようにして、実施例1に従って調製された化合物と全ての点で同一である生成物60.7gを得た。収率：88.2%。

40

【実施例3】

【0025】

3-{2-[4-((2,4-ジフルオロフェニル)-(ヒドロキシイミノ)-メチル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(式(II)で表される化合物)の調製

【0026】

実施例1に記載の如くして、ただし、アセトニトリルの代わりに、エタノールを使用して操作を行った。このようにして、実施例1に従って調製された化合物と全ての点で同一

50

である生成物62.1 gを得た。収率：90.1%。

【実施例4】

【0027】

3-{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(式(I)で表されるリスペリドン)の調製

【0028】

メタノール60ml中にナトリウムメチラート5.4g(0.1モル)を含有する溶液に、攪拌しながら、室温において、3-{2-[4-((2,4-ジフルオロフェニル)-(ヒドロキシイミノ)-メチル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン8.6g(0.02モル)を添加した。反応混合物を30分間還流し、ついで、水100mlを添加した。沈殿した結晶性生成物を濾取し、水にて洗浄し、乾燥させた。このようにして、題記化合物7.9gを得た(収率96.3%)。HPLC分析によれば、不純物の総量は0.2%であり、生成物は、それぞれ0.1%以上の量の汚染物を含有していなかった。生成物は、全ての点で、欧州薬局方 Vol. 10, No. 2, 1988年6月の要件を満足する。

10

【実施例5】

【0029】

3-{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(式(I)で表されるリスペリドン)の調製

20

【0030】

実施例4に記載の如くして、ただし、メタノールの代わりに、エタノールを使用して操作を行った。このようにして、題記化合物7.7gを得た(収率94.5%)。生成物は、実施例4に従って調製された化合物と全ての点で同一であった。

【実施例6】

【0031】

3-{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(式(I)で表されるリスペリドン)の調製

30

【0032】

実施例4に記載の如くして、ただし、メタノールの代わりに、2-プロパノールを使用して操作を行った。このようにして、題記化合物7.5gを得た(収率91.4%)。生成物は、実施例4によって調製された化合物と全ての点で同一であった。

【0033】

比較例1

4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-ピペリジンの調製(式(IV)で表される化合物; ハンガリー国特許第159,793号の実施例1, パラグラフ4の再現)

【0034】

水25ml中に4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジンオキシム塩酸塩11g及び水酸化カリウム25gを含有する懸濁液を、攪拌しながら、2時間、加熱沸騰させた。反応混合物を室温に冷却し、トルエンにて抽出した。有機相を、無水の硫酸ナトリウムにて乾燥し、真空下で蒸発させた。残留する粗製生成物を石油エーテルから再結晶した。このようにして、題記化合物7.1gを得た。HPLC-MS分析によれば、生成物は、汚染物として、4-{6-[4'-(6'-フルオロ-1',2'-ベンズイソキサゾール-3'-イル)-ピペリジン-1'-イル]-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル}-ピペリジン(式(VI)で表される化合物)5%を含有していた。

40

【0035】

上記生成物2.0gを、カラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム/メタノールの9/1混合物)による分離に供した。このようにして、4-{6-[4'-(6'-フルオロ-1',2

50

'-ベンズイソキサゾール-3'-イル)-ピペリジン-1'-イル]-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル}-ピペリジン 57mgが得られた。融点：234～237℃。

【0036】

PMR(DMSO-d₆)：δ,ppm 1.95(m, 4H, ピペリジン-CH₂-3',5'), 2.12(m, 4H, ピペリジン-3,5), 3.10(m, 4H, ピペリジン-NCH₂-2,6), 3.34(b, xH, ピペリジン-NCH₂-2',6'+水), 4.03(m, 2H, ピペリジン-4+ピペリジン-4'), 7.13(m, 2H, フェニル-4,5), 7.31(m, 1H, フェニル-5'), 7.68-7.80(m, 2H, フェニル-7+フェニル-7'), 8.05(m, 1H, フェニル-4')

【0037】

比較例 2

A) 3-{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製(式(I)で表されるリスペリドン; ハンガリー国特許第195,793号の実施例1, パラグラフ5の再現)

【0038】

N,N-ジメチルホルムアミド90ml中における、3-(2-クロロエチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン5.3g(0.02モル)、4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-ピペリジン4.4g(0.02モル)、炭酸ナトリウム8g(0.075モル)及びヨウ化カリウム0.1gの混合物を、攪拌しながら、一夜、85～90℃において加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、沈殿した結晶性生成物を、N,N-ジメチルホルムアミド及び2-プロパノールの混合物から再結晶した。このようにして、題記化合物3.6gを得た。収率：45%。融点：168～170℃。HPLC MS分析によれば、生成物は、式(VII)で表される汚染化合物として、3-{2-[4-(6-(4'-(6'-フルオロ-1',2'-ベンズイソキサゾール-3'-イル)-1'-ピペリジニル)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン3%を含有していた。

【0039】

上記生成物2.5gを、カラムクロマトグラフィー(溶離液：クロロホルム/メタノールの9/1混合物)による分離に供した。このようにして、純粋な汚染物3-{2-[4-(6-(4'-(6'-フルオロ-1',2'-ベンズイソキサゾール-3'-イル)-1'-ピペリジニル)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン10mgを得た。融点：208～213℃。

【0040】

B) 3-{2-[4-(6-(4'-(6'-フルオロ-1',2'-ベンズイソキサゾール-3'-イル)-1'-ピペリジニル)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(式(VII)で表される化合物)の調製

【0041】

比較例1に従って調製した、4-{6-[4'-(6'-フルオロ-1',2'-ベンズイソキサゾール-3'-イル)-ピペリジン-1'-イル]-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル}-ピペリジン50mg(0.12ミリモル)、3-(2-クロロエチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン27mg(0.12ミリモル)、炭酸カリウム82mg(0.6ミリモル)及び触媒量のヨウ化カリウムのアセトニトリル溶液を、攪拌しながら、6時間、加熱沸騰させた。反応混合物を冷却し、真空下で、溶媒を蒸発させた。残渣に水5mlを添加し、混合物を、各回ジクロロメタン5mlにて2回抽出した。有機相を無水の硫酸ナトリウムにて乾燥し、真空下で、蒸発させた。このようにして、題記化合物50mgを得た。収率：68%。融点：209～213℃。生成物は、上記A)に従ってクロマトグラフィーにて単離した生成物と全ての点で同一であった。

【0042】

PMR(DMSO-d₆)：δ,ppm 1.8(m, 6H, テトラヒドロ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7,8,9), 2.10(m, 4H, ピペリジン-CH₂-3',5'), 2.12(m, 4H, ピペリジン-3,5), 2.30(s, 3H, CH₃),

10

20

30

40

50

2.55(t, 2H, CH₂), 2.83(t, 2H, CH₂), 3.18(m, 4H, ピペリジン-NCH₂-2,6), 3.30(b, x H, ピペリジン-NCH₂-2',6'), 4.01(m, 2H, ピペリジン-4+ピペリジン-4'), 7.11(m, 2H, フェニル-4,5), 7.30(m, 1H, フェニル-5'), 7.61-7.83(m, 2H, フェニル-7+フェニル-7'), 8.00(m, 1H, フェニル-4')

【0043】

比較例 3

スペイン国特許第2,050,069号の実施例 8、9、10及び11の再現

【0044】

A) 3-{2-[4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-ピペリジノ]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

10

【0045】

4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-ピペリジン塩酸塩29.2 g (0.1116モル)、3-(2-クロロエチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン25.3 g (0.1117モル)、アセトニトリル500ml、炭酸水素ナトリウム19.6 g (0.2333モル)及びヨウ化カリウム0.25 g (0.0015モル)の懸濁液を、攪拌しながら、10時間、加熱沸騰させた。反応混合物を室温に冷却し、残渣に水200mlを添加した。混合物を30分間攪拌し、ジクロロメタン200mlにて抽出した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過し、濾液を蒸発させた。このようにして得られた油状残渣を、下記のように精製した。

【0046】

I) 油状残渣をシリカカラム（溶離液：クロロホルム／メタノールの9／1混合物）にて精製した。生成物を含有するフラクションを集め、蒸発させた。残渣をジクロロメタン200mlに溶解し、溶液を塩化水素ガスにて飽和した。沈殿した結晶性生成物を濾取し、乾燥した。このようにして、題記化合物32.1 gを得た。収率：58.9%。HPLCクロマトグラフィーによれば、生成物の純度は96.8%であった。

20

【0047】

II) 油状残渣をジクロロメタン200mlに溶解し、溶液を塩化水素ガスにて飽和した。溶液から結晶性の生成物が沈殿しないため、溶媒を蒸発させた。

【0048】

残留する油状生成物を、長時間、ジエチルエーテルにて摩砕した。所望化合物の結晶を種晶として添加することによって結晶化を開始した。このようにして、題記化合物27.9 g

30

【0049】

B) 3-{2-[4-((2,4-ジフルオロフェニル)-(ヒドロキシイミノ)-メチル)-1-ピペリジニル]-エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

【0050】

3-{2-[4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-ピペリジノ]-エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン7.0 g (0.0143モル)、ピリジン70ml、ヒドロキシルアミン5.4 g (0.0777モル)及びエタノール100mlの溶液に、水酸化カリウム1.6 g (0.0286モル)を添加した。反応混合物を、10時間、加熱沸騰させ、室温に冷却し、溶媒を、真空下で除去した。残渣に水100mlを添加し、混合物を、ジクロロメタン100mlにて抽出した。有機相を、各回水50mlにて2回洗浄し、無水の硫酸マグネシウムにて乾燥し、蒸発させた。残留する粗製生成物を、酢酸エチルから再結晶した。このようにして、3-{2-[4-((2,4-ジフルオロフェニル)-(ヒドロキシイミノ)-メチル)-1-ピペリジニル]-エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン4.2 gを得た。収率：65.1%。HPLC分析によれば、生成物の純度は97.2%であった。

40

【0051】

C) 3-{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

【0052】

50

55%水素化ナトリウム40mg (0.9166ミリモル) 及びテトラヒドロフラン2mlの懸濁液に、3-{2-[4-((2,4-ジフルオロフェニル)-(ヒドロキシイミノ)-メチル)-1-ピペリジニル]-エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン0.1089g (0.2532ミリモル) を添加した。反応混合物を、1時間、加熱沸騰させ、その後、水5mlを添加し、混合物を、各回ジクロロメタン10mlにて2回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムにて乾燥し、真空下で蒸発させた。このようにして、題記化合物80mgを得た。収率：77%。HPLC分析によれば、生成物の純度は97.5%であった。

【0053】

D) 3-{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

10

【0054】

水10ml中に3-{2-[4-((2,4-ジフルオロフェニル)-(ヒドロキシイミノ)-メチル)-1-ピペリジニル]-エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン1g (0.0023モル) 及び水酸化カリウム1gを含有する溶液を、1時間、加熱沸騰させた。反応混合物を室温に冷却し、各回ジクロロメタン10mlにて2回抽出した。有機相を蒸発させた。このようにして、3-{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン0.70gを得た。収率：73.5%。HPLC分析によれば、生成物の純度は96.4%であった。

【図面の簡単な説明】

20

【0055】

【図1】 本発明に関して言及する式(I)～(XIV)を、まとめて示す図である。

フロントページの続き

- (72)発明者 デュラ シミグ
ハンガリー国 ハー1126 ブダペスト ホローシュイ エシュ ウツァ 25
- (72)発明者 ガーボル ベレツ
ハンガリー国 ハー1107 ブダペスト ビハリ ウート 17
- (72)発明者 チェルヂィ クレメンティシュ
ハンガリー国 ハー1118 ブダペスト レゴエーシュ ウツァ 9
- (72)発明者 ペーター スレーゲル
ハンガリー国 ハー1067 ブダペスト エトヴェーシュ ウツァ 31
- (72)発明者 ヤーノシュ スラーヂイ
ハンガリー国 ハー1033 ブダペスト レヴィツキー エズレデシュ ウツァ 8
- (72)発明者 ラースロー コンツ
ハンガリー国 ハー2146 モヂョロード ソエーロエー ウツァ 1/アー
- (72)発明者 チェルヂィ ベレツケイネー ドナート
ハンガリー国 ハー1036 ブダペスト ラヨシュ ウツァ 49/ベー
- (72)発明者 カールマーン ナヂ
ハンガリー国 ハー1025 ブダペスト トゥリシュタ ウツァ 2/アー
- (72)発明者 デュラーネー コエルトゥヴェーリュエッスイ
ハンガリー国 ハー1022 ブダペスト ビンボー ウート 30

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特開昭61-221186 (JP, A)
スペイン王国特許第2050069号, ES, 1994年 5月 1日

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/04
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)

- (54)【発明の名称】 3- {2- [4- (6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) -1-ピペリジニル] エチル} -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オンの改良した製法