



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102256953 B

(45) 授权公告日 2016.06.01

(21) 申请号 200980150465.2

(22) 申请日 2009.12.17

(30) 优先权数据

P0800763 2008.12.17 HU

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011.06.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/HU2009/000108 2009.12.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/070369 EN 2010.06.24

(73) 专利权人 吉瑞工厂

地址 匈牙利布达佩斯

(72) 发明人 L·兹布拉 E·阿盖恩切森格

K·诺拉迪 B·朱哈兹 F·西部克

J·加兰博斯 I·瓦高

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李华英

(51) Int. Cl.

C07D 295/135(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2008139235 A2, 2008.11.27,

审查员 石继仙

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

哌嗪盐及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及新的反式 N-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己胺二盐酸盐一水合物及反式 N-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己胺二盐酸盐一水合物的制备方法,所述方法包括步骤 a) 使反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙酸酯与硼氢化钠和三氯化铝反应,得到反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙醇;b) 在酸结合剂的存在下,使得到的反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙醇与甲磺酰氯反应,得到反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙基甲磺酸酯;c) 在酸结合剂的存在下,使得到的反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙基甲磺酸酯与 2,3-二氯苯基-哌嗪反应,得到反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯;d) 在含水盐酸/甲醇的混合物中,将得到的反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯加热至 40-100℃ 的温度,得到反式 N-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己胺二盐酸盐一水合物。

1. 反式 N- {4- {2- [4- (2, 3- 二氯苯基) - 哌嗪 -1- 基] - 乙基} - 环己胺二盐酸盐一水合物的制备方法, 其特征在于

a) 使反式 2- {1- [4- (N- 叔丁氧基羰基) - 氨基] - 环己基} - 乙酸酯与硼氢化钠和三氯化铝反应, 得到反式 2- {1- [4- (N- 叔丁氧基羰基) - 氨基] - 环己基} - 乙醇;

b) 在酸结合剂的存在下, 使得到的反式 2- {1- [4- (N- 叔丁氧基羰基) - 氨基] - 环己基} - 乙醇与甲磺酰氯反应, 得到反式 2- {1- [4- (N- 叔丁氧基羰基) - 氨基] - 环己基} - 乙基甲磺酸酯;

c) 在酸结合剂的存在下, 使得到的反式 2- {1- [4- (N- 叔丁氧基羰基) - 氨基] - 环己基} - 乙基甲磺酸酯与 2, 3- 二氯苯基 - 哌嗪反应, 得到反式 N- 叔丁氧基羰基 -4- {2- [4- (2, 3- 二氯苯基) - 哌嗪 -1- 基] - 乙基} - 环己胺;

d) 在含水盐酸 / 甲醇的混合物中, 将得到的反式 N- 叔丁氧基羰基 -4- {2- [4- (2, 3- 二氯苯基) - 哌嗪 -1- 基] - 乙基} - 环己胺加热至 40-100 °C 的温度, 得到反式 N- {4- {2- [4- (2, 3- 二氯苯基) - 哌嗪 -1- 基] - 乙基} - 环己胺二盐酸盐一水合物。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于步骤 a) 和 b) 是在不分离得到的中间体化合物下进行的。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于在步骤 b) 中, 使用有机胺作为酸结合剂。

4. 根据权利要求 3 的方法, 其特征在于在步骤 b) 中, 使用三乙胺作为酸结合剂。

5. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于在步骤 c) 中, 使用碱金属碳酸盐作为酸结合剂。

6. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于在步骤 d) 中, 在 45-50 °C 的温度下进行加热。

哌嗪盐及其制备方法

发明领域

[0001] 本发明涉及新的反式 {4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-环己胺二盐酸盐一水合物及其制备方法。

背景技术

[0002] 根据本发明的反式 {4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-环己胺二盐酸盐一水合物是制备作用于 D₃/D₂受体的大量化合物的关键中间体。类似的化合物描述在匈牙利专利说明书 No. P0103988 和 P0302451 及 Bioorg. Med. Chem. Lett. EN ;7 ;18 ;1997 2403-2408 中。

[0003] 匈牙利专利说明书 No. P0103988 公开了一种制备反式 {4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-环己胺二盐酸盐的反应路线。根据在实施例 1 中描述的制备方法,将 2,3-二氯苯基-哌嗪和反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙醛溶解,并在三乙氧基硼氢化钠的存在下,在二氯甲烷中偶联,得到反式 N-{4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-环己基}-氨基甲酸叔丁酯。然后,根据在实施例 2 中描述的方法,在乙酸乙酯中,用盐酸除去保护基。反式 N-{4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-环己基}-氨基甲酸叔丁酯或反式 N-{4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-环己基}-胺二盐酸盐的产率数据都没有描述。

[0004] 上述方法的缺点是当由相应反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙酸酯制备反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙醛时,该反应可以在低于 70°C 的温度下进行,而产率仅 55% (Stemp 等人, J. Med. Chem. 2000. Vol. 43, No. 9, p. 7878-7885)。然而,使用上述操作温度和非常危险的二异丁基氢化铝意味着工业规模存在技术问题,因此,该反应只可以在附加设备中和在极端条件下进行。

[0005] 公开在上述提及的 Bioorg. Med. Chem. Lett. EN ;7 ;18 ;1997 2403-2408 文献中的方法由八个反应步骤组成,化合物仅仅被一般性提及,而没有任何表征特征。八个步骤的方法似乎很麻烦、花费高且很危险,特别是以工业规模进行时。

[0006] 我们的目标是提供一种安全和工业规模容易控制的制备反式 N-{4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-环己胺关键中间体的方法,通过该方法可以经由简单反应步骤以良好的产率制备,而没有使用极端的反应条件和附加设备。

[0007] 发明概述

[0008] 在我们的试验过程中,我们令人惊奇地发现,从反式 2-{1-(4-N-[叔丁氧基羰基]-氨基)-环己基}-乙酸酯开始和使用根据本发明的经济方法,可以通过四个容易进行且经济的合成步骤以高纯度按工业规模制备反式 4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-环己胺二盐酸盐一水合物,其中进行的所有步骤都可以具有良好的产率。

[0009] 在第一个反应步骤中,通过使用硼氢化钠和三氯化铝,定量地将反式 2-{1-(4-[N-叔-丁氧基羰基]-氨基)-环己基}-乙酸酯转化成反式 -2-{1-[4-(N-叔

丁氧基羰基]-氨基]-环己基}-乙醇。在接下来的反应步骤中,使在步骤 1 中获得的反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙醇与甲磺酰氯反应,得到甲磺酰酯(mesyloester),然后在酸结合剂的存在下,该甲磺酰酯与 2,3-二氯苯基哌嗪反应。在最后的步骤中,在简单反应条件下,在 40-100℃ 的温度下,在水/盐酸/甲醇的混合物中,除去保护基,以非常高的纯度和良好的产率得到反式 N-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-胺二盐酸盐一水合物。

[0010] 发明详述

[0011] 在第一个反应步骤中,使反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙酸酯转化成反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙醇。本领域技术人员熟知上述反应可以只在低温(-40℃)和在非常危险的氢化铝锂的存在下进行。在我们的试验中,我们令人惊奇地发现,当在 0-30℃、优选 5-25℃ 的温度下,在硼氢化钠和三氯化铝的存在下,在醚溶剂(例如 THF)中进行该反应时,以几乎定量的产率获得反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙醇。

[0012] 在第二个反应步骤中,在酸结合剂的存在下,用甲磺酰氯处理在步骤 1 中获得的反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙醇,得到甲磺酰酯。任选地,该反应可以在不分离起始反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙醇的情况下进行。可以在该反应步骤中使用的合适的酸结合剂包括惰性有机碱,优选惰性有机胺,更优选三乙胺。可以使用的合适的溶剂包括惰性水不混溶性溶剂,例如甲苯、二氯甲烷、氯苯或二甲苯,优选二氯甲烷。该反应的效率几乎是定量的。

[0013] 在接下来的步骤中,在酸结合剂的存在下,使反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙基甲磺酸酯与 2,3-二氯苯基-哌嗪反应,得到反式 {4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯。作为任选的路线,该反应可以在不分离起始反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙基甲磺酸酯的情况下进行。作为酸结合剂碱金属碱,使用例如碱金属碳酸盐(alkali carbonate),优选碳酸钾。可以在该反应步骤中使用的合适的溶剂包括惰性水不混溶性溶剂,例如甲苯、二氯甲烷、氯苯或二甲苯,优选二氯甲烷。产率高于 80%。

[0014] 在本发明的一个优选的实施方案中,上述三个反应步骤减少为一个步骤,该反应是在一个反应容器中,在不分离中间体化合物的情况下进行的。在这种情况下,不必清洗在费用大的分离步骤中的装置。以这种方法,基于起始原料计,总产率高于 70%,因此提高了该方法的经济效率。

[0015] 在最后一个反应步骤中,在 40-400℃、优选 45-50℃ 的温度下,在含水盐酸和甲醇的混合物中除去 N-叔丁氧基羰基保护基,得到结晶产物,其被证实是反式 N-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-胺的新的二盐酸盐一水合物。我们令人惊奇地发现,在水的存在下进行该反应,以高纯度几乎定量地获得反式 N-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-胺二盐酸盐一水合物,产率高于 99%。

[0016] 通过下述非限制性实施例阐述本发明。

[0017] 实施例 1

[0018] 反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙酸酯的制备

[0019] 给 500ml 的四颈烧瓶装入 40g (0, 18mol) 的反式 2-[1-(4-氨基)-环己基]-乙酸乙酯和 160ml 的二氯甲烷, 然后加入 18, 2g (0, 18mol) 的三乙胺。将得到的反应混合物冷却至 5-10°C 的温度, 然后在氮气下, 加入 40, 0g (0, 18mol) 的二(叔丁基)二碳酸酯在 100ml 的二氯甲烷中的溶液 1 小时, 同时搅拌。接着, 将该反应混合物温热至室温, 并搅拌, 直到反应进行。在反应完成之后, 加入 100g 的 5% 含水碳酸钠, 分离相。用 50ml 的水洗涤有机层, 在分离后, 用 Na_2SO_4 干燥有机层, 并在真空中浓缩滤液至 40ml。将得到的浓的结晶悬浮液倾倒入大盘中, 并在红外线灯下, 在至多 35°C 下干燥。

[0020] 按这种方法, 得到 47, 9g 的标题化合物。

[0021] 产率 :93%

[0022] 熔点 :73-74°C。

[0023] 实施例 2

[0024] 反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}乙醇的制备

[0025] 给 500ml 的四颈烧瓶装入 40g (0, 18mol) 的反式 2-[1-(4-氨基)-环己基]-乙酸乙酯盐酸盐和 160ml 的二氯甲烷。向得到的悬浮液中, 加入 18, 2g (0, 18mol) 的三乙胺。将得到的反应混合物冷却至 8-10°C 的温度, 并且在氮气下, 加入 40, 0g (0, 185mol) 的二(叔丁基)二碳酸酯在 100ml 的二氯甲烷中的溶液 1 小时, 同时搅拌。接着, 将该反应混合物加热至 22-25°C 的温度, 并搅拌, 直到反应进行。在反应完成之后, 加入 100g 的 5% 含水碳酸钠, 分离相。用 50ml 的水萃取有机层, 在分离后, 用 Na_2SO_4 干燥有机层, 并在真空中浓缩滤液。将得到的反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙酸乙酯溶于 460ml 的四氢呋喃中, 然后在氮气下, 在 25°C 下, 加入 13, 68g (0, 36mol) 的硼氢化钠。在搅拌下, 在氮气下, 在 18-22°C 的温度下, 向该反应混合物中滴加 24, 0g (0, 18mol) 的氯化铝在 250ml 无水四氢呋喃中的溶液 1 小时, 然后再将该混合物搅拌 2 小时。在反应完成之后, 将该混合物冷却至 5-10°C 的温度, 并加入 650ml 的水和 600ml 的甲苯。然后, 通过加入 40-45ml 的浓盐酸调节 pH 至 3-4, 并在 20-25°C 的温度下, 持续搅拌 1 小时。分离相, 用 50ml 的甲苯萃取水层, 用 3×150ml 的水洗涤合并的有机层, 并在真空中干燥。

[0026] 按这种方法, 得到 41, 1g 的标题化合物。

[0027] 产率 :94%

[0028] 熔点 :101-103°C。

[0029] 实施例 3

[0030] 反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}乙基甲磺酸酯的制备

[0031] 在搅拌下, 在 20-25°C 的温度下, 将 37g (0, 15mol) 的反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙醇溶于 360ml 的二氯甲烷中, 并加入 19, 6g (0, 19mol) 的三乙胺。将得到的溶液冷却至 0-5°C 的温度, 滴加 40, 0g (0, 185mol) 的二(叔丁基)二碳酸酯在 100ml 的二氯甲烷中的溶液 1 小时。然后, 再继续搅拌 1 小时, 同时将温度保持在 0-5°C, 通过加入三乙胺将 pH 保持在 8-9。在反应完成之后, 加入 450ml 的水, 在搅拌 15 分钟之后, 分离相。用 30ml 的二氯甲烷萃取水相, 然后, 用 3×300ml 的水洗涤合并的有机相, 并在真空中浓缩二氯甲烷溶液。

[0032] 按这种方法, 得到 46, 2g 的标题化合物。

[0033] 产率 :90%

[0034] 熔点:112-113℃。

[0035] 实施例 4

[0036] 反式 N-叔丁氧基羰基-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-环己胺的制备

[0037] 将 48g (0, 15mol) 的反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙基甲磺酸酯悬浮在 800ml 的乙腈中。向得到的悬浮液中,加入 75g (0, 28mol) 的 1-2,3-二氯苯基)哌嗪盐酸盐和 71,8g (0, 56mol) 的碳酸钾,将该反应混合物加热回流和搅拌 15-17 小时。在反应完成之后,将该混合物冷却至 45-50℃ 的温度,加入 900ml 的水。在搅拌下,使温度达到室温,并再继续搅拌 1,5 小时。过滤分离的产物,用水洗涤,直到 pH 中性。然后,加入 400ml 的水和 7ml 的浓盐酸溶液,并在 20-25℃ 的温度下,搅拌该混合物 2 小时,过滤,然后用 15-20ml 的水洗涤。向得到的粗产物中,加入 540ml 的乙腈,将反应混合物加热回流和搅拌 15 分钟。将该混合物冷却至 0-5℃ 的温度,并继续搅拌 1 小时,同时将温度保持在该水平。过滤沉淀的产物,用 10ml 的冷乙腈洗涤,并干燥。

[0038] 按这种方法,得到 54,7g 的标题化合物。

[0039] 产率:80%

[0040] 熔点:150-154℃。

[0041] 实施例 5

[0042] 反式 N-叔丁氧基羰基-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-环己胺的制备

[0043] 在氮气下,在 25℃ 的温度下,给 11 的四颈圆底烧瓶装入 42,9g (0, 15mol) 的反式 2-{1-[4-(N-叔丁氧基羰基)-氨基]-环己基}-乙酸乙酯和 400ml 的四氢呋喃,向得到的溶液中,加入 11,4g (0, 3mol) 的硼氢化钠。在氮气下,在 18-22℃ 的温度下,向搅拌反应混合物中,滴加 20,0g (0, 15mol) 的氯化铝在 225ml 的无水四氢呋喃中的溶液 1 小时,然后,再继续搅拌 2 小时。在反应结束之后,将该混合物冷却至 5-10℃ 的温度,加入 650ml 的水,接着加入 450ml 的甲苯,通过加入 30-40ml 的浓盐酸将 pH 调节至 3-4。在 20-25℃ 的温度下,继续搅拌 1 小时。分离相,用 50ml 的甲苯萃取水层,用 3×150ml 的水洗涤合并的有机层,并在真空中将其浓缩至约 50ml 体积。在 20-20℃ 的温度下,向该浓的搅拌溶液中加入 360ml 的二氯甲烷和 19,6g (0, 19mol) 的三乙胺。然后,将该溶液冷却至 0-5℃ 的温度,经 1 小时滴加 19,7g (0, 17mol) 的甲磺酰氯在 90ml 的二氯甲烷中的溶液,再搅拌该反应混合物 1 小时。通过加入三乙胺将 pH 保持在 8-9。在反应完成之后,加入 450ml 的水,并搅拌该混合物 15 分钟,之后分离相。用 30ml 的二氯甲烷萃取水层,然后,用 3×300ml 的水洗涤合并的有机层。在真空下,浓缩二氯甲烷溶液至约 70ml 体积,然后,加入 900ml 的乙腈,并在真空下,蒸馏出约 80-100ml 的溶剂。将得到的残余物冷却至 20-25℃ 的温度,加入 75g (0, 28mol) 的 1-(2,3-二氯苯基)-哌嗪盐酸盐和 71,8g (0, 56mol) 的碳酸钾,然后,将该混合物加热回流和搅拌 15-16 小时。在反应结束之后,将该混合物冷却至 45-50℃ 的温度,加入 900ml 的水,然后将该搅拌混合物冷却至室温。再继续搅拌 1.5 小时,在此期间将温度保持在该水平。过滤出得到的产物,用水洗涤,直到 pH 中性,然后,加入 400ml 的水和 7ml 的浓盐酸的溶液。在 20-25℃ 的温度下搅拌 2 小时之后,过滤得到的产物,并用水洗涤。向得到的粗产物中,加入 540ml 的乙腈,并将得到的混合物加热回流和搅拌 15 分钟,然后冷却至 0-5℃ 的温度。再继

续搅拌 1 小时,保持温度在 0-5℃。过滤出沉淀的产物,并用 10ml 的冷乙腈洗涤,之后干燥。

[0044] 按这种方法,得到 51, 3g 的标题化合物。

[0045] 产率 :75%

[0046] 熔点 :150-154℃。

[0047] 实施例 6

[0048] 反式 N-叔丁氧基羰基-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-环己胺的制备

[0049] 给 500ml 的四颈圆底烧瓶装入 40g (0.18mol) 的反式 2-[1-(4-氨基环己基)-乙酸乙酯盐酸盐和 160ml 的二氯甲烷,向得到的悬浮液中,加入 18.2g (0.18mol) 的三乙胺。将得到的混合物冷却至 0-10℃ 的温度,在氮气下,在搅拌下,加入 40.0g (0.185mol) 的二(叔丁基二碳酸酯)在 100ml 的二氯甲烷中的溶液 1 小时。接着,将该反应混合物加热至 20-25℃ 的温度,并继续搅拌,直到反应进行。在反应完成之后,加入 100g 的 5% 碳酸钠水溶液,之后,分离相。用 50ml 的水萃取有机层,在分离之后,在 Na₂SO₄ 上干燥有机层,并在真空下除去溶剂。

[0050] 将得到的反式 2-{1-[N-叔丁氧基羰基]-氨基}-环己基}-乙酸乙酯溶于 468ml 的四氢呋喃中,然后在氮气下,在 25℃ 的温度下,加入 13.68g (0.36mol) 的硼氢化钠。在 18-22℃ 的温度下,向搅拌反应混合物中,历经 1 小时滴加 24.0g (0.18mol) 的氯化铝在 270ml 的无水四氢呋喃中的溶液,继续搅拌约 2 小时。然后,将该反应混合物冷却至 5-10℃ 的温度,加入 650ml 的水和 600ml 的甲苯,通过加入浓盐酸将 pH 调节至 3-4。在 20-25℃ 的温度下搅拌 1 小时之后,分离相,并用 50ml 的甲苯萃取水层。用 3×150ml 的水洗涤合并的有机萃取物,并在真空下,将该混合物浓缩至 60ml 体积。在 20-25℃ 的温度下,向搅拌的浓溶液中,加入 430ml 的二氯甲烷和 23.5g (0.23mol) 的三乙胺。将得到的溶液冷却至 0-5℃ 的温度,经 1 小时滴加 23.6g (0.2mol) 的甲磺酰氯在 110ml 的二氯甲烷中的溶液。搅拌该反应混合物 1 小时,同时保持温度在 0-5℃。通过加入三乙胺将 pH 保持在 8-9。在反应结束之后,加入 500ml 的水,并在搅拌 15 分钟之后,分离相。用 50ml 的水萃取水层,并用 3×300ml 的水洗涤合并的有机层。在真空下,将二氯甲烷溶液浓缩至约 80ml 体积,加入 1l 的乙腈,然后,在真空下,蒸馏约 80-100ml 的溶剂。将得到的混合物冷却至 20-25℃ 的温度,加入 80g (0.3mol) 的 1-(2,3-二氯苯基)-哌嗪和 82.8g (0.6mol) 的碳酸钾。将该反应混合物加热回流和搅拌 15-17 小时。然后,将该混合物冷却至 45-50℃,在搅拌下加入 1l 的水,将该混合物冷却至室温,再继续搅拌 1.5 小时。过滤沉淀的产物,用水洗涤,直到 pH 中性,并加入 400ml 的水和 7ml 的浓盐酸的溶液。在 20-25℃ 的温度下,搅拌得到的混合物 2 小时,过滤产物,并用水洗涤。向得到的粗产物中加入 600ml 的乙腈,并将得到的混合物在回流下搅拌 15 分钟,然后冷却至 0-5℃,再继续搅拌 1 小时。过滤沉淀的产物,用 10ml 的冷乙腈洗涤,并干燥。

[0051] 按这种方法,得到 57, 5g 的标题化合物。

[0052] 产率 :70%

[0053] 熔点 :150-154℃。

[0054] 实施例 7

[0055] 反式 4-{2-[-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-环己胺二盐酸盐一水合物

的制备

[0056] 给 500ml 的 3 颈圆底烧瓶中装入 22g(0,05m01) 的反式 N-叔丁氧基羰基-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-环己胺和 150ml 的乙醇。向该搅拌混合物中,加入 37,2ml 浓盐酸在 113ml 的水中的溶液,并将该混合物加热至 45-50℃ 的温度,继续搅拌 2 小时,同时保持相同的温度。在反应结束之后,蒸馏出 120-140ml 的含水甲醇,将得到的混合物冷却至室温,并在搅拌下进一步冷却至 5-10℃ 的温度,继续在相同的温度下搅拌 1 小时。过滤沉淀的产物,并干燥。

[0057] 按这种方法,得到 21,5g 的标题化合物。

[0058] 产率 :94%

[0059] 熔点 :高于 310℃ (分解)。