

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5744751号
(P5744751)

(45) 発行日 平成27年7月8日(2015.7.8)

(24) 登録日 平成27年5月15日(2015.5.15)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 295/12 (2006.01)

C O 7 D 295/12

A

請求項の数 3 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2011-541614 (P2011-541614)	(73) 特許権者	591180314
(86) (22) 出願日	平成21年12月18日 (2009.12.18)		リヒター ゲデオン ニルバーノシャン
(65) 公表番号	特表2012-512861 (P2012-512861A)		ミーケデーレスベニュータルシャシャグ
(43) 公表日	平成24年6月7日 (2012.6.7)		ハンガリー国、ハー－１１０３ ブダペス
(86) 国際出願番号	PCT/HU2009/000109		ト、ジェムローイ ウート １９－２１
(87) 国際公開番号	W02010/070370	(74) 代理人	100064012
(87) 国際公開日	平成22年6月24日 (2010.6.24)		弁理士 浜田 治雄
審査請求日	平成24年11月20日 (2012.11.20)	(74) 代理人	230113136
(31) 優先権主張番号	P0800765		弁護士 朴 敬淑
(32) 優先日	平成20年12月18日 (2008.12.18)	(74) 代理人	100173587
(33) 優先権主張国	ハンガリー (HU)		弁理士 西口 克
		(74) 代理人	100173602
			弁理士 赤津 悌二
		(74) 代理人	100177080
			弁理士 齊藤 涼子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピペラジン化合物およびその塩酸塩の調製プロセス

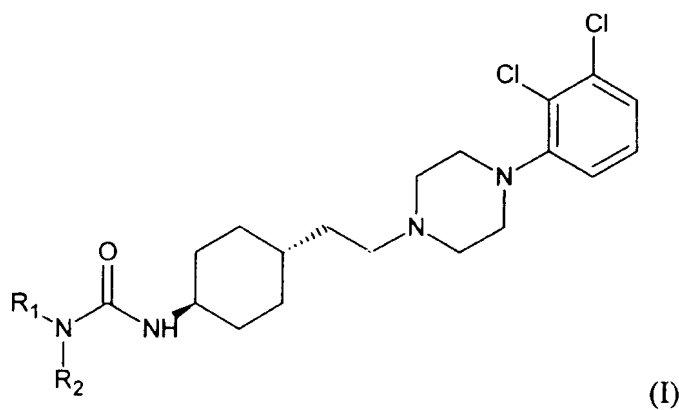
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

R₁ および R₂ が独立に、

- 水素または
 - 任意にアリアル基で置換された直鎖または分岐した C₁ - 6 アルキル、または
 - 1 - 3 個の二重結合を含む C₂ - 7 のアルケニル、または
 - 任意に 1 つまたはそれ以上の C₁ - 6 アルコキシ、トリフルオロ - C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルコキシカルボニル、C₁ - 6 アルカノイル、アリアル、C₁ - 6 アルキルチオ、ハロゲン、またはシアノ基で置換された単環、二環または三環アリアル基、または
 - 任意に置換された単環、二環または三環 C₃ - 14 シクロアルキル基、または
 - R₁ および R₂ は隣接の窒素原子とともに、飽和または不飽和の任意に置換された、酸素、窒素または硫黄原子から選ばれるさらなるヘテロ原子を含んでもよい、単環または二環の複素環を形成してもよい
- を表す一般式 (I) の化合物およびその塩酸塩および / または水和物および / または溶媒和物の調製方法であって、

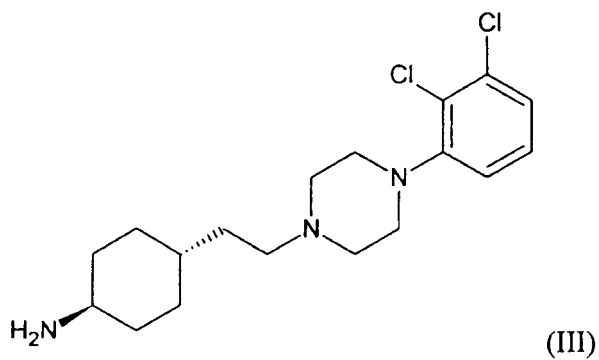
【化 1】



式 (I I I) のトランス - { 4 - { 2 - [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシルアミン

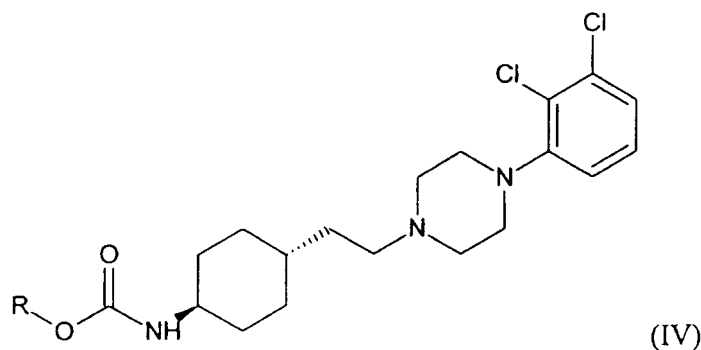
【化 2】

20



またはその塩または水和物または溶媒和物を不活性溶媒中に塩基の存在下で溶解または懸濁し、ついでクロロギ酸エステルを加え、
得られた R が C₁ - 6 の直鎖または分岐アルキルまたはすべてハロゲン化された C₁ - 2 アルキルである一般式 (I V) の化合物を

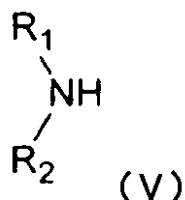
【化 3】



10

そのままの状態、または、任意に単離された状態で R_1 および R_2 が上述の通りである一般式 (V) のアミンと

【化 4】



20

一般式 (I) の化合物を得るために反応させ、ついで任意にその塩酸塩および/または水和物および/または溶媒和物を形成することを特徴とする、一般式 (I) の化合物およびその塩酸塩および/または水和物および/または溶媒和物の調製方法。

30

【請求項 2】

R_1 および R_2 が独立に、

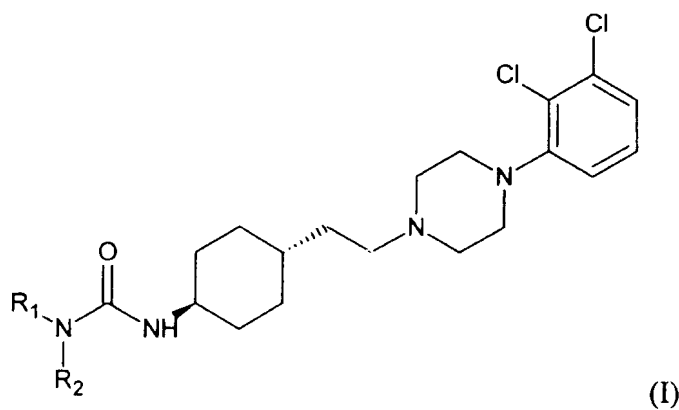
- 水素または
- 任意にアリール基で置換された直鎖または分岐した C_{1-6} アルキル、または
- 1 - 3 個の二重結合を含む C_{2-7} のアルケニル、または
- 任意に 1 つまたはそれ以上の C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロ - C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルカノイル、アリール、 C_{1-6} アルキルチオ、ハロゲン、またはシアノ基で置換された単環、二環または三環アリール基、または

- 任意に置換された単環、二環または三環 C_{3-14} シクロアルキル基、または
- R_1 および R_2 は隣接の窒素原子とともに、飽和または不飽和の任意に置換された、酸素、窒素または硫黄原子から選ばれるさらなるヘテロ原子を含んでもよい、単環または二環の複素環を形成してもよい

40

を表す一般式 (I) の化合物およびその塩酸塩および/または水和物および/または溶媒和物の調製方法であって、

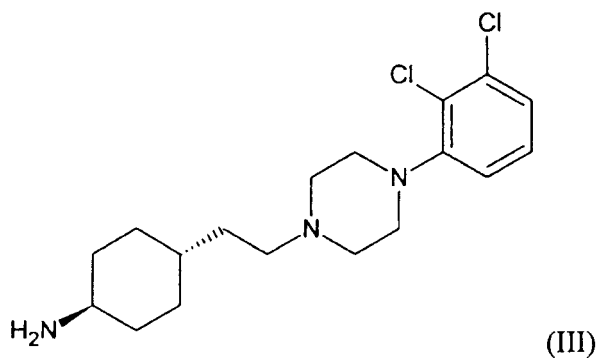
【化 5】



式 (I I I) のトランス - { 4 - { 2 - [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシルアミン

【化 6】

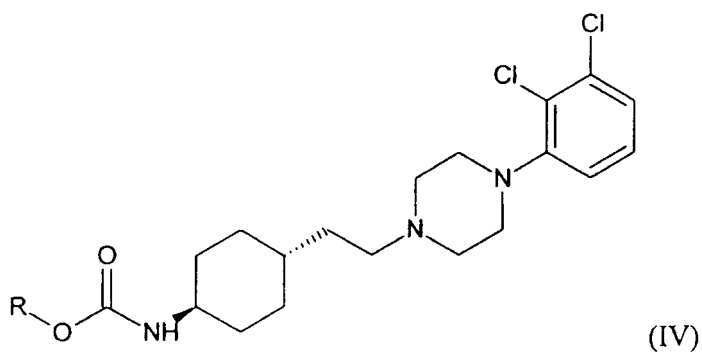
20



またはその塩または水和物または溶媒和物を不活性溶媒中に塩基の存在下で溶解または懸濁し、ついで炭酸ビス(トリクロロメチル)を - 5 から - 10 の間の温度で加え、得られた R が トリクロロメチル である一般式 (I V) の化合物を

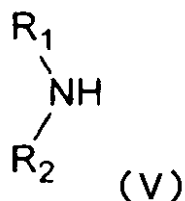
【化 7】

40



そのままの状態、または、任意に単離された状態で R_1 および R_2 が上述の通りである一般式 (V) のアミンと

【化 8】



10

一般式 (I) の化合物を得るために 0 以下の温度で反応させ、ついで任意にその塩酸塩および/または水和物および/または溶媒和物を形成することを特徴とする、一般式 (I) の化合物およびその塩酸塩および/または水和物および/または溶媒和物の調製方法。

【請求項 3】

一般式 (IV) と (V) の化合物の反応が一般式 (I) の化合物を単離せずにそのままの状態で行われることを特徴とする請求項 1 または 2 による一般式 (I) の化合物およびその塩酸塩および/または水和物および/または溶媒和物の調製方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

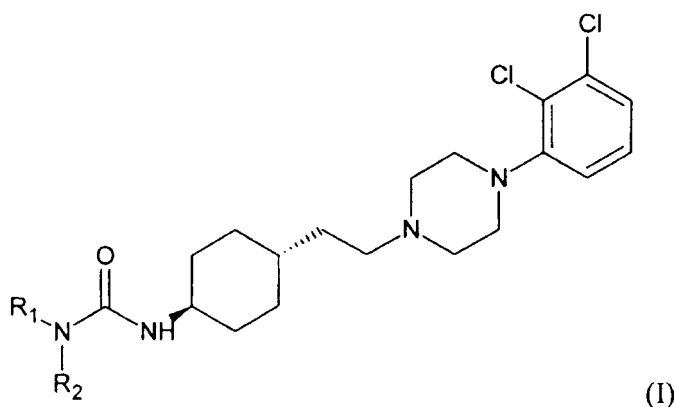
【0001】

本発明は一般式 (I) のトランス N - { 4 - { 2 - [4 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル } - カルバミド化合物およびその塩酸塩および/またはその水和物および/またはその溶媒和物の調製のための新規プロセスに関するものであり、

【0002】

【化 1】

30



(I)

40

【0003】

ここで、 R_1 および R_2 は独立に、

- 水素または
- 任意にアリール基で置換された直鎖または分岐した C_{1-6} アルキル、または
- R_1 および R_2 は隣接の窒素原子とともに、飽和または不飽和の任意に置換された、酸素、窒素または硫黄原子から選ばれるさらなるヘテロ原子を含んでもよい、単環または二環の複素環を形成してもよい

- 1 - 3 個の二重結合を含む C_{2-7} のアルケニル、または

50

- 任意に1つまたはそれ以上の C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルカノイル、アリール、 C_{1-6} アルキルチオ、シアノ基またはハロゲン原子で置換された単環、二環または三環アリール基

- 任意に置換された単環、二環または三環 C_{3-14} シクロアルキル基を表す。

【背景技術】

【0004】

一般式(I)の化合物の基本形はハンガリー国特許第P0302451号明細書に最初に開示された。明細書には式(I)の化合物の基本形の調製について3つの経路(A、B、C法)が与えられている。“A”法では一般式(I)の最終生成物を与えるように適切なアミンを(チオ)カルバモイルクロリドと反応させる。ハンガリー国特許第P0302451号明細書のA法によれば“A”法は生成物の収量はたった65%で非常に長い反応時間を伴う。B法によればイソ(チオ)シアネートをアミン化合物と反応させる。“B”プロセスの難点は、この方法を使うと一般式(I)で R_1 および R_2 基の1つが水素を表す化合物のみが調製されることである。ハンガリー国特許第P0302451号明細書のC法によれば、適切なアミンがイソ(チオ)シアネート誘導体に変換され、ついでこのイソ(チオ)シアネート誘導体が式(I)の望ましい最終生成物を与えるようにアミンと反応される。C法の全収率は非常に低く、たった52%である。

10

【0005】

“A”および“C”法の難点は、反応時間が長く(48および20時間)また収率が低い(65%および52%)ことである。その上、“A”および“C”法では得られる最終生成物は適切な品質を与えるようにさらなる精製(再結晶)ステップで精製しなければならない。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】ハンガリー国特許第P0302451号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

我々の目的は一般式(I)の非置換または一および二置換カルバミド化合物を極めて高い収率で与えるプロセスを開発することであった。

30

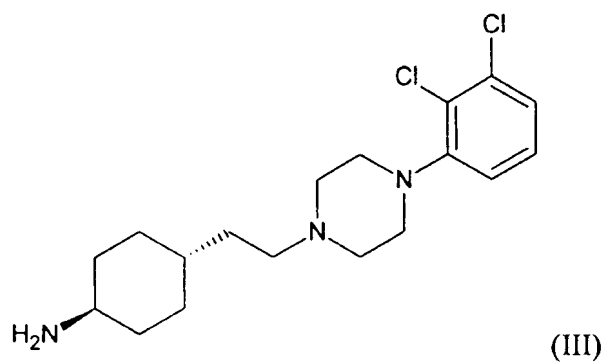
【課題を解決するための手段】

【0008】

驚くべきことに我々は式(III)のトランス4-{2-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシルアミン

【0009】

【化 2】



10

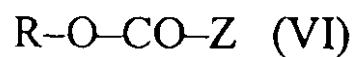
【 0 0 1 0 】

あるいはその塩および／または水和物および／または溶媒和物を R が C₁ - 6 の直鎖または分岐アルキルまたはすべてハロゲン化された C₁ - 2 アルキル、Z が R は上述の通りで X はハロゲンである - O - R または - X である一般式 (VI) の炭酸誘導体と反応させ、

【 0 0 1 1 】

20

【化 3】



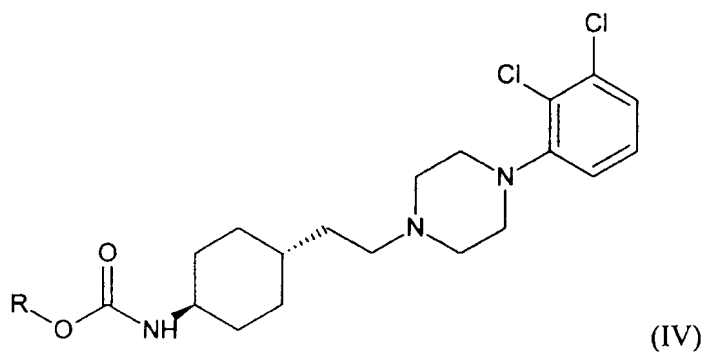
【 0 0 1 2 】

ついで得られた R が上述の通りである一般式 (IV) の化合物を

30

【 0 0 1 3 】

【化 4】



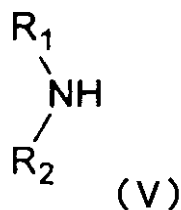
40

【 0 0 1 4 】

一般式 (V) のアミン誘導体

【 0 0 1 5 】

【化5】



10

【0016】

ここで、 R_1 および R_2 は独立に、

- 水素または
- 任意にアリール基で置換された直鎖または分岐した C_{1-6} アルキル、または
- 1 - 3 個の二重結合を含む C_{2-7} のアルケニル、または
- 任意に 1 またはそれ以上の C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロ - C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルカノイル、アリール、 C_{1-6} アルキルチオ、ハロゲン、またはシアノ基で置換された単環、二環または三環アリール基、または
- 任意に置換された単環、二環または三環 C_{3-14} シクロアルキル基、または
- R_1 および R_2 は隣接の窒素原子とともに、飽和または不飽和の任意に置換された、酸素、窒素または硫黄原子から選ばれるさらなるヘテロ原子を含んでもよい、単環または二環の複素環を形成してもよい

20

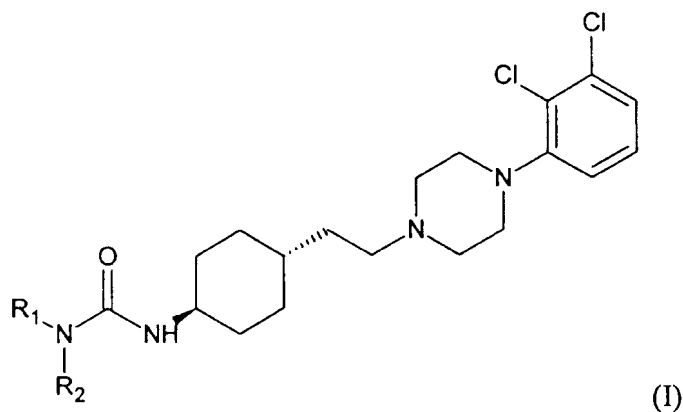
を表す、

と反応させることによって、 R_1 および R_2 が上述の通りである一般式 (I) の化合物が非常に高い収率で得られることを見出した。

【0017】

30

【化6】



40

【発明を実施するための形態】

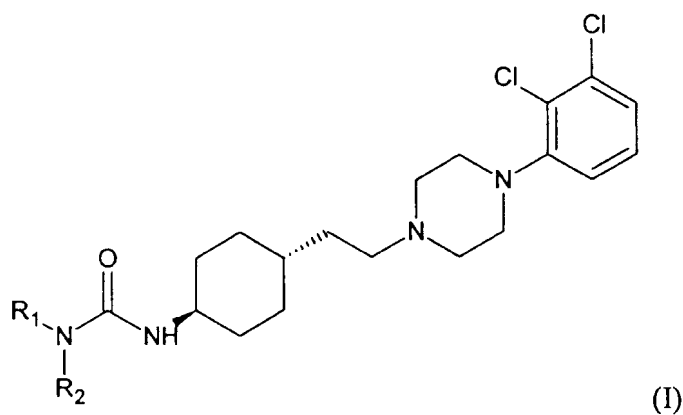
【0018】

本発明は一般式 (I) の化合物およびその塩酸塩および / またはその水和物および / または溶媒和物の調製のための新規プロセスに関するものであり、

【0019】

50

【化 7】



10

【 0 0 2 0 】

ここで、 R_1 および R_2 は独立に、

- 水素または
- 任意にアリール基で置換された直鎖または分岐した C_{1-6} アルキル、または
- 1 - 3 個の二重結合を含む C_{2-7} のアルケニル、または
- 任意に 1 またはそれ以上の C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロ - C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルカノイル、アリール、 C_{1-6} アルキルチオ、ハロゲン、またはシアノ基で置換された単環、二環または三環アリール基、または
- 任意に置換された単環、二環または三環 C_{3-14} シクロアルキル基、または
- R_1 および R_2 は隣接の窒素原子とともに、飽和または不飽和の任意に置換された、酸素、窒素または硫黄原子から選ばれるさらなるヘテロ原子を含んでもよい、単環または二環の複素環を形成してもよい

20

である。

【 0 0 2 1 】

R_1 および R_2 の意味において、アリール基は例えばフェニル、トリル、ナフチルまたはフェナントリル基を表す。

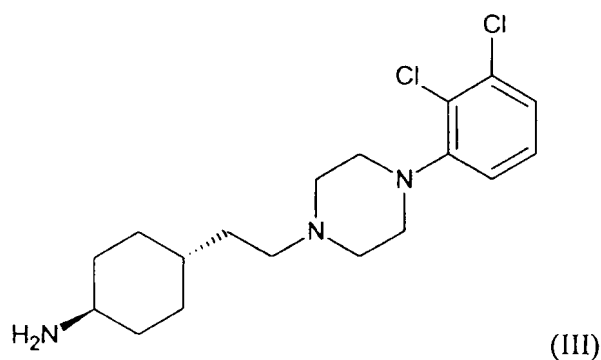
30

【 0 0 2 2 】

本発明によるプロセスの実施において、式 (III) のトランス 4 - { 2 - [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシルアミン

【 0 0 2 3 】

【化 8】



40

50

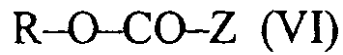
【 0 0 2 4 】

あるいはその塩または水和物または溶媒和物を塩基の存在下で不活性溶媒中に溶解または分散し、R が C_{1-6} の直鎖または分岐アルキルまたはすべてハロゲン化された C_{1-2} アルキル、Z が R は上述の通りで X はハロゲンである - O - R または X である一般式 (V I) の炭酸誘導体と

【 0 0 2 5 】

【 化 9 】

10



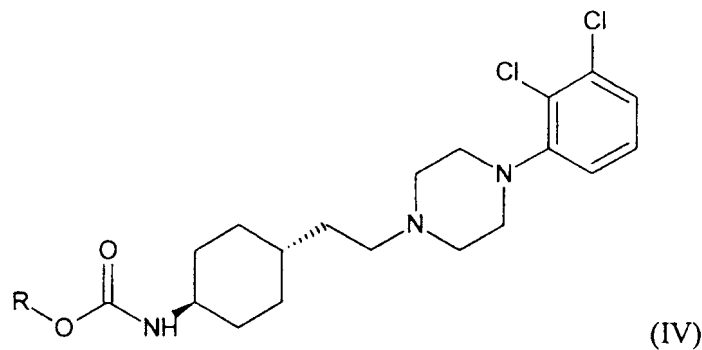
【 0 0 2 6 】

R が C_{1-6} のアルキルまたはすべてハロゲン化された C_{1-2} アルキルである一般式 (I V) の化合物を与えるように反応する。

【 0 0 2 7 】

【 化 1 0 】

20



30

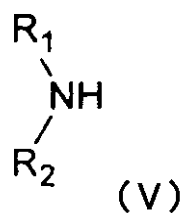
【 0 0 2 8 】

ついで得られた一般式 (I V) の化合物を R_1 および R_2 が上述の通りである一般式 (V) のアミンと一般式 (I) の化合物を与えるように反応する。

【 0 0 2 9 】

【 化 1 1 】

40



50

【 0 0 3 0 】

上記の反応は不活性溶媒中インサイツであるいは一般式 (I V) の化合物を単離してから行ってもよい。

【 0 0 3 1 】

本発明によるプロセスで使用できる適切な溶媒は、不活性で水と混ざらない溶媒、例えばトルエン、ジクロロメタン、クロロベンゼンあるいはキシレンを含む。本発明の好ましい実施例では溶媒はジクロロメタンである。

【 0 0 3 2 】

本発明によるプロセスで使用できる適切な塩基は、有機塩基、好ましくは3級アミン、例えばトリエチルアミンを含む。

10

【 0 0 3 3 】

一般式 (V I) の炭酸誘導体の意味での置換基は、R が完全に塩素化されたアルキル基を表す場合、アルキル基は例えばトリクロロメチルまたはペンタクロロエチル基でよい。本発明の好ましい実施例では炭酸誘導体はクロロギ酸エステルあるいは炭酸ビス - トリクロロメチルである。

【 0 0 3 4 】

本発明によるプロセスの実施において、一般式 (I V) と (V) 間の反応は、単離ステップの後に一般式 (I V) のウレタン化合物を一般式 (V) のアミンと反応させるようなやり方で行うことができる。しかしながら、一般式 (I V) の化合物の単離が難しいことにより、上記反応は好ましくは不活性溶媒中インサイツで一般式 (V) の適切なアミンを式 (I I I) および (V I) の反応混合物に添加するようなやり方で行ってもよい。後者の場合、式 (I I I) の化合物からはじめて単離しない一般式 (I V) の化合物を経て、一般式 (I) の化合物が90%を超える高収率で得られる。

20

【 0 0 3 5 】

技術文献を踏まえると本発明によるプロセスの利点は以下のようなものである：収率が52 - 65%から95%に増加し、本法を用いることにより式 (I) のN - 一置換化合物に加えてN - 二置換化合物もまた得ることができる。

【 0 0 3 6 】

本発明は一般式 (I) のトランスN - { 4 - { 2 - [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル } - カルバミド塩基およびその塩酸塩の調製のためのプロセスに関する。

30

【 0 0 3 7 】

本発明の実施例では一般式 (I) のトランスN - { 4 - { 2 - [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル } - カルバミド塩基を与えるように、水で希釈後、反応混合物を有機溶媒で抽出し、式 (I) の塩基化合物を既知の方法、好ましくは溶媒を除去することによって単離するようなやり方で、反応混合物の仕上げが行われる。

【 0 0 3 8 】

本発明の好ましい実施例では塩基は単離されないが、水で希釈した後反応混合物は塩酸でpH 2 - 4まで酸性化され、ついで反応混合物は蒸留によって水懸濁物に転換され、一般式 (I) の化合物の塩酸塩が高純度で、収率90%以上で単離される。

40

【 実施例 】

【 0 0 3 9 】

本発明はこれに限るものではないが以下の例で説明される。

【 0 0 4 0 】

〔 実施例 1 〕

トランスN - { 4 - { 2 - [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル } - カルバミン酸メチルエステル

式 (I I I) の化合物の二塩酸 6 . 4 5 g (0 . 0 1 5 m o l) をジクロロメタン 1 2 5 m l とトリエチルアミン 1 2 . 2 5 m l の混合物に加え、得られた濃厚懸濁液を 2 0 -

50

25 の間の温度で1時間撹拌した。そのようにして得られた懸濁液をクロロギ酸メチル 2.3 ml (0.03 mol) のジクロロメタン溶液 25 ml に5 - 10 の間の温度で加えた。得られた反応混合物を20 - 25 の間の温度で3時間撹拌し、ついで3 × 150 ml (150 g) の蒸留水で抽出した。有機相を真空で蒸発して残渣をメタノールから再結晶した。

【0041】

このようにして標記化合物 4.5 g を得た。

収率：72%

融点：143 - 147

【0042】

〔実施例2〕

トランス-N - { 4 - { 2 - [4 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - カルバミン酸イソプロピルエステル

式 (I I I) の化合物の二塩酸 6.45 g (0.015 mol) をジクロロメタン 125 ml とトリエチルアミン 12.25 ml の混合物に加え、得られた濃厚懸濁液を20 - 25 の間の温度で1時間撹拌した。得られた懸濁液をクロロギ酸イソプロピル 3.7 g (0.03 mol) のトルエン溶液 30 ml に5 - 10 の間の温度で加えた。反応混合物を20 - 25 の間の温度で3時間撹拌し、ついで3 × 150 ml (150 g) の蒸留水で抽出した。有機相を真空で蒸発して得られた残渣をイソプロパノールから再結晶した。

【0043】

このようにして標記化合物 4.4 g を得た。

収率：67%

融点：128 - 131

【0044】

〔実施例3〕

トランス - { 4 - { 2 - [4 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - N , N - ジメチルカルバモイル - シクロヘキシルアミン

式 (I I I) の化合物の二塩酸 6.45 g (0.015 mol) をジクロロメタン 125 ml とトリエチルアミン 12.25 ml の混合物に加え、得られた濃厚懸濁液を20 - 25 の間の温度で1時間撹拌した。懸濁液を炭酸ビス (トリクロロメチル) 4.9 g のジクロロメタン 50 ml 溶液に - 5 - (- 10) の間の温度で、1時間で加えた。得られた反応混合物をジメチルアミン 13 g の0 - (- 10) に冷却したイソプロピルアルコール (I P A) 溶液 100 ml (40 ml , 0.12 mol) に加え、その間、反応混合物の温度を0 以下に保った。0 - (- 5) の間の温度で30分撹拌した後、反応混合物に撹拌下で蒸留水 100 ml を加えた。ついで水相のpHを濃塩酸の添加により7 - 8に調整し、反応混合物の容積を真空下で130 ml に濃縮した。得られた反応混合物にさらに蒸留水 70 ml を加え、混合物を真空下で170 ml に濃縮した。懸濁液を20 - 25 で1時間撹拌し、得られた生成物をろ過により単離した。

【0045】

このようにして標記化合物 6.6 g を得た。

収率：95%

融点：208 - 211

【0046】

〔実施例4〕

塩酸トランス - { 4 - { 2 - [4 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - N , N - ジメチルカルバモイル - シクロヘキシルアミン

式 (I I I) の二塩酸 6.45 g (0.015 mol) をジクロロメタン 125 ml とトリエチルアミン 12.25 ml の混合物に加え、得られた濃厚懸濁液を20 - 25 の間の温度で1時間撹拌した。懸濁液を炭酸ビス (トリクロロメチル) 4.9 g のジクロロ

10

20

30

40

50

メタン溶液 50 ml に - 5 - (- 10) の間の温度で、1 時間で加えた。得られた反応混合物をジメチルアミン 13 g の 0 - (- 10) に冷却したイソプロピルアルコール (IPA) 溶液 100 ml (40 ml, 0.12 mol) に加え、その間、反応混合物の温度を 0 以下に保った。0 - (- 5) の間の温度で 30 分撪拌した後、反応混合物に撪拌下で蒸留水 100 ml を加えた。ついで水相の pH を濃塩酸の添加により 2 - 3 に調整し、反応混合物を 130 ml に濃縮し、さらに蒸留水 70 ml を加え、混合物を 170 ml に濃縮した。懸濁液を 20 - 25 で 1 時間撪拌し、得られた生成物をろ過により単離した。

【0047】

このようにして標記化合物 6.7 g を得た。

収率：96%

融点：221 - 224

【0048】

〔実施例 5〕

塩酸トランス - { 4 - { 2 - [4 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - N, N - ジメチルカルバモイル - シクロヘキシルアミン

式 (III) の化合物の二塩酸一水和物 6.72 g (0.015 mol) をジクロロメタン 125 ml とトリエチルアミン 12.25 ml の混合物に加え、得られた濃厚懸濁液を 20 - 25 の間の温度で 1 時間撪拌した。懸濁液を炭酸ビス (トリクロロメチル) 4.9 g のジクロロメタン溶液 50 ml に - 5 - (- 10) の間の温度で、1 時間で加えた。得られた反応混合物をジメチルアミン 13 g の 0 - (- 10) に冷却したイソプロピルアルコール (IPA) 溶液 100 ml (40 ml, 0.12 mol) に加え、その間、反応混合物の温度を 0 以下に保った。0 - (- 5) の間の温度で 30 分撪拌した後、反応混合物に蒸留水 100 ml を加え、水相の pH を濃塩酸の添加により 2 - 3 に調整した。反応混合物を真空下で 130 ml に濃縮し、ついで、さらに蒸留水 70 ml を加え、混合物を 170 ml に濃縮した。懸濁液を 20 - 25 で 1 時間撪拌し、得られた生成物をろ過により単離した。

【0049】

このようにして標記化合物 6.7 g を得た。

収率：96%

融点：221 - 224

【0050】

〔実施例 6〕

1 - トランス - { 4 - [2 - [4 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル } - カルバミド

式 (III) の化合物の二塩酸 6.45 g (0.015 mol) をジクロロメタン 160 ml とトリエチルアミン 12.8 ml の混合物に加え、得られた濃厚懸濁液を 20 - 25 の間の温度で 1 時間撪拌した。懸濁液を炭酸ビス (トリクロロメチル) 4.9 g のジクロロメタン溶液 75 ml に - 5 - (- 10) の間の温度で、1 時間で加えた。得られた反応混合物をアンモニアの 0 - (- 10) に冷却したメタノール溶液 (110 ml, 17 g / 100 ml) に加え、その間、反応混合物の温度を 0 以下に保った。0 - (- 5) の間の温度で 30 分撪拌した後、反応混合物を真空下で 100 ml に濃縮し、ついで蒸留水 800 ml を加えた。懸濁液を 20 - 25 で 1 時間撪拌し、得られた生成物をろ過により単離した。

【0051】

このようにして標記化合物 5.6 g を得た。

収率：94%

融点：221 - 224

【0052】

〔実施例 7〕

塩酸トランスN - { 4 - { 2 - [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル } - N' - メチルカルバミド

式 (I I I) の化合物の二塩酸 6 . 4 5 g (0 . 0 1 5 m o l) をジクロロメタン 1 2 5 m l とトリエチルアミン 1 2 . 2 5 m l の混合物に加え、得られた濃厚懸濁液を 2 0 - 2 5 の間の温度で 1 時間撹拌した。懸濁液を炭酸ビス (トリクロロメチル) 4 . 9 g のジクロロメタン溶液 5 0 m l に - 5 - (- 1 0) の間の温度で、1 時間で加えた。得られた反応混合物をメチルアミンの 0 - (- 1 0) に冷却したイソプロピルアルコール (I P A) 溶液 (6 0 m l , 1 2 . 5 g / 1 0 0 m l) に加え、その間、反応混合物の温度を 0 以下に保った。0 - (- 5) の間の温度で 3 0 分撹拌した後、反応混合物に蒸留水 1 3 0 m l を加え、ついで水相の p H を濃塩酸の添加により 2 - 3 に調整した。反応混合物を真空下で 1 2 0 m l に濃縮し、さらに蒸留水 7 0 m l を加えた。懸濁液を 2 0 - 2 5 で 1 時間撹拌し、得られた生成物をろ過により単離した。

10

【 0 0 5 3 】

このようにして標記化合物 6 . 6 g を得た。

収率 : 9 5 %

融点 : 2 3 0 - 2 5 5

【 0 0 5 4 】

〔 実施例 8 〕

塩酸トランスN - { 4 - { 2 - [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシルカルバミド

20

式 (I I I) の化合物の二塩酸 6 . 4 5 g (0 . 0 1 5 m o l) をジクロロメタン 1 6 0 m l とトリエチルアミン 1 2 . 8 m l の混合物に加え、得られた濃厚懸濁液を 2 0 - 2 5 の間の温度で 1 時間撹拌した。懸濁液を炭酸ビス (トリクロロメチル) 4 . 9 g のジクロロメタン溶液 7 5 m l に - 5 - (- 1 0) の間の温度で、1 時間で加えた。得られた反応混合物をアンモニアの 0 - (- 1 0) に冷却したメタノール溶液 (1 1 0 m l , 1 7 g / 1 0 0 m l) に加え、その間、反応混合物の温度を 0 以下に保った。0 - 1 0 で 3 0 分撹拌した後、反応混合物を真空下で 2 0 m l に濃縮し、ついで蒸留水 1 4 0 m l を加えた。水相の p H を濃塩酸の添加により 2 - 3 に調整した。懸濁液を 2 0 - 2 5 で 1 時間撹拌し、得られた生成物をろ過により単離した。

【 0 0 5 5 】

このようにして標記化合物 5 . 8 6 g を得た。

収率 : 9 0 %

融点 : 2 5 0 - 2 5 3 (分解)

30

【 0 0 5 6 】

〔 実施例 9 〕

トランスN - { 4 - { 2 - [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル } - モルホリン - 4 - 炭酸アミド

式 (I I I) の化合物の二塩酸 6 . 4 5 g (0 . 0 1 5 m o l) をジクロロメタン 1 2 5 m l とトリエチルアミン 1 2 . 2 5 m l の混合物に加え、得られた濃厚懸濁液を 2 0 - 2 5 の間の温度で 1 時間撹拌した。懸濁液を炭酸ビス (トリクロロメチル) 4 . 9 g のジクロロメタン溶液 5 0 m l に - 5 - (- 1 0) の間の温度で、1 時間で加えた。そのようにして得られた反応混合物をモルホリン 1 0 . 4 4 g (0 . 1 2 m o l) の 0 - (- 1 0) に冷却したイソプロピルアルコール (I P A) 溶液 7 0 m l に加え、その間、反応混合物の温度を 0 以下に保った。0 - 1 0 で 3 0 分撹拌した後、反応混合物に撹拌下で蒸留水 1 0 0 m l を加え、水相の p H を濃塩酸の添加により 7 - 8 に調整した。反応混合物を真空下で 1 3 0 m l に濃縮し、さらに蒸留水 1 0 0 m l を加えた。反応混合物の容積を真空で 1 5 0 m l に減じた。懸濁液を 2 0 - 2 5 で 1 時間撹拌し、得られた生成物をろ過により単離した。

40

【 0 0 5 7 】

このようにして標記化合物 6 . 5 5 g を得た。

50

収率：93%

融点：204 - 206 (分解)

【0058】

〔実施例10〕

塩酸トランスN - { 4 - { 2 - [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル } - モルホリン - 4 - 炭酸アミド

式(III)の化合物の二塩酸6.45g(0.015mol)をジクロロメタン125mlとトリエチルアミン12.25mlの混合物に加え、得られた濃厚懸濁液を20 - 25 °Cの間の温度で1時間撹拌した。懸濁液を炭酸ビス(トリクロロメチル)4.9gのジクロロメタン溶液50mlに-5 - (-10) °Cの間の温度で、1時間で加えた。得られた反応混合物をモルホリン10.44g(0.12mol)の0 - (-10) °Cに冷却したイソプロピルアルコール(IPA)溶液70mlに加え、その間、反応混合物の温度を0 °C以下に保った。0 - 10 °Cで30分撹拌した後、反応混合物に撹拌下で蒸留水100mlを加え、ついで水相のpHを2 - 3に調整した。反応混合物を真空下で130mlに濃縮し、さらに蒸留水100mlを加えた。ついで反応混合物の容積を真空下で150mlに減じた。懸濁液を20 - 25 °Cで1時間撹拌し、得られた生成物をろ過により単離した。

10

【0059】

このようにして標記化合物7.1gを得た。

収率：94%

融点：197 (分解)

20

フロントページの続き

- (72)発明者 チーブラ, ラースツル
ハンガリー国、ハー - 1 1 0 3 ブダベスト、ゲルゲリー ウー 4 8 I V / 3 9
- (72)発明者 ユハスツ, バーリント
ハンガリー国、ハー - 2 0 4 5 トエレクバーリント、ドクトル レーベル ラヨス ウー 8 /
ア
- (72)発明者 アガイン, チョンゴル, エバ
ハンガリー国、ハー - 2 0 1 3 ポマーツ、ダムヤニッチ ウー 9 7 5 9 / 3
- (72)発明者 セボク, フェレンク
ハンガリー国、ハー - 5 8 0 0 メツェコパークシャーザ、ファイ ウー 6 7
- (72)発明者 ガラムボス, ヤーノス
ハンガリー国、ハー - 1 1 6 2 ブダベスト、チェルクーート ウー 4 0
- (72)発明者 ノグラディ, カタリン
ハンガリー国、ハー - 1 1 8 2 ブダベスト、コシュッス ラヨス ウー 1 4 5 / ア

審査官 斉藤 貴子

- (56)参考文献 特表2 0 0 7 - 5 0 1 2 1 5 (J P , A)
国際公開第2 0 0 8 / 1 4 2 4 6 1 (W O , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)
C 0 7 D 2 9 5 / 1 2
C A p l u s
R E G I S T R Y (S T N)
C A S R E A C T (S T N)