

(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.

C07D 295/12 (2006.01)

F 1

C07D 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) 國際出願番号 PCT/HU2009/000108
 (87) 國際公開番号 WO2010/070369
 (87) 國際公開日 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
 ミーケデーレスペニュタールシャシャーグ
 ハンガリー国、ハーエ1103 ブダペスト、ジェムロイ 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、ハーエ1103 ブダペスト、ゲルゲリー ウー 48 1V/39
 (72) 発明者 アガイン、チョンゴル、エバ
 ハンガリー国、ハーエ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 プトキシカルボニル) 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 プトキシカルボニル) 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 プトキシカルボニル) 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ニルと反応させ、トランス2 {1 [4 (N tert プトキシカルボニル) 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 プトキシカルボニル) 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 プトキシカルボニル4 {2 [4 (2,3ジクロロフェニル) ピペラジン] 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 プトキシカルボニル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}ヒドロクロリドー水和物を得る、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} シクロヘキシリアミンジヒドロクロリドー水和物の調製方法。

【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。 10

【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】

20

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} シクロヘキシリアミンジヒドロクロリドー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} シクロヘキシリアミンジヒドロクロリドー水和物は、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 0103988号明細書およびハンガリー国特許第P 0302451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。 30

【0003】

ハンガリー国特許第P 0103988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} シクロヘキシリ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] シクロヘキシリル} 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} シクロヘキシリル} 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} シクロヘキシリル} 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} シクロヘキシリル} 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。 40

【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] シクロヘキシリル} 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] シクロヘキシリル} 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 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 卷 , 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 卷 , 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 } シクロヘキシリ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、高収量で調製することができます。

【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) シクロヘキシリル } 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 } シクロヘキシリアミンジヒドロクロリド一水和物が 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) シクロヘキシリル } 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] シクロヘキシリル } 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] シクロヘキシリル } 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 } シクロヘキシリアミンジヒドロクロリド一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] シクロヘキシリル } 酢酸エステルは、トランス 2 { 1 [4 (N t e r

50

c プトキシカルボニル) 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* プトキシカルボニル) 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* プトキシカルボニル) 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ニルで処理され、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* プトキシカルボニル) 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* プトキシカルボニル) 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* プ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* プトキシカルボニル) 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* プ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* プトキシカルボニル) アミノ] シクロヘ

10

20

30

40

50

キシリル} 酢酸エステルの調製

500mlの4つ口フラスコにトランス2-[1-[4-(アミノ]シクロヘキシリル)酢酸エチルエステル40g(0.18mol)およびジクロロメタン160mlを加え、その後、トリエチルアミン18.2g(0.18mol)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100mlにおけるジ(tertブチル)重炭酸塩40.0g(0.18mol)の溶液が窒素下で搅拌しながら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、反応が進むまで搅拌される。反応終了後、5%含水炭酸ナトリウム100gが加えられ、この層を分離する。有機層は水50mlによって洗われ、分離したのち有機層をNa₂SO₄存在下で乾燥させ、濾液を真空中で40ml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、赤外線下で、最高35℃で乾燥される。
10

【0018】

この方法において、47.9gのトランス2-[1-[4-(N-tertブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシリル}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]シクロヘキシリル}エタノール

500mlの4つ口フラスコにトランス2-[1-[4-(アミノ]シクロヘキシリル)酢酸エチルエステルヒドロクロロリド40g(0.18mol)およびジクロロメタン160ml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18.2g(0.18mol)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100mlにおけるジ(tertブチル)重炭酸塩40.0g(0.185mol)の溶液が窒素下で搅拌しながら1時間かけて加えられる。その後、反応混合液は、22~25℃の間に温め、反応が進行するまで搅拌する。その反応終了後、5%含水炭酸ナトリウム100gが加えられ、この層を分離する。有機層は水50mlで抽出され、分離した後、有機層をNa₂SO₄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]シクロヘキシリル}酢酸エチルエステルはテトラヒドロフラン460ml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。搅拌しながら、反応混合溶液に、テトラハイドロフラン250ml abs.中、24.0g(0.18mol)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時間搅拌される。その反応終了後、5~10℃まで冷却され、水650mlおよびトルエン600mlを加えられる。その後、40~45mlの濃縮塩酸を加えてpHが3~4に調節され、20~25℃で1時間、搅拌が続けられた。層が分離され、水層はトルエン50mlで抽出され、含まれる有機層は3×150mlの水で洗われ、真空状態で乾燥される。
30

【0020】

この方法において、41.1gのトランス2-[1-[4-(N-tertブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシリル}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]シクロヘキシリル}エチルメタンスルフォネート

搅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]シクロヘキシリル}エタノール37g(0.15mol)はジクロロメタン360ml

50

m 1、20 ~ 25 で溶解され、トリエチルアミン 19.6 g (0.19 mol) 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 100 ml 中、ジ(tert プチル)重炭酸塩 40.0 g (0.185 mol) 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 450 ml 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 30 ml で抽出され、含まれる有機層は 3 × 300 ml 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、46.2 g のトランス 2 {1 [4 (N tert プトキシカルボニル) 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。 10

収率：90%

融点：112 ~ 113

【実施例4】

【0023】

トランス N tert プトキシカルボニル 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

48 g (0.15 mol) のトランス 2 {1 [4 (N tert プトキシカルボニル) 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 800 ml で懸濁される。得られた懸濁液に 75 g (0.28 mol) 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 71.8 g (0.56 mol) 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 900 ml 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 400 ml および濃縮塩酸 7 ml 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 ~ 20 ml で洗われる。得られた粗生成にアセトニトリル 540 ml 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、10 ml の冷却アセトニトリルで洗浄され、乾燥される。 20 30

【0024】

この方法において、54.7 g のトランス N tert プトキシカルボニル 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 プトキシカルボニル 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

1 L の 4 つ口丸底フラスコにトランス 2 {1 [4 (N tert プトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} 酢酸エチルエステル 42.9 g (0.15 mol) およびテトラヒドロフラン 400 ml 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 11.4 g (0.3 mol) を加える。攪拌された反応混合液に、テトラヒドロフラン 225 ml abs. 中、20.0 g (0.15 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 650 ml のあとにトルエン 450 ml を加えられ、pH は 3.0 ~ 4.0 ml 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 50 ml で抽出され、含まれた有機層は 3 × 150 ml の水で洗 40 50

われ、真空状態で約 50 m l 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 360 m l およびトリエチルアミン 19.6 g (0.19 m o l) 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 90 m l 中、塩化メタンスルホニル 19.7 g (0.17 m o l) 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、450 m l 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 30 m l で抽出され、次に有機層は 3 × 300 m l の水で洗われる。ジクロロメタン溶液は真空中で約 70 m l に濃縮され、その後 900 m l アセトニトリルが加えられ、約 80 ~ 100 m l 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)

ピペラジン ヒドロクロリド 75 g (0.28 m o l) および炭酸カリウム 71.8 g (0.56 m o l) 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 900 m l 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 400 m l 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 540 m l 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 10 m l で洗浄され、その後乾燥される。

【0026】

この方法において、51.3 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。

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

500 m l 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 m o l) およびジクロロメタン 160 m l 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 18.2 g (0.18 m o l) 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 100 m l 中、ジ(tert-ブチル重炭酸塩) 40.0 g (0.185 m o l) 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 100 g が加えられ、層を分離する。有機層は水 50 m l 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】

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 468 m l 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 m o l) 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 270 m l 中、24.0 g (0.18 m o l) 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 650 m l およびトルエン 600 m l 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 50 m l で抽出される。含まれる有機層は 3 × 150 m l の水で洗われ、その混合溶液は真空中で 60 m l に濃縮される。攪拌された濃縮溶液にジクロロメタン 430 m l およ

10

20

30

40

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。最終反応終了後、水 500 ml が加えられ、混合液は 15 分間攪拌され、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 時間攪拌される。混合液は、その後、45~50 に冷却され、水 1 L は加えられ、攪拌され、混合液は室温まで冷却され、攪拌はさらに 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、攪拌され、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 分間還流中で攪拌され、その後、0~5 まで冷却され、攪拌はさらに 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 10 ml で洗浄され、乾燥される。

【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。

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ー水和物の調製

【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。攪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、攪拌は 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、さらに攪拌しながら 5~10 まで冷却する。攪拌は同じ温度で 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。

【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ー水和物が得られた。

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- - 1182 ブダペスト、コシュツス ラヨス ウー 145 / ア
(72)発明者 ユハスツ, バーリント
ハンガリー国、ハ- - 2045 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- - 5800 メツェコパークシャーザ、ファイ ウー 67
(72)発明者 ガラムボス, ヤーノス
ハンガリー国、ハ- - 1162 ブダペスト、チェルケート ウー 40
(72)発明者 バゴ, イストバーン
ハンガリー国、ハ- - 1121 ブダペスト、デネベール ウート 64

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2008/142461 (WO, A1)
特表2005-504126 (JP, A)
国際公開第2008/050167 (WO, A1)
特開2000-191570 (JP, A)
特開2008-001633 (JP, A)
特表2005-526112 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 295/00 - 295/22
A 61 K 31/33 - 33/44
A 61 P 1/00 - 43/00
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)