

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5735923号
(P5735923)

(45) 発行日 平成27年6月17日(2015.6.17)

(24) 登録日 平成27年4月24日(2015.4.24)

(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 6 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2011-541613 (P2011-541613)
 (86) (22) 出願日 平成21年12月17日(2009.12.17)
 (65) 公表番号 特表2012-512239 (P2012-512239A)
 (43) 公表日 平成24年5月31日(2012.5.31)
 (86) 国際出願番号 PCT/HU2009/000108
 (87) 国際公開番号 W02010/070369
 (87) 国際公開日 平成22年6月24日(2010.6.24)
 審査請求日 平成24年11月20日(2012.11.20)
 (31) 優先権主張番号 P0800763
 (32) 優先日 平成20年12月17日(2008.12.17)
 (33) 優先権主張国 ハンガリー (HU)

前置審査

(73) 特許権者 591180314
 リヒター ゲデオン ニルバーノシャン
 ミーケデーレスベニュタールシャシャグ
 ハンガリー国、ハー-1103 ブダペス
 ト、ジェムローイ ウート 19-21
 (74) 代理人 100064012
 弁理士 浜田 治雄
 (72) 発明者 チーブラ, ラースツル
 ハンガリー国、ハー-1103 ブダペス
 ト、ゲルゲリー ウー 48 IV/39
 (72) 発明者 アガイン, チョンゴル, エバ
 ハンガリー国、ハー-2013 ポマーツ
 、ダムヤニッチ ウー 9759/3

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピペラジン塩およびその調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) トランス 2 { 1 [4 (N tert ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } 酢酸エステルを水素化ホウ素ナトリウムおよび三塩化アルミニウムと反応させ、トランス 2 { 1 [4 (N tert ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } エタノールを得て、

b) 得られたトランス 2 { 1 [4 (N tert ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } エタノールを酸結合剤の存在下で塩化メタンスルホンと反応させ、トランス 2 { 1 [4 (N tert ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } エチルメタンスルフォネートを得て、

c) 得られたトランス 2 { 1 [4 (N tert ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } エチルメタンスルフォネートを酸結合剤の存在下で 2, 3 ジクロロフェニル ピペラジンと反応させ、トランス N tert ブトキシカルボニル 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を得て、

d) 得られたトランス N tert ブトキシカルボニル 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を塩酸水/メタノールの混合液中で 40 ~ 100 の温度で加熱して、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 } シクロヘキシルアミンジヒドロクロリド水和物を得る、工程を含むことを特徴とする、

10

20

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 } シクロヘキシルアミンジヒドロクロリド水和物の調製方法。

【請求項 2】

工程 a) および b) が得られた中間化合物を単離することなく実施されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

工程 b) において有機アミンが酸結合剤として使用されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

工程 b) においてトリエチルアミンが酸結合剤として使用されることを特徴とする、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

工程 c) においてアルカリ炭酸塩が酸結合剤として使用されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

工程 d) において加熱が 45 ~ 50 の間の温度で実施されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規トランス { 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ジヒドロクロリド水和物およびその調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明のトランス { 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ジヒドロクロリド水和物は、D₃ / D₂ 受容体に作用する多くの化合物の調製のための鍵となる中間体である。類似の化合物は、ハンガリー国特許第 P 0 1 0 3 9 8 8 号明細書およびハンガリー国特許第 P 0 3 0 2 4 5 1 号明細書、および Bioorg. Med. Chem. Lett. EN ; 7 ; 18 ; 1997 2403 - 2408 頁に記載されていた。

【0003】

ハンガリー国特許第 P 0 1 0 3 9 8 8 号明細書は、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ジヒドロクロリドの調製のための反応経路を開示する。実施例 1 に記載される調製方法によれば、2 , 3 ジクロロフェニル ピペラジンとトランス 2 { 1 [4 (N tert - ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } アセトアルデヒドを溶解し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド存在下でジクロロメタン中で結合させることで、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 } カルバミン酸第 3 ブチルエステルを得る。次に実施例 2 に記載されている方法に従い塩酸によって保護基は酢酸エチルから除去される。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 } カルバミン酸第 3 ブチルエステル、またはトランス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 } アミンジヒドロクロリドに関する生産量はいずれも記載されていない。

【0004】

上記手段の欠点は、トランス 2 { 1 [4 (N tert - ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } 酢酸エステルからトランス 2 { 1 [4 (N tert - ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } アセトアルデヒドを調製する際、その反応が 70 以下で実行された場合、たった 55 % の生産量しか達成できない

10

20

30

40

50

ことである (S t e m p 等 J . M e d . C h e m . 2 0 0 0 , 第 4 3 巻 , N o . 9 , 7 8 7 8 - 7 8 8 5 頁) 。 し か し な が ら 、 上 記 の 作 動 温 度 お よ び 非 常 に 有 害 な 水 素 化 ジ イ ソ ブ チ ル ア ル ミ ニ ウ ム の 使 用 は 、 工 業 規 模 に お い て 技 術 的 問 題 が 起 き る 。 し た が っ て 、 こ の 反 応 は 追 加 の 設 備 お よ び 過 酷 な 条 件 下 で の み 実 行 す る こ と が で き る 。

【 0 0 0 5 】

上 記 の 文 献 (B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . E N ; 7 ; 1 8 ; 1 9 9 7 2 4 0 3 - 2 4 0 8) で 開 示 さ れ た 手 順 は 8 つ の 反 応 工 程 か ら な り 、 お よ び 化 合 物 は 、 い か な る 特 徴 付 け も な く 、 一 般 に 言 及 さ れ る だ け で あ る 。

【 先 行 技 術 文 献 】

【 特 許 文 献 】

10

【 0 0 0 6 】

【 特 許 文 献 1 】 ハ ン ガ リ ー 国 特 許 第 P 0 1 0 3 9 8 8 号 明 細 書

【 特 許 文 献 2 】 ハ ン ガ リ ー 国 特 許 第 P 0 3 0 2 4 5 1 号 明 細 書

【 非 特 許 文 献 】

【 0 0 0 7 】

【 非 特 許 文 献 1 】 B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . E N ; 7 ; 1 8 ; 1 9 9 7 2 4 0 3 - 2 4 0 8 頁

【 非 特 許 文 献 2 】 S t e m p 等 J . M e d . C h e m . 2 0 0 0 , 第 4 3 巻 , N o . 9 , 7 8 7 8 - 7 8 8 5 頁

【 発 明 の 概 要 】

20

【 発 明 が 解 決 し よ う と す る 課 題 】

【 0 0 0 8 】

我 々 の 目 的 は 、 安 全 お よ び 手 間 の か か ら な い 工 業 規 模 で 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 ア ミ ン 重 要 中 間 体 の 調 製 方 法 を 提 供 す る こ と で あ る 。 そ の 方 法 に よ り 、 厳 し い 反 応 条 件 お よ び 余 計 な 設 備 を 使 用 す る こ と な く 、 単 純 反 応 工 程 に よ っ て 、 高 収 量 で 調 製 さ れ る こ と が で き る 。

【 課 題 を 解 決 す る た め の 手 段 】

【 0 0 0 9 】

我 々 の 経 験 の 過 程 に お い て 、 我 々 は 驚 く べ き こ と に ト ラ ン ス 2 { 1 (4 [N t e r t ブ ト キ シ カ ル ボ ニ ル] ア ミ ノ) シ ク ロ ヘ キ シ ル } 酢 酸 エ ス テ ル か ら 始 ま り 、 本 発 明 に し た が い 経 済 的 方 法 を 用 い て 、 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 ジ ヒ ド ロ ク ロ リ ド ー 水 和 物 が 4 つ の 簡 単 で 経 済 的 な 合 成 工 程 に よ っ て 工 業 規 模 で 高 純 度 に 生 成 さ れ す べ て の 工 程 は 高 収 量 を 達 成 で き る こ と を 発 見 し た 。

30

【 0 0 1 0 】

工 程 1 に お い て 、 ト ラ ン ス 2 { 1 (4 [N t e r t ブ ト キ シ カ ル ボ ニ ル] ア ミ ノ) シ ク ロ ヘ キ シ ル } 酢 酸 エ ス テ ル は 、 水 素 化 ホ ウ 素 ナ ト リ ウ ム お よ び 三 塩 化 ア ル ミ ニ ウ ム を 用 い る こ と で 、 ト ラ ン ス 2 { 1 [4 (N t e r t ブ ト キ シ カ ル ボ ニ ル) ア ミ ノ] シ ク ロ ヘ キ シ ル } エ チ ル ア ル コ ー ル に 定 量 的 に 変 換 さ れ る 。 次 の 工 程 に お い て 、 工 程 1 で 得 ら れ た ト ラ ン ス 2 { 1 [4 (N t e r t ブ ト キ シ カ ル ボ ニ ル) ア ミ ノ] シ ク ロ ヘ キ シ ル } エ チ ル ア ル コ ー ル は 、 塩 化 メ タ ン ス ル ホ ニ ル と 反 応 さ せ メ チ ル エ ス テ ル を 得 て 、 そ の 後 、 メ チ ル エ ス テ ル は 酸 結 合 剤 の 存 在 下 で 2 , 3 ジ ク ロ ロ フ ェ ニ ル ピ ペ ラ ジ ン と 反 応 さ せ る 。 最 終 工 程 に お い て 、 高 純 度 高 収 量 で 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 ア ミ ン ジ ヒ ド ロ ク ロ リ ド ー 水 和 物 を 得 る た め に 、 水 / 塩 酸 / メ タ ノ ー ル の 混 合 液 中 で 4 0 ~ 1 0 0 の 単 純 反 応 条 件 下 で 保 護 基 を 除 去 す る 。

40

【 0 0 1 1 】

工 程 1 に お い て 、 ト ラ ン ス 2 { 1 [4 (N t e r t ブ ト キ シ カ ル ボ ニ ル) ア ミ ノ] シ ク ロ ヘ キ シ ル } 酢 酸 エ ス テ ル は 、 ト ラ ン ス 2 { 1 [4 (N t e r

50

c ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} エチルアルコールに変換される。前記反応が低温(- 40)で、非常に有害な水素化リチウムアルミニウム存在下でのみ実施できることが当業者に知られている。我々の実験において、驚くべきことに、この反応がエーテル溶媒(例えばTHF)のもと、0 ~ 30、好ましくは5 ~ 25 で水素化ホウ素ナトリウムおよび三塩化アルミニウム存在下で行われる場合、トランス2 { 1 [4 (N tert ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} エチルアルコールがほぼ定量的収量で得られることを発見した。

【0012】

第2工程において、第1工程で得られたトランス2 { 1 [4 (N tert ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} エチルアルコールは酸結合剤の存在下で塩化メタンスルホンで処理され、メチルエステルを得る。任意に、この反応は出発物質であるトランス2 { 1 [4 (N tert ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} エチルアルコールの分離をすることなく実施することができる。適切には、この反応工程において使用することができる酸結合剤は、不活性型有機塩基、好ましくは不活性型有機アミン、より好ましくは、トリエチルアミンを含む。適切には、使用することができる溶媒は不活性水非混和性の溶媒、例えば、トルエン、ジクロロメタン、クロロベンゼンまたはキシレン、好ましくはジクロロメタンを含む。この反応の効率はほぼ定量的である。

【0013】

次の工程において、トランス2 { 1 [4 (N tert ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} エチルメタンスルフォネートを2, 3 ジクロロフェニル ピペラジンと酸結合剤の存在下で反応させ、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} カルバミン酸 tert ブチルエステルを得る。任意の経路として、この反応は、出発物質であるトランス2 { 1 [4 (N tert ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} エチルメタンスルフォネートの分離をすることなく実施することができる。酸結合剤としてアルカリ塩基、例えばアルカリ炭酸塩、好ましくはカリウム炭酸塩が使用される。適切には、この反応工程で使用することができる溶媒は水非混和性の溶媒、例えば、トルエン、ジクロロメタン、クロロベンゼンまたはキシレン、好ましくはジクロロメタンを含む。収率は80%を超える。

【0014】

本発明の好ましい実施例において、上記3つの反応工程は、1つの工程に減される。そして、この反応は中間体化合物の分離をすることなく一つの反応容器において実施される。この場合、高コストの別々の工程の器材を掃除する必要がない。この方法において、全収量は出発原料に基づいて70%を超える。それによって、経済的な効率を高める。

【0015】

最終工程において、N tert ブトキシカルボニル保護基は、塩酸水及びメタノールの混合液中、結晶性生成物を得るために、40 ~ 400 好ましくは45 ~ 50 で除去され、これが新規トランス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} アミンのジヒドロクロリド水和物であることを証明する。我々は驚くべきことに、水存在下にこの反応を実施することで、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} アミンジヒドロクロリド水和物が高純度で99%を超える収率でほぼ定量的に得られることを発見した。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明は、以下の実施例に限定されないで例示される。

【実施例1】

【0017】

トランス2 { 1 [4 (N tert ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘ

10

20

30

40

50

キシル} 酢酸エステル調製の調製

500 ml の 4 つ口フラスコにトランス 2 [1 (4 (アミノ] シクロヘキシル) 酢酸エチルエステル 40 g (0 . 18 mol) およびジクロロメタン 160 ml を加え、その後、トリエチルアミン 18 . 2 g (0 . 18 mol) を加える。この得られた反応混合液は 5 ~ 10 で冷却され、その後ジクロロメタン 100 ml におけるジ (tert ブチル) 重炭酸塩 40 . 0 g (0 . 18 mol) の溶液が窒素下で撹拌しながら 1 時間かけて加えられる。その後、反応混合液は室温まで温められ、反応が進むまで撹拌される。反応終了後、5 % 含水炭酸ナトリウム 100 g が加えられ、この層を分離する。有機層は水 50 ml によって洗われ、分離したのち有機層を Na_2SO_4 存在下で乾燥させ、濾液を真空中で 40 ml に濃縮させる。得られた濃い結晶性懸濁液はプラッターに注入され、赤外線の下で、最高 35 で乾燥される。

10

【 0018 】

この方法において、47 . 9 g のトランス 2 { 1 [4 (N tert ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } 酢酸エステルが得られた。

収率 : 93 %

融点 : 73 ~ 74

【 実施例 2 】【 0019 】

トランス 2 { 1 [4 (N tert ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } エタノール

20

500 ml の 4 つ口フラスコにトランス 2 [1 [4 (アミノ] シクロヘキシル) 酢酸エチルエステルヒドロクロリド 40 g (0 . 18 mol) およびジクロロメタン 160 ml が加えられる。結果として得られた懸濁液にトリエチルアミン 18 . 2 g (0 . 18 mol) が加えられる。反応混合液は 8 ~ 10 で冷却され、ジクロロメタン 100 ml におけるジ (tert ブチル) 重炭酸塩 40 . 0 g (0 . 185 mol) の溶液が窒素下で撹拌しながら 1 時間かけて加えられる。その後、反応混合液は、22 ~ 25 の間の温度に温め、反応が進行するまで撹拌する。その反応終了後、5 % 含水炭酸ナトリウム 100 g が加えられ、この層を分離する。有機層は水 50 ml で抽出され、分離した後、有機層を Na_2SO_4 存在下で乾燥させ、濾液を真空中で濃縮させる。得られたトランス 2 { 1 [4 (N tert ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } 酢酸エチルエステルはテトラヒドロフラン 460 ml で溶解され、その後、窒素下 25 で、水素化ホウ素ナトリウム 13 . 68 g (0 . 36 mol) が加えられる。撹拌しながら、反応混合溶液に、テトラヒドロフラン 250 ml abs . 中、24 . 0 g (0 . 18 mol) の塩化アルミニウム溶液が 18 ~ 22 の温度で、窒素下で 1 時間かけて滴下で加えられ、その後混合液はさらに 2 時間撹拌される。その反応終了後、5 ~ 10 まで冷却され、水 650 ml およびトルエン 600 ml を加えられる。その後、40 ~ 45 ml の濃縮塩酸を加えて pH が 3 ~ 4 に調節され、20 ~ 25 で 1 時間、撹拌が続けられた。層が分離され、水層はトルエン 50 ml で抽出され、含まれる有機層は 3 x 150 ml の水で洗われ、真空状態で乾燥される。

30

【 0020 】

40

この方法において、41 . 1 g のトランス 2 { 1 [4 (N tert ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } エタノールが得られた。

収率 : 94 %

融点 : 101 ~ 103

【 実施例 3 】【 0021 】

トランス 2 { 1 [4 (N tert ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } エチルメタンスルフォネート

撹拌しながらトランス 2 { 1 [4 (N tert ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } エタノール 37 g (0 . 15 mol) はジクロロメタン 360

50

ml、20～25 で溶解され、トリエチルアミン19.6g(0.19mol)を加えられる。得られた溶液は0～5 に冷却され、ジクロロメタン100ml中、ジ(tertブチル)重炭酸塩40.0g(0.185mol)の溶液が1時間かけて滴下で加えられる。その後、さらに1時間攪拌される一方で、温度は0～5 に維持され、pHはトリエチルアミンを加えることで8～9に保たれる。その反応終了後、水450mlは加えられ、15分間攪拌された後、層が分離される。水層はジクロロメタン30mlで抽出され、含まれる有機層は3×300mlの水で洗われ、ジクロロメタン溶液は真空状態で濃縮される。

【0022】

この方法において、46.2gのトランス2 {1 [4 (N tertブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} エチルメタンスルフォネートが得られた。

収率：90%

融点：112～113

【実施例4】

【0023】

トランスN tertブトキシカルボニル 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

48g(0.15mol)のトランス2 {1 [4 (N tertブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} エチルメタンスルフォネートがアセトニトリル800mlで懸濁される。得られた懸濁液に75g(0.28mol)の1,2,3ジクロロフェニル) ピペラジンヒドロクロリドおよび71.8g(0.56mol)の炭化カリウムが加えられ、反応混合液は加熱還流し、15～17時間攪拌される。その反応終了後、混合溶液は45～50℃まで冷却され、水900mlが加えられる。攪拌しながら、温度は室温にし、攪拌はさらに1.5時間続けられる。その分離された生成物は濾過され、中性になるまで水で洗われる。次に水400mlおよび濃縮塩酸7mlの溶液は加えられ、その混合溶液は20～25℃で2時間攪拌され、濾過し、その後、水15～20mlで洗われる。得られた粗生成にアセトニトリル540mlを加え、反応混合液は加熱還流され、15分間攪拌される。混合溶液は0～5℃に冷却され、温度がこのレベルに維持されながら攪拌は1時間続けられる。沈殿した生成物は濾過され、10mlの冷却アセトニトリルで洗浄され、乾燥される。

【0024】

この方法において、54.7gのトランスN tertブトキシカルボニル 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が得られた。

収率：80%

融点：150～154

【実施例5】

【0025】

トランスN tertブトキシカルボニル 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の調製

1Lの4つ口丸底フラスコにトランス2 {1 [4 (N tertブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} 酢酸エチルエステル42.9g(0.15mol)およびテトラヒドロフラン400mlを加え、得られた溶液に、窒素下25℃で水素化ホウ素ナトリウム11.4g(0.3mol)を加える。攪拌された反応混合液に、テトラヒドロフラン225ml abs.中、20.0g(0.15mol)の塩化アルミニウム溶液が18～22℃の温度で、窒素下で1時間かけて滴下で加えられ、その後、混合液はさらに2時間攪拌される。その反応終了後、混合液は5～10℃まで冷却され、水650mlのあとにトルエン450mlを加えられ、pHは3.0～4.0濃縮塩酸を加えることにより3～4に調節される。攪拌は20～25℃で1時間続けられる。層が分離され、水層はトルエン50mlで抽出され、含まれた有機層は3×150mlの水で洗

10

20

30

40

50

われ、真空状態で約50mlに濃縮される。濃縮され、攪拌された溶液にジクロロメタン360mlおよびトリエチルアミン19.6g(0.19mol)を20~20で加えられる。溶液は、その後、0~5で冷却され、ジクロロメタン90ml中、塩化メタンスルホニル19.7g(0.17mol)の溶液を1時間かけて滴下で加えられ、その反応混合液はさらに1時間攪拌される。pHはトリエチルアミンを加えることで8~9に維持される。その反応終了後、450mlの水が加えられ、混合液は15分間攪拌され、その後、層は分離させる。水層はジクロロメタン30mlで抽出され、次に有機層は3×300mlの水で洗われる。ジクロロメタン溶液は真空中で約70mlに濃縮され、その後900mlアセトニトリルが加えられ、約80~100ml溶媒が真空で蒸留して取り除かれる。得られた残留物は20~25で冷却され、1(2,3ジクロロフェニル)

10

ピペラジン ヒドロクロリド75g(0.28mol)および炭酸カリウム71.8g(0.56mol)が加えられ、その後混合液は加熱還流され、15~16時間攪拌される。最終反応後、混合液が45~50に冷却され、水900mlが加えられ、その後、攪拌された混合液は室温まで冷却される。攪拌は温度がこのレベルに維持されながら、さらに1.5時間続けられる。得られた生成物は濾過して取り除かれ、中性になるまで水で洗われ、その後水400mlおよび濃縮塩酸が加えられる。20~25で2時間、攪拌後、得られた生成物は濾過され、水で洗浄される。得られた粗生成にアセトニトリル540mlが加えられ、得られた混合溶液は加熱還流され、15分間攪拌され、その後0~5まで冷却される。攪拌はさらに1時間0~5で続けられる。沈殿した生成物は濾過して取り除かれ、冷却アセトニトリル10mlで洗浄され、その後乾燥される。

20

【0026】

この方法において、51.3gのトランスN tert ブトキシカルボニル 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が得られた。

収率：75%

融点：150~154

【実施例6】

【0027】

トランスN tert ブトキシカルボニル 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の調製

30

500mlの4つ口フラスコにトランス2 [1 (4 アミノシクロヘキシル) 酢酸エチルエステルヒドロクロリド40g(0.18mol)およびジクロロメタン160mlを加えられる。結果として得られた懸濁液にトリエチルアミン18.2g(0.18mol)は加えられる。得られた混合液は0~10で冷却され、その後ジクロロメタン100ml中、ジ(tert ブチル重炭酸塩)40.0g(0.185mol)の溶液が窒素下で攪拌しながら1時間かけて加えられる。反応混合液は、22~25に温められ、反応が進行するまで攪拌が続けられる。その反応終了後、5%含水炭酸ナトリウム溶液100gが加えられ、層を分離する。有機層は水50mlで抽出され、有機層を分離した後、Na₂SO₄存在下で乾燥させ、溶媒を真空中で取り除く。

【0028】

40

得られたトランス2 { 1 [N tert ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } 酢酸エチルエステルはテトラヒドロフラン468mlで溶解され、その後、窒素下、25で、水素化ホウ素ナトリウム13.68g(0.36mol)が加えられる。攪拌された反応混合溶液に、テトラヒドロフラン絶対値270ml中、24.0g(0.18mol)の塩化アルミニウム溶液は18~22、1時間かけて滴下で加えられ、その後混合液はさらに2時間攪拌される。次にその反応混合液は、5~10まで冷却され、水650mlおよびトルエン600mlを加えられ、pHは、濃縮塩酸を加え3~4に調節される。20~25で1時間、攪拌された後、層が分離され、水層はトルエン50mlで抽出される。含まれる有機層は3×150mlの水で洗われ、その混合溶液は真空中で60mlに濃縮される。攪拌された濃縮溶液にジクロロメタン430mlおよ

50

びトリエチルアミン 23.5 g (0.23 mol) が 20 ~ 25 ° で加えられる。得られた溶液は、その後、0 ~ 5 ° に冷却され、ジクロロメタン 110 ml 中、塩化メタンスルホニル 23.6 g (0.2 mol) の溶液が 1 時間かけて滴下で加えられる。反応混合液は 0 ~ 5 ° に維持され、1 時間撹拌される。pH はトリエチルアミンを加えることで 8 ~ 9 に維持される。最終反応終了後、水 500 ml が加えられ、混合液は 15 分間撹拌され、その後、層は分離される。水層は水 50 ml で抽出され、含まれる有機層は 3 × 300 ml の水で洗われる。ジクロロメタン溶液は真空状態で約 80 ml に濃縮され、アセトニトリル 1 L が加えられ、その後、約 80 ~ 100 ml の溶媒が真空で蒸留して取り除かれる。得られた混合溶液は 20 ~ 25 ° に冷却され、1 (2, 3 ジクロロフェニル) ピペラジンが 80 g (0.3 mol) および炭酸カリウム 82.8 g (0.6 mol) が加えられる。反応混合液は加熱還流され、15 ~ 17 時間撹拌される。混合液は、その後、45 ~ 50 ° に冷却され、水 1 L は加えられ、撹拌され、混合液は室温まで冷却され、撹拌はさらに 1.5 時間続けられる。沈殿した生成物は濾過して取り除かれ、中性になるまで洗われ、水 400 ml 及び濃縮塩酸 7 ml の溶液が加えられる。得られた混合溶液は 20 ~ 25 ° で 2 時間、撹拌され、生成物は濾過され、水で洗浄される。得られた粗生成物にアセトニトリル 600 ml は加えられ、混合溶液は 15 分間還流中で撹拌され、その後、0 ~ 5 ° まで冷却され、撹拌はさらに 1 時間続けられる。沈殿した生成物は濾過して取り除かれ、冷却アセトニトリル 100 ml で洗浄され、乾燥される。

10

【0029】

この方法において、57.5 g のトランス N tert ブトキシカルボニル 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が得られた。

20

収率：70 %

融点：150 ~ 154 °

【実施例 7】

【0030】

トランス 4 { 2 [(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ジヒドロクロリド水和物の調製

【0031】

500 ml の 3 つ口丸底フラスコにトランス N tert ブトキシカルボニル 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 22 g (0.05 mol) およびエタノール 150 ml を加えられる。撹拌された混合溶液に水 113 ml 中、37.2 ml の濃縮塩酸の溶液を加え、混合溶液を 45 ~ 50 ° で加熱され、撹拌は 2 時間、同じ温度で続けられる。反応終了後、メタノール水溶液 120 ~ 140 ml が蒸留して取り除かれ、結果として得られた混合溶液を室温まで冷却し、さらに撹拌しながら 5 ~ 10 ° まで冷却する。撹拌は同じ温度で 1 時間続けられる。沈殿した生成物は濾過され、乾燥される。

30

【0032】

この方法において、21.5 g のトランス 4 { 2 [(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ジヒドロクロリド水和物が得られた。

40

収率：94 %

融点：310 ° 以上 (粉碎する)

フロントページの続き

- (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 ブダペスト、コシュッス ラヨス ウー 1 4 5 / ア
- (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 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 ブダペスト、チェルクート ウー 4 0
- (72)発明者 バゴ, イストバーン
ハンガリー国、ハー - 1 1 2 1 ブダペスト、デネペール ウート 6 4

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 8 / 1 4 2 4 6 1 (W O , A 1)
特表 2 0 0 5 - 5 0 4 1 2 6 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 8 / 0 5 0 1 6 7 (W O , A 1)
特開 2 0 0 0 - 1 9 1 5 7 0 (J P , A)
特開 2 0 0 8 - 0 0 1 6 3 3 (J P , A)
特表 2 0 0 5 - 5 2 6 1 1 2 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D 2 9 5 / 0 0 - 2 9 5 / 2 2
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)