



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 275/04</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO96/17834</p> <p>(43) 国際公開日 1996年6月13日(13.06.96)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/02484 (22) 国際出願日 1995年12月4日(04.12.95)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平6/331731 1994年12月8日(08.12.94) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友精化株式会社 (SUMITOMO SEIKA CHEMICALS CO., LTD.)[JP/JP] 〒675-01 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 Hyogo, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 加賀野宏和(KAGANO, Hirokazu)[JP/JP] 五田 博(GODA, Hiroshi)[JP/JP] 山本幹生(YAMAMOTO, Mikio)[JP/JP] 坂上茂樹(SAKAUE, Shigeki)[JP/JP] 東藤美紀(TOUDOU, Miki)[JP/JP] 〒675-01 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住友精化株式会社 第1研究所内 Hyogo, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 細田芳徳(HOSODA, Yoshinori) 〒540 大阪府大阪市中央区谷町二丁目8番1号 大手前M2ビル 細田国際特許事務所 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, CN, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title : PROCESSES FOR PRODUCING ISOTHIAZOLE DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 イソチアゾール誘導体の製造方法</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A process for producing a 1,2-benzisothiazole by the reaction of a 2-(alkylthio)benzaldehyde oxime with a halogen compound; a process for producing a 3-halo-1,2-benzisothiazole by the reaction of a 1,2-benzisothiazole with a halogenating agent; and a process for producing a 1-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-piperazine by the reaction of the 3-halo-1,2-benzisothiazole thus obtained with a piperazine. It is possible according to these processes to produce 1,2-benzisothiazoles, 3-halo-1,2-benzisothiazoles and, further therefrom, 1-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-piperazines, each being useful as intermediates for medicines such as remedies for mental illness, readily in high yields through shorter process steps without the necessity for using expensive starting materials.</p>		

(57) 要約

2 - (アルキルチオ) ベンズアルデヒドオキシム類にハロゲン化合物を作用させることを特徴とする 1, 2 - ベンズイソチアゾール類の製造方法、及び 1, 2 - ベンズイソチアゾール類とハロゲン化剤とを反応させることを特徴とする 3 - ハロ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール類の製造方法、並びにこうして得られた 3 - ハロ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール類にピペラジン類を反応させることを特徴とする 1 - (1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジン類の製造方法。本発明の製造方法により、精神病薬等の医薬中間体として有用な 1, 2 - ベンズイソチアゾール類および 3 - ハロ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール類が、さらにそれらから 1 - (1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジン類が従来より短い工程で、しかも高価な原料を使用することなく容易なプロセスにより、高収率に得ることができる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル	
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア	
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦	
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン	
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン	
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール	
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロベニア	
BF	ブルキナ・ファソ	GE	イギリス	MD	モルドバ	SK	スロバキア	
BG	ブルガリア	GN	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	UA	ウクライナ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	GU	グアドループ	US	米国	
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	UZ	ウズベキスタン	
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MN	モンゴリア	VN	ベトナム	
CA	カナダ	IT	イタリア	MR	モーリタニア			
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	MW	モザンビーク			
CG	コンゴ	KE	ケニア	MX	メキシコ			
CH	スイス	KG	キルギスタン	NE	ニジェール			
CI	コート・ジボアール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ			
CM	カメルーン	KR	韓国	NO	ノルウェー			
CN	中国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド			
CZ	チェコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド			
DE	ドイツ							

明 細 書

イソチアゾール誘導体の製造方法

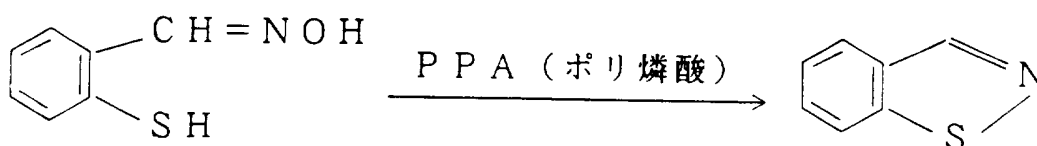
技術分野

本発明は、2-(アルキルチオ)ベンズアルデヒドオキシム類を原料とする1,2-ベンズイソチアゾール類および3-ハロ-1,2-ベンズイソチアゾール類の新規な製造方法に関する。さらに、本発明で得られた3-ハロ-1,2-ベンズイソチアゾール類を原料とする1-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペラジン類の製造方法に関する。1-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペラジン類は、中枢神経疾患治療剤(抗精神病薬)や神経弛緩剤としてあるいはそれらの製造に必要な中間原料として有用な化合物である。

背景技術

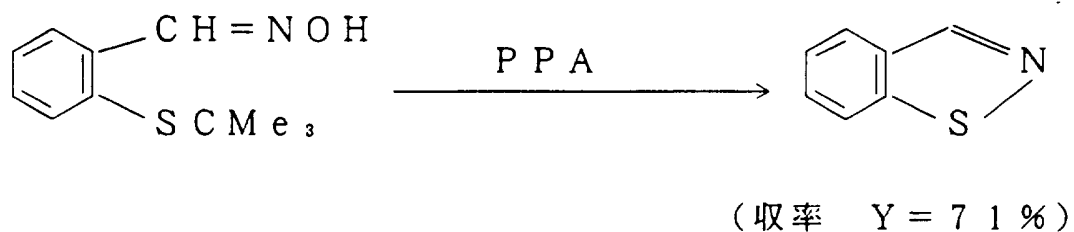
従来、1,2-ベンズイソチアゾール類および3-ハロ-1,2-ベンズイソチアゾール類の製造方法としては、下記に挙げる方法などが知られている。

(A) Ann. Chim.(Rome) 53(5), 577-87(1963)

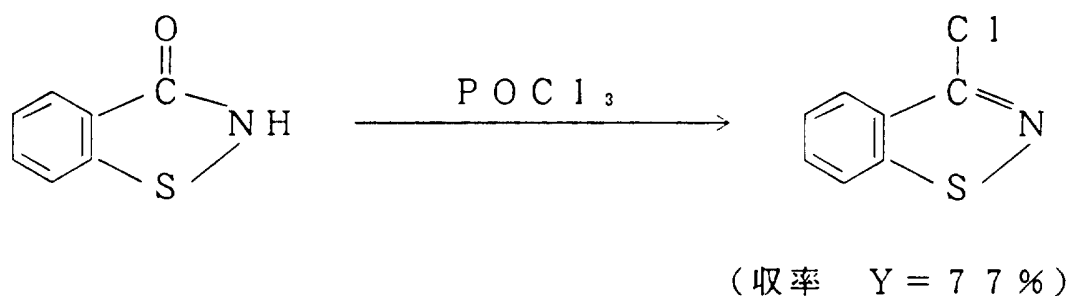


(収率記載無)

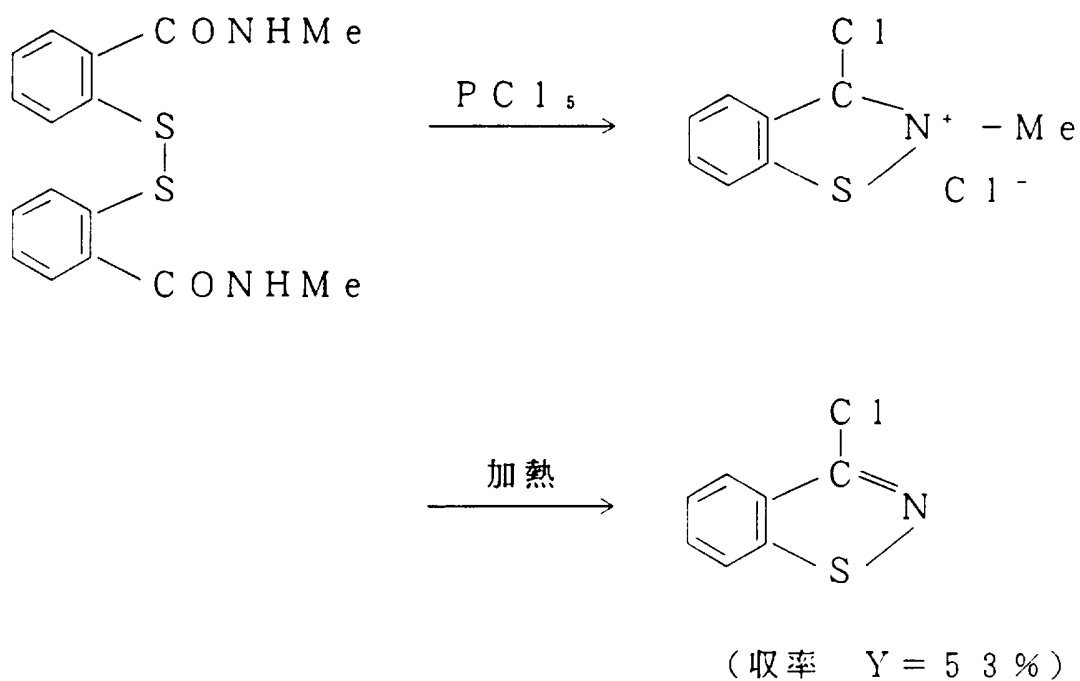
(B) Synthesis(1), 58-60(1978)



(C) Ger. Offen. 3530089, (1986)



(D) 特開昭63-83085号公報



しかし、これらの製造方法には、次のような欠点がある。

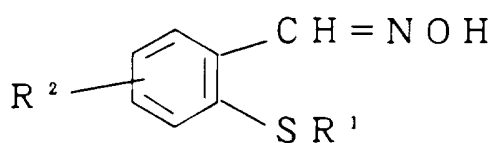
(A) および (B) の方法は、1, 2-ベンズイソチアゾールの製造方法の例であるが、原料として用いる2-置換ベンズアルデヒドオキシムの工業的に有利な製造方法の記載がないため、詳細は不明である。また、収率も高くはない。

(C) および (D) の方法は、3-クロロ-1, 2-ベンズイソチアゾールの製造方法の例である。(C) の方法は、原料として用いる1, 2-ベンズイソチアゾール-3-オンが高価である上、収率も高くはない。(D) の方法は、高価なチオサリチル酸を出発原料としており、収率も低いため、工業的に有利な方法であるとは言い難い。

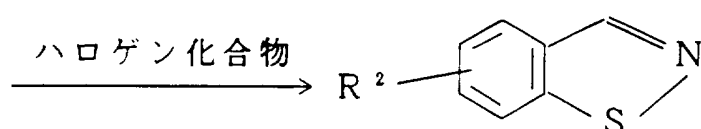
このように、公知のいずれの方法によっても、1, 2-ベンズイソチアゾール類および3-ハロ-1, 2-ベンズイソチアゾール類を工業的に有利に製造することは困難であった。

発明の開示

本発明者らは、上記の状況に鑑み、工業的に有利な、しかも高価な原料を使用することなく、簡易かつ経済的に有利に1, 2-ベンズイソチアゾール類および3-ハロ-1, 2-ベンズイソチアゾール類を製造する方法を提供すべく鋭意検討した。その結果、一般式(I)で表される2-(アルキルチオ)ベンズアルデヒドオキシム類にハロゲン化合物を作用させることにより、一般式(II)で表される1, 2-ベンズイソチアゾール類が得られることを見出した。



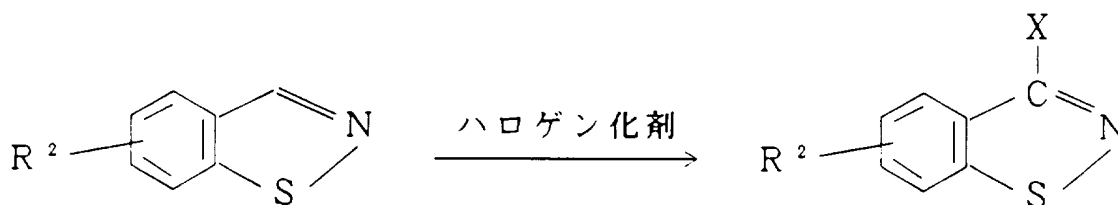
(I)



(II)

(式中、 R^1 は炭素数 1～4 のアルキル基を表し、 R^2 は水素原子、炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基、ニトロ基、カルボキシル基もしくはそのエステル、又はハロゲン原子を表す。)

さらに、本発明者らは、一般式(II)で表される 1, 2-ベンズイソチアゾール類とハロゲン化剤とを反応させることにより、一般式(III)で表される 3-ハロー-1, 2-ベンズイソチアゾール類が得られることを見出した。

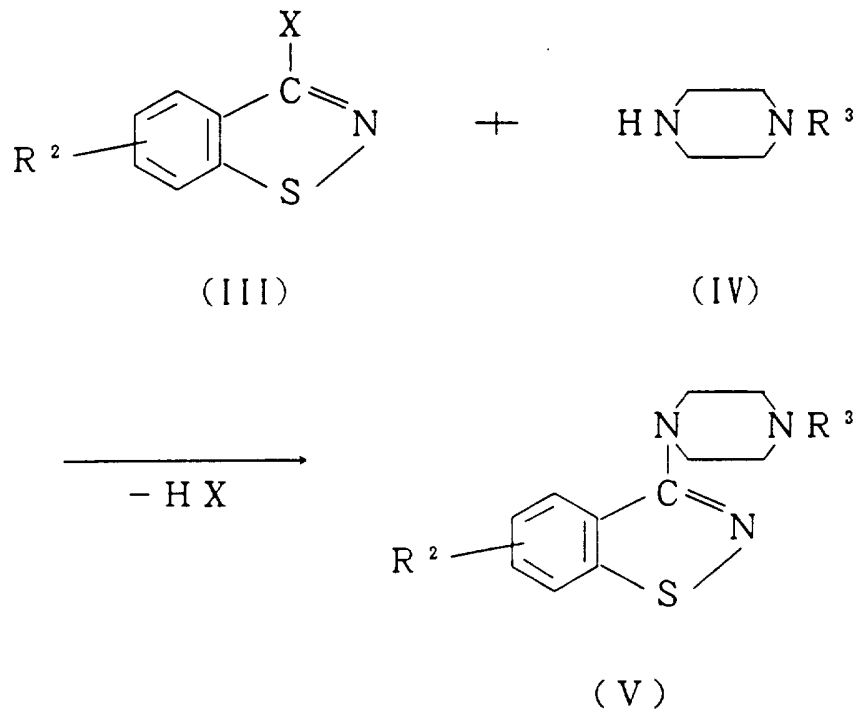


(II)

(III)

(式中、Xは塩素原子または臭素原子を表し、R²は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ニトロ基、カルボキシル基もしくはそのエステル、又はハロゲン原子を表す。)

そして、上記の2反応を連続して行い2-(アルキルチオ)ベンズアルデヒドオキシム類の環化反応に用いたハロゲン化合物が系内に残留しても、次のハロゲン化工程には特に影響を与えないため、上記2反応をワンポットで行うことができること、即ち一般式(I)で表される2-(アルキルチオ)ベンズアルデヒドオキシム類から一般式(III)で表される3-ハロ-1,2-ベンズイソチアゾール類をワンポットで得られることを見出した。さらに、本発明の製造方法で得られた一般式(III)で表される3-ハロ-1,2-ベンズイソチアゾール類と一般式(IV)で表されるピペラジン類とを反応させることにより一般式(V)で表される1-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペラジン類が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。



(式中、Xは塩素原子または臭素原子を表し、R²は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ニトロ基、カルボキシル基もしくはそのエステル、又はハロゲン原子を表し、R³は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6の置換アルキレン基を表す。)

即ち、本発明の要旨は、

(1) 一般式(I)で表される2-(アルキルチオ)ベンズアルデヒドオキシム類にハロゲン化合物を作用させることを特徴とする一般式(II)で表される1,2-ベンズイソチアゾール類の製造方法、

(2) ハロゲン化合物が塩化チオニルである前記(1)記載の製造方法、

(3) ハロゲン化合物がオキシ塩化リンである前記(1)記載の

製造方法、

(4) 一般式(I)で表される化合物が2-(メチルチオ)ベンズアルデヒドオキシムである前記(1)~(3)いずれか記載の製造方法、

(5) 一般式(II)で表される1,2-ベンズイソチアゾール類とハロゲン化剤とを反応させることを特徴とする一般式(III)で表される3-ハロ-1,2-ベンズイソチアゾール類の製造方法、

(6) ハロゲン化剤が塩素または臭素である前記(5)記載の製造方法、

(7) ハロゲン化剤が塩化スルフリルである前記(5)記載の製造方法、

(8) 一般式(II)で表される化合物が1,2-ベンズイソチアゾールである前記(5)~(7)いずれか記載の製造方法、

(9) 一般式(I)で表される2-(アルキルチオ)ベンズアルデヒドオキシム類にハロゲン化合物を作用させて一般式(II)で表される1,2-ベンズイソチアゾール類を得、得られた該1,2-ベンズイソチアゾール類とハロゲン化剤とを反応させることを特徴とする一般式(III)で表される3-ハロ-1,2-ベンズイソチアゾール類の製造方法、

(10) ハロゲン化合物が塩化チオニルである前記(9)記載の製造方法、

(11) ハロゲン化合物がオキシ塩化リンである前記(9)記載の製造方法、

(12) ハロゲン化剤が塩素または臭素である前記(9)記載の製造方法、

(13) ハロゲン化剤が塩化スルフリルである前記(9)記載の

製造方法、

(14) 一般式(I)で表される化合物が2-(メチルチオ)ベンズアルデヒドオキシムである前記(9)～(13)いずれかに記載の製造方法、並びに

(15) 一般式(I)で表される2-(アルキルチオ)ベンズアルデヒドオキシム類にハロゲン化合物を作用させて一般式(II)で表される1,2-ベンズイソチアゾール類を得、ついで得られた該1,2-ベンズイソチアゾール類にハロゲン化剤を反応させて一般式(III)で表される3-ハロ-1,2-ベンズイソチアゾール類を得、さらに該3-ハロ-1,2-ベンズイソチアゾール類と一般式(IV)で表されるピペラジン類とを反応させることを特徴とする一般式(V)で表される1-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペラジン類の製造方法、に関する。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明について詳細に説明する。

本発明の3-ハロ-1,2-ベンズイソチアゾール類の製造方法において、原料として用いる2-(アルキルチオ)ベンズアルデヒドオキシム類は、相当する2-(アルキルチオ)ベンズアルデヒドとヒドロキシルアミンを反応させることにより容易に得られる。従って、本発明の特徴は、工業的に容易に入手できる2-(アルキルチオ)ベンズアルデヒドオキシム類にハロゲン化合物を環化剤として作用させることにより、環化反応を選択性良く進行せしめて、1,2-ベンズイソチアゾール類を製造できること、また、1,2-ベンズイソチアゾール類とハロゲン化剤とを反応させることにより、高価な原料を使用することなく3-ハロ-1,2-ベンズイソチ

アゾール類を収率良く得ることができること、そしてこれらの2反応をワンポットで連続的に行うことにより、2-(アルキルチオ)ベンズアルデヒドオキシム類からきわめて収率良くかつ容易に3-ハロ-1, 2-ベンズイソチアゾール類を得ることができることにある。

さらに、本発明により得られた3-ハロ-1, 2-ベンズイソチアゾール類とピペラジン類とを反応させることにより、1-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペラジン類が製造できるところにある。

上記一般式(I)におけるR¹は、炭素数1~4のアルキル基を表す。R¹で表されるアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等を挙げることができる。

これらのうち、R¹の好ましい例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、tert-ブチル基を挙げることができる。

また、一般式(I)、(II)、(III)および(V)におけるR²は、具体的には、水素原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、ニトロ基、カルボキシ基もしくはそのエステル、又はハロゲン原子を表す。

R²で表されるアルキル基を例示すると、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等を挙げることができる。R²で表されるアルコキシ基を例示すると、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等を挙げることができる。R²で表されるカルボキシ基のエステルを例示すると、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシ

カルボニル基等を挙げることができる。R² で表されるハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子等を挙げることができる。

これらのうち、R² の好ましい例としては、水素原子、塩素原子、ニトロ基を挙げることができる。

本発明で用いる、一般式 (I) で表される 2 - (アルキルチオ) ベンズアルデヒドオキシム類の具体例としては、例えば、次のものを例示することができる。

2 - (メチルチオ) ベンズアルデヒドオキシム、
2 - (エチルチオ) ベンズアルデヒドオキシム、
2 - (n - プロピルチオ) ベンズアルデヒドオキシム、
2 - (tert - ブチルチオ) ベンズアルデヒドオキシム、
5 - メチル - 2 - (メチルチオ) ベンズアルデヒドオキシム、
5 - ブチル - 2 - (メチルチオ) ベンズアルデヒドオキシム、
4 - メトキシ - 2 - (メチルチオ) ベンズアルデヒドオキシム、
2 - メチルチオ - 3 - ニトロベンズアルデヒドオキシム、
4 - クロロ - 2 - (メチルチオ) ベンズアルデヒドオキシム、
4 - カルボキシ - 2 - (メチルチオ) ベンズアルデヒドオキシム、
4 - メトキシカルボニル - 2 - (メチルチオ) ベンズアルデヒドオキシム。

これらのうち、入手が容易であること等の点から、好ましくは 2 - (メチルチオ) ベンズアルデヒドオキシム、2 - (エチルチオ) ベンズアルデヒドオキシム、2 - (n - プロピルチオ) ベンズアルデヒドオキシム、2 - (tert - ブチルチオ) ベンズアルデヒドオキシムが用いられる。

本発明の 2 - (アルキルチオ) ベンズアルデヒドオキシム類から 1, 2 - ベンズイソチアゾール類を得る工程に用いるハロゲン化合

物としては、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン、塩化スルフリル、臭化スルフリル等が使用可能であるが、反応選択性の見地より、塩化チオニルまたはオキシ塩化リンが好ましく用いられる。その使用量は、2-(アルキルチオ)ベンズアルデヒドオキシムに対して、通常0.8~3.0倍モル、好ましくは1.0~2.0倍モルの範囲である。ハロゲン化合物の使用量が、0.8倍モル未満の場合には未反応の2-(アルキルチオ)ベンズアルデヒドオキシムが多くなり、一方、3.0倍モルを超えて用いても、それに見合う効果が得られず経済的に不利である。

ハロゲン化合物を作用させて1, 2-ベンズイソチアゾール類を得る工程に用いる反応溶媒としては、反応に対し不活性な溶媒であるなら特に限定されるものではない。例えば、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類；塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類等を挙げることができる。中でも、モノクロロベンゼン、トルエンが好ましく用いられる。溶媒の使用量は、2-(アルキルチオ)ベンズアルデヒドオキシムに対して、通常1~30倍重量である。

反応温度は、通常-30~50℃の範囲、好ましくは-20~10℃の範囲である。反応温度が、50℃を超えると副反応が問題となり、一方、-30℃未満であると反応速度が実用上遅過ぎるので好ましくない。反応時間は、反応温度、反応溶媒種等により異なり、一概には言えないが、通常1~40時間の範囲である。

このようにして得られる反応混合物から、目的とする1, 2-ベンズイソチアゾール類を単離精製する方法としては、常法通り、そのまま晶析させるか、または抽出して再結晶させる等により行うこ

とができるが、これらに限定されるものではない。

尚、本発明においては、得られた1, 2-ベンズイソチアゾール類を単離精製することなく、一般式(III)の化合物をワンポットで製造するために次工程にそのまま付してもよい。

このようにして得られる、目的の化合物である一般式(II)で表される1, 2-ベンズイソチアゾール類の具体例としては、次のようなものが例示される。

- 1, 2-ベンズイソチアゾール、
- 5-メチル-1, 2-ベンズイソチアゾール、
- 5-ブチル-1, 2-ベンズイソチアゾール、
- 6-メトキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール、
- 7-ニトロ-1, 2-ベンズイソチアゾール、
- 6-クロロ-1, 2-ベンズイソチアゾール、
- 6-カルボキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール、
- 6-メトキシカルボニル-1, 2-ベンズイソチアゾール。

本発明の1, 2-ベンズイソチアゾール類から3-ハロ-1, 2-ベンズイソチアゾール類を得る工程に用いるハロゲン化剤としては、塩素、臭素、塩化スルフリル、臭化スルフリル、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン等が使用可能である。その使用量は、1, 2-ベンズイソチアゾールに対して、通常0.8~3.0倍モル、好ましくは1.0~2.0倍モルの範囲である。ハロゲン化剤の使用量が0.8倍モル未満の場合には、未反応の1, 2-ベンズイソチアゾール類が多くなり、一方、3.0倍モルを超えて用いても、それに見合う効果が得られず、経済的に不利である。

ハロゲン化剤を反応させて3-ハロ-1, 2-ベンズイソチアゾール類を得る工程に用いる反応溶媒としては、反応に対し不活性な

溶媒であるなら特に限定されるものではない。例えば、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類；塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類等を挙げることができる。溶媒の使用量は、1, 2-ベンズイソチアゾールに対して、通常1~30倍重量である。また、1, 2-ベンズイソチアゾール類を得る工程の反応溶媒をそのまま用いることも可能である。

反応温度は、通常30~150℃、好ましくは50~100℃の範囲である。反応温度が、150℃を超えると副反応が問題となり、一方、30℃未満であると反応速度が実用上遅過ぎるので好ましくない。反応時間は、反応温度、反応溶媒種により異なり、一概には言えないが、通常1~30時間の範囲である。

このようにして得られる反応混合物から、目的とする3-ハロー-1, 2-ベンズイソチアゾール類を単離精製する方法としては、常法通り、そのまま晶析させるか、溶媒留去後減圧蒸留させるか、または抽出して再結晶させる等により行うことができるが、これらに限定されるものではない。

尚、本発明においては、得られた3-ハロー-1, 2-ベンズイソチアゾール類を単離精製することなく、一般式(V)の化合物をワンプットで製造するために次工程にそのまま付してもよい。

このようにして得られる目的化合物である一般式(III)で表される3-ハロー-1, 2-ベンズイソチアゾール類の具体例としては、次のものが例示される。

3-クロロ-1, 2-ベンズイソチアゾール、
3-ブロモ-1, 2-ベンズイソチアゾール、

3-クロロ-5-メチル-1, 2-ベンズイソチアゾール、
5-ブチル-3-クロロ-1, 2-ベンズイソチアゾール、
3-クロロ-6-メトキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール、
3-クロロ-7-ニトロ-1, 2-ベンズイソチアゾール、
3, 6-ジクロロ-1, 2-ベンズイソチアゾール、
6-カルボキシ-3-クロロ-1, 2-ベンズイソチアゾール、
3-クロロ-6-メトキシカルボニル-1, 2-ベンズイソチアゾール。

3-ハロ-1, 2-ベンズイソチアゾール類と一般式(IV)で表されるピペラジン類とを反応させ一般式(V)で表される1-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペラジン類を製造する方法は公知である。しかし、本発明の方法によって一般式(I)で表される2-(アルキルチオ)ベンズアルデヒドオキシム類にハロゲン化合物を作用させて一般式(II)で表される1, 2-ベンズイソチアゾール類に変換し、これにハロゲン化剤を作用させて一般式(III)で表される化合物に変換し、これに一般式(IV)で表されるピペラジン類を作用させて一般式(V)で表される1-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペラジン類を得る方法は、入手し易い原料からの一連の反応をワンポットで行って目的化合物を得る方法であるため、従来法に比べて工業的に有利である。

一般式(IV)、(V)におけるR³は、水素原子、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6の置換アルキレン基を表す。R³で表されるアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、アミル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基を挙げることができる。R³で表される炭素数1~6の置換アル

キレン基としては、イミドブチレン基、アミドブチレン基、（5-インドール）エチレン基等を挙げることができる。

また、一般式（V）で表される1-（1，2-ベンズイソチアゾール-3-イル）ピペラジン類の具体例としては、次のものを例示することができる。

- 1-（1，2-ベンズイソチアゾール-3-イル）ピペラジン、
- 1-（5-メチル-1，2-ベンズイソチアゾール-3-イル）ピペラジン、
- 1-（6-メトキシ-1，2-ベンズイソチアゾール-3-イル）ピペラジン、
- 3-（4-エチル-1-ピペラジニル）-1，2-ベンズイソチアゾール、
- 3-（4-n-ブチル-1-ピペラジニル）-1，2-ベンズイソチアゾール、
- 3-（4-シクロヘキシル-1-ピペラジニル）-1，2-ベンズイソチアゾール、
- N-〔4-〔4-（1，2-ベンズイソチアゾール-3-イル）-1-ピペラジニル〕ブチル〕シクロヘキササン-1，2-ジカルボキシイミド、
- 5-〔2-〔4-（1，2-ベンズイソチアゾール-3-イル）-1-ピペラジニル〕エチル〕-6-クロロ-1，3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン。

以下に、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明は、これらの実施例に何等限定されるものではない。

実施例 1

1，2-ベンズイソチアゾールの合成

攪拌機、温度計、冷却器を備え付けた300ml四つ口フラスコに、予めモノクロロベンゼン100gを仕込み窒素雰囲気下で2-(メチルチオ)ベンズアルデヒドオキシム33.4g(0.2モル)を添加した。攪拌下、塩化チオニル25.2g(0.21モル)を-10~-15℃で滴下し、同温度で1時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで昇温し、溶媒を留去した後、減圧蒸留すると、1,2-ベンズイソチアゾール(沸点115~116℃/15mmHg、融点39~40℃)26.2gを得た。2-(メチルチオ)ベンズアルデヒドオキシムに対する収率は97%であった。

実施例2~6

1,2-ベンズイソチアゾール類の合成

原料を、表1に示す2-(アルキルチオ)ベンズアルデヒドオキシム類に変えた以外は、実施例1と同様にして、相当する1,2-ベンズイソチアゾール類を得た。それぞれの原料に対する収率は表1に示すとおりであった。

なお、単離方法は、1,2-ベンズイソチアゾールの物性により、そのまま晶析させるか、抽出して再結晶させる等により行った。

表1

実施例	2- (アルキルチオ) ベンズアルデヒドオキシム類	1, 2-ベンズイソチアゾール類	収率 (%)
2	2- (tert-ブチルチオ) ベンズアルデヒドオキシム	1, 2-ベンズイソチアゾール	94
3	5-メチル-2- (エチルチオ) ベンズアルデヒドオキシム	5-メチル-1, 2-ベンズイソチアゾール	95
4	4-メトキシ-2- (メチルチオ) ベンズアルデヒドオキシム	6-メトキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール	93
5	2-メチルチオ-3-ニトロベンズアルデヒドオキシム	7-ニトロ-1, 2-ベンズイソチアゾール	91
6	4-クロロ-2- (メチルチオ) ベンズアルデヒドオキシム	6-クロロ-1, 2-ベンズイソチアゾール	95

* 2- (アルキルチオ) ベンズアルデヒドオキシム類に対する1, 2-ベンズイソチアゾール類の収率

実施例 7

実施例 1 における塩化チオニルの添加を、オキシ塩化リン 32.2 g (0.21 モル) に変えた以外は実施例 1 と同様にして、1,2-ベンズイソチアゾール 20.3 g を得た。2-(メチルチオ)ベンズアルデヒドオキシムに対する収率は 75% であった。

実施例 8

3-クロロ-1,2-ベンズイソチアゾール類の合成

攪拌機、温度計、冷却器を備え付けた 300 ml 四つ口フラスコに、予めモノクロロベンゼン 100 g を仕込み、窒素雰囲気下で 1,2-ベンズイソチアゾール 27.0 g (0.2 モル) を添加した。攪拌下、塩化スルフリル 32.4 g (0.22 モル) を 70~80 °C で滴下し、同温度で 1 時間反応させた。反応終了後、溶媒を留去した後、減圧蒸留すると、3-クロロ-1,2-ベンズイソチアゾール (沸点 116~118 °C / 5 mm Hg、融点 38~40 °C) 32.5 g を得た。1,2-ベンズイソチアゾールに対する収率は 96% であった。

実施例 9~12

3-ハロ-1,2-ベンズイソチアゾール類の合成

原料およびハロゲン化剤を、それぞれ表 2 に示す 1,2-ベンズイソチアゾール類、ハロゲン化剤に変えた以外は実施例 8 と同様にして、相当する 3-ハロ-1,2-ベンズイソチアゾール類を得た。それぞれの原料に対する収率は表 2 に示すとおりであった。なお、単離方法は、3-ハロ-1,2-ベンズイソチアゾール類の物性により、そのまま晶析させるか、抽出して再結晶させる等により行った。

表2

実施例	1, 2-ベンズイソチアゾール類	ハロゲン化剤	3-ハロ-1, 2-ベンズイソチアゾール類	収率* (%)
9	1, 2-ベンズイソチアゾール	臭素	3-プロモ-1, 2-ベンズイソチアゾール	95
10	5-メチル-1, 2-ベンズイソチアゾール	塩素	3-クロロ-5-メチル-1, 2-ベンズイソチアゾール	94
11	6-メトキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール	塩化スルフル	3-クロロ-6-メトキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール	96
12	7-ニトロ-1, 2-ベンズイソチアゾール	塩素	3-クロロ-7-ニトロ-1, 2-ベンズイソチアゾール	93

*1, 2-ベンズイソチアゾール類に対する3-ハロ-1, 2-ベンズイソチアゾール類の収率

実施例 1 3

3-クロロ-1, 2-ベンズイソチアゾールの合成 (ワンポット反応)

攪拌機、温度計、冷却器を備え付けた 300 ml 四つ口フラスコに、予めモノクロロベンゼン 100 g を仕込み、窒素雰囲気下、2-(メチルチオ)ベンズアルデヒドオキシム 33.4 g (0.2 モル) を添加した。攪拌下、塩化チオニル 25.2 g (0.21 モル) を $-10 \sim -15^{\circ}\text{C}$ で滴下し、同温度で 1 時間反応させた。反応終了後、1, 2-ベンズイソチアゾールを含むこの反応液に、引き続き、攪拌下、塩素 15.6 g (0.22 モル) を $70 \sim 80^{\circ}\text{C}$ で吹き込み、同温度で 1 時間反応させた。反応終了後、溶媒を留去した後、減圧蒸留して 3-クロロ-1, 2-ベンズイソチアゾール 32.6 g を得た。2-(メチルチオ)ベンズアルデヒドオキシムに対する収率は 96% であった。

実施例 1 4

1-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペラジンの合成 (ワンポット反応)

攪拌機、温度計、冷却器を備え付けた 300 ml 四つ口フラスコに、予めモノクロロベンゼン 100 g を仕込み、窒素雰囲気下、2-(メチルチオ)ベンズアルデヒドオキシム 33.4 g (0.2 モル) を添加した。攪拌下、塩化チオニル 25.2 g (0.21 モル) を $-10 \sim -15^{\circ}\text{C}$ で滴下し、同温度で 1 時間反応させた。反応終了後、1, 2-ベンズイソチアゾールを含むこの反応液に、引き続き、攪拌下、塩素 15.6 g (0.22 モル) を $70 \sim 80^{\circ}\text{C}$ で吹き込み、同温度で 1 時間反応させた。反応終了後、溶媒を留去して、3-クロロ-1, 2-ベンズイソチアゾール 33.1 g を得た。

。

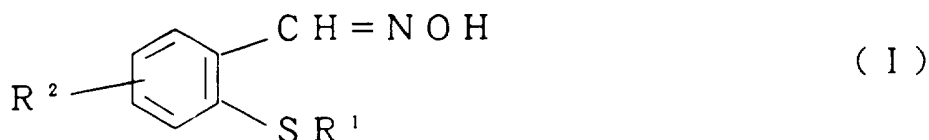
引き続き、ピペラジン 49.0 g (0.57 モル) を窒素雰囲気下に添加し、100℃に昇温した後、同温度で2時間反応させた。反応液を水 100 g に添加した後、析出物を濾過、乾燥し、1-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペラジンの粗結晶 32.3 g を得た。この粗結晶をトルエンから再結晶することにより、1-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペラジンの純結晶 26.3 g を得た。2-(メチルチオ)ベンズアルデヒドオキシムに対する収率は60%であった。

産業上の利用可能性

本発明の製造方法により、精神病薬等の医薬中間体として有用な1, 2-ベンズイソチアゾール類および3-ハロ-1, 2-ベンズイソチアゾール類が、さらにそれらから、1-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペラジン類が従来より短い工程で、しかも高価な原料を使用することなく容易なプロセスにより、高収率に得ることができる。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I) で表される 2-(アルキルチオ)ベンズアルデヒドオキシム類にハロゲン化合物を作用させることを特徴とする一般式 (II) で表される 1,2-ベンズイソチアゾール類の製造方法。



(式中、R¹ は炭素数 1～4 のアルキル基を表し、R² は水素原子、炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基、ニトロ基、カルボキシル基もしくはそのエステル、又はハロゲン原子を表す。)



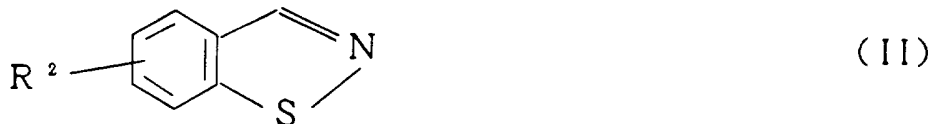
(式中、R² は一般式 (I) における R² と同意義を表す。)

2. ハロゲン化合物が塩化チオニルである請求項 1 記載の製造方法。

3. ハロゲン化合物がオキシ塩化リンである請求項 1 記載の製造方法。

4. 一般式 (I) で表される化合物が 2-(メチルチオ)ベンズアルデヒドオキシムである請求項 1～請求項 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

5. 一般式(II)で表される1, 2-ベンズイソチアゾール類とハロゲン化剤とを反応させることを特徴とする一般式(III)で表される3-ハロー1, 2-ベンズイソチアゾール類の製造方法。



(式中、R² は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ニトロ基、カルボキシル基もしくはそのエステル、又はハロゲン原子を表す。)



(式中、Xは塩素原子または臭素原子を表し、R² は一般式(II)におけるR² と同意義を表す。)

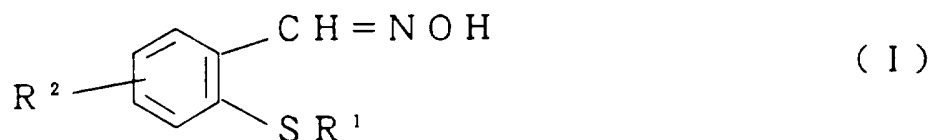
6. ハロゲン化剤が塩素または臭素である請求項5記載の製造方法。

7. ハロゲン化剤が塩化スルフリルである請求項5記載の製造方法。

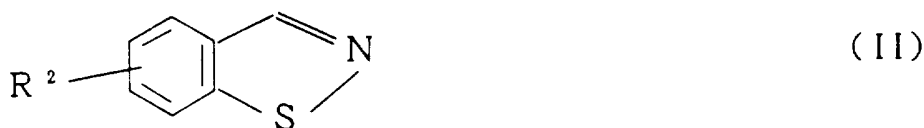
8. 一般式(II)で表される化合物が1, 2-ベンズイソチアゾールである請求項5～請求項7のいずれか1項に記載の製造方法。

9. 一般式(I)で表される2-(アルキルチオ)ベンズアルデヒドオキシム類にハロゲン化合物を作用させて一般式(II)で表される1, 2-ベンズイソチアゾール類を得、得られた該1, 2-ベ

ンズイソチアゾール類とハロゲン化剤とを反応させることを特徴とする一般式(III)で表される3-ハロ-1,2-ベンズイソチアゾール類の製造方法。



(式中、R¹ は炭素数1～4のアルキル基を表し、R² は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ニトロ基、カルボキシ基もしくはそのエステル、又はハロゲン原子を表す。)



(式中、R² は一般式(I)におけるR² と同意義を表す。)



(式中、Xは塩素原子または臭素原子を表し、R² は一般式(II)におけるR² と同意義を表す。)

10. ハロゲン化合物が塩化チオニルである請求項9記載の製造方法。

11. ハロゲン化合物がオキシ塩化リンである請求項9記載の製

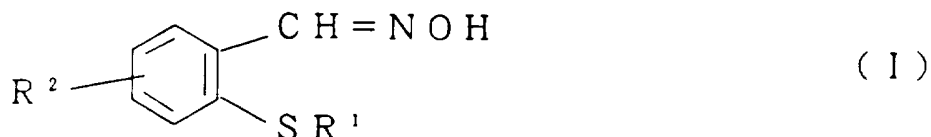
造方法。

12. ハロゲン化剤が塩素または臭素である請求項 9 記載の製造方法。

13. ハロゲン化剤が塩化スルフリルである請求項 9 記載の製造方法。

14. 一般式 (I) で表される化合物が 2 - (メチルチオ) ベンズアルデヒドオキシムである請求項 9 ~ 請求項 13 いずれか 1 項に記載の製造方法。

15. 一般式 (I) で表される 2 - (アルキルチオ) ベンズアルデヒドオキシム類にハロゲン化合物を作用させて一般式 (II) で表される 1, 2 - ベンズイソチアゾール類を得、ついで得られた該 1, 2 - ベンズイソチアゾール類にハロゲン化剤を反応させて一般式 (III) で表される 3 - ハロ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール類を得、さらに該 3 - ハロ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール類と一般式 (IV) で表されるピペラジン類とを反応させることを特徴とする一般式 (V) で表される 1 - (1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジン類の製造方法。



(式中、 R^1 は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表し、 R^2 は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、ニトロ基、カルボキシル基もしくはそのエステル、又はハロゲン原子を表す。)



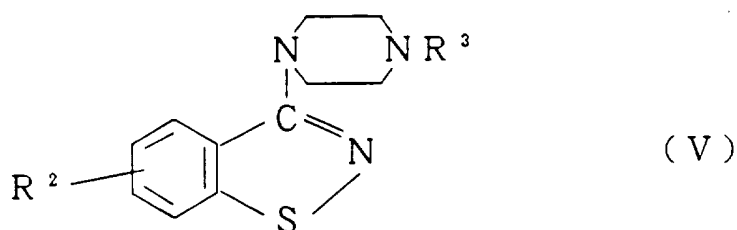
(式中、R² は一般式 (I) における R² と同意義を表す。)



(式中、X は塩素原子または臭素原子を表し、R² は一般式 (I) における R² と同意義を表す。)



(式中、R³ は水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 の置換アルキレン基を表す。)



(式中、R² は一般式 (I) における R² と同意義を表し、R³ は一般式 (IV) における R³ と同意義を表す。)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02484

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D275/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D275/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 5-201808, A (CIBA-Geigy AG.), August 10, 1993 (10. 08. 93) & EP, 530136, A & US, 5451595, A	1 - 15
A	JP, 48-43858, B1 (BASF AG.), December 21, 1973 (21. 12. 73) & DE, 1915387, A & FR, 2035915, A & US, 3707364, A & GB, 1294745, A	1 - 15
A	JP, 63-83067, A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), April 13, 1988 (13. 04. 88) (Family: none)	1 - 15

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
January 31, 1996 (31. 01. 96)Date of mailing of the international search report
February 20, 1996 (20. 02. 96)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C07D275/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C07D275/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ON LINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 5-201808, A (チパーガイギー アクチエンゲゼル シャフト), 10. 8月. 1993 (10. 08. 93) & EP, 530136, A&US, 5451595, A	1-15
A	JP, 48-43858, B1 (パーデイツシエ・アニリン・ウント ソーダ・ファブリク・アクチエンゲゼルシャフト), 21. 12月. 1973 (21. 12. 73) & DE, 1915387, A&FR, 2035915, A	1-15

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 先行文献ではあるか、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31. 01. 96

国際調査報告の発送日

20.02.96

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

後藤 圭次

4 C 9 2 8 3

電話番号 03-3581-1101 内線

3453

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	&US, 3707364, A&GB, 1294745, A JP, 63-83067, A (住友製薬株式会社), 13. 4月. 1988 (13. 04. 88) (ファミリーなし)	1-15