

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4330179号
(P4330179)

(45) 発行日 平成21年9月16日 (2009.9.16)

(24) 登録日 平成21年6月26日 (2009.6.26)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 211/22 (2006.01)

C O 7 D 211/22

C O 7 C 69/716 (2006.01)

C O 7 C 69/716

Z

C O 7 D 307/20 (2006.01)

C O 7 D 307/20

C O 7 D 317/20 (2006.01)

C O 7 D 317/20

C O 7 D 317/26 (2006.01)

C O 7 D 317/26

請求項の数 10 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願平10-532921
 (86) (22) 出願日 平成10年1月20日 (1998.1.20)
 (65) 公表番号 特表2001-511144 (P2001-511144A)
 (43) 公表日 平成13年8月7日 (2001.8.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1998/000898
 (87) 国際公開番号 W01998/033789
 (87) 国際公開日 平成10年8月6日 (1998.8.6)
 審査請求日 平成16年10月15日 (2004.10.15)
 (31) 優先権主張番号 08/803,895
 (32) 優先日 平成9年2月4日 (1997.2.4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者

アベンティス・ファーマスーティカルズ・
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国ニュージャージー州088
 07.ブリッジウォーター.コーポレ
 イトドライブ55

(74) 代理人

弁理士 高木 千嘉

(74) 代理人

弁理士 西村 公佑

(72) 発明者

クリス ヒュー. セナナヤケ
 アメリカ合衆国、エムエイ 01545、
 シュリューズベリ、オールド ファーム
 サークル 11番地

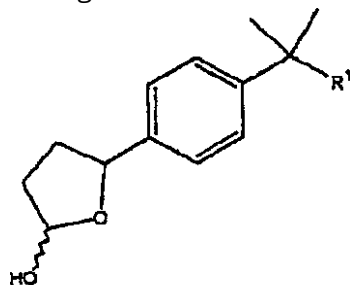
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テルフェナジン及び誘導体の合成

(57) 【特許請求の範囲】

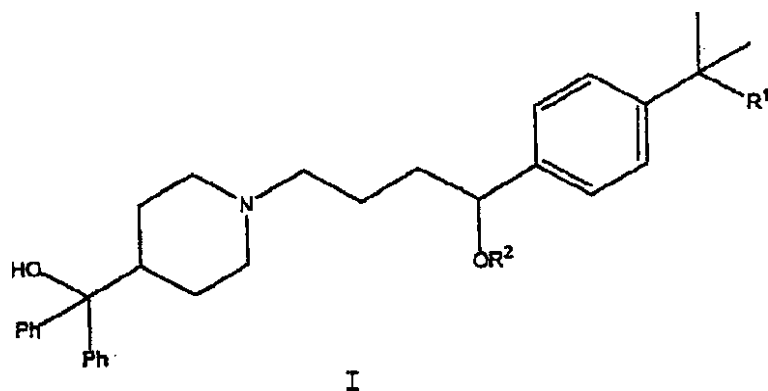
【請求項1】

式IV g の化合物であって、



IVg

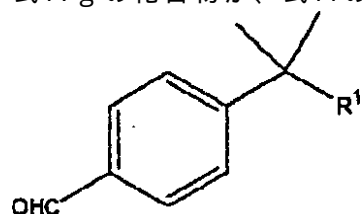
R¹がメチル、保護されたヒドロキシメチル又は保護されたカルボキシルであるものを、
 α , α -ジフェニル-4-ピペリジンメタノール及び還元剤を用いる還元的アミノ化に付
 して、式1の化合物であって、



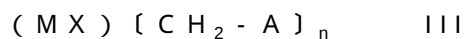
OR²がヒドロキシルであるものを生成させる工程を含んで成るプロセス。

【請求項 2】

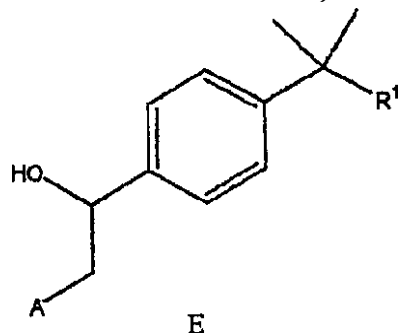
式 IV g の化合物が、式 II の化合物



を式 III の化合物であって、



MX が金属カチオン含有部分であり、n が MX のネット原子価であり、A は (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) メチルであるものと接触させ、式 E の化合物



を生成させ、そして式 E の化合物を酸水溶液で処理することにより調製されるものである、請求項 1 記載のプロセス。

【請求項 3】

MX が MgBr である、請求項 2 記載のプロセス。

【請求項 4】

還元剤が水素化ホウ素である、請求項 1 記載のプロセス。

【請求項 5】

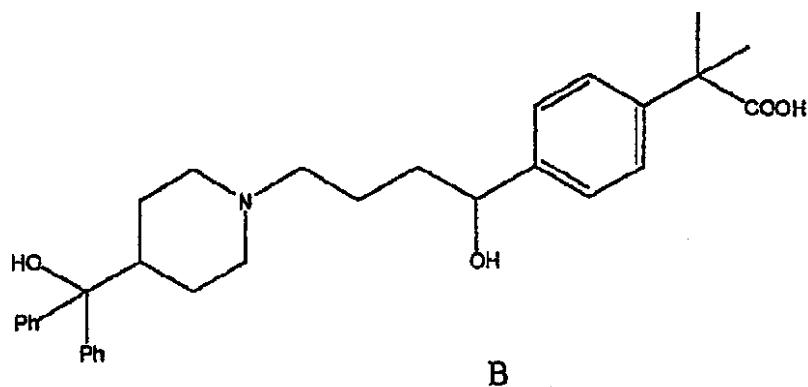
R¹ が保護されたヒドロキシメチル又は保護されたカルボキシルでありかつ R² が水素であり、R¹ を脱保護して式 B 又は式 D を生成させる工程をさらに含むものである、請求項 1 記載のプロセス。

10

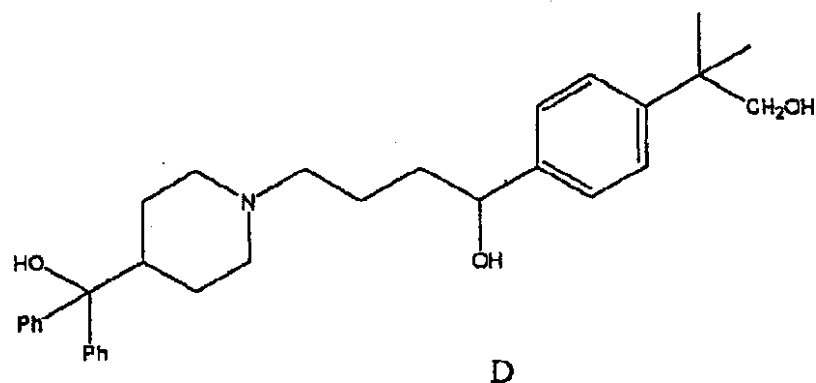
20

30

40



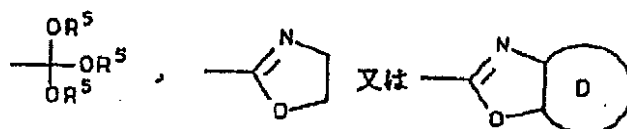
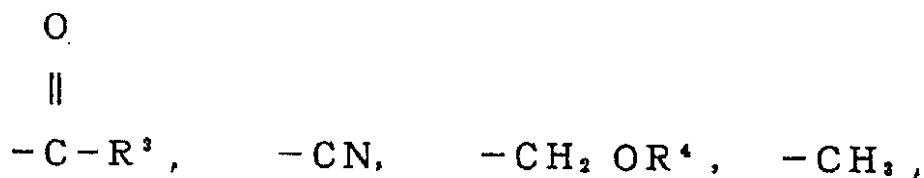
10



20

【請求項 6】

R^1 が下記のものからなる群より選択されるものであり、



30

上式中、Dが5 - 又は6 - 員環の飽和環又は芳香環の残基を表し、

R^2 が水素であり、

R^3 が1 ~ 8 個の炭素原子を含むアルコキシ基、1 ~ 4 個の炭素原子を含むアルケニルオキシ基、アリール基が1 ~ 3 個の置換基であってそのそれぞれが $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、及びハロゲンからなる群より独立に選択されるもので必要に応じ置換されているフェニル基であるアリールメトキシ基、及び $-NR^6R^7$ から選択されるものであり、

R^4 がトリアルキルシリル、 Li^+ 、ベンジル、テトラヒドロピラン - 2 - イル、 $C_1 - C_4$ - アルキルカルボニル、アリール基が1 ~ 3 個の置換基であってそのそれぞれが $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、及びハロゲンからなる群より独立に選択されるもので必要に応じ置換されているフェニル基であるアリールカルボニル及びアリールメチルから選択されるものであり、

40

R^5 が1 ~ 6 炭素のアルキルであり、

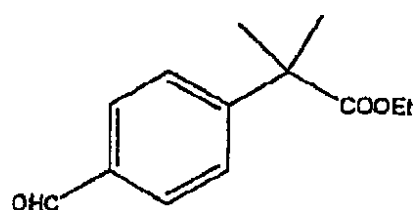
R^6 及び R^7 が水素、1 ~ 8 炭素のアルキル及びベンジルから独立に選択されるものである、

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

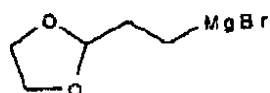
【請求項 7】

(a) 下記の式の化合物を

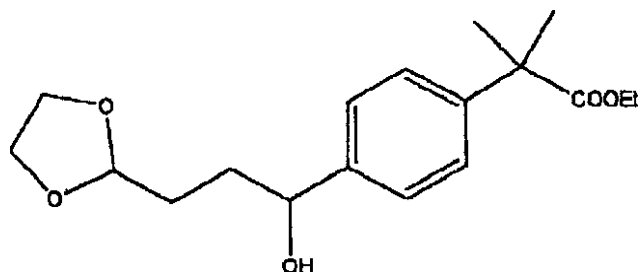
50



下記式のグリニャール試薬

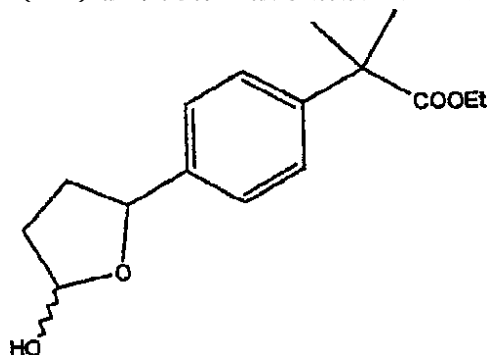


の 1 ~ 1.5 当量と、エーテル系溶媒の中で反応させて、下記式の間mediate



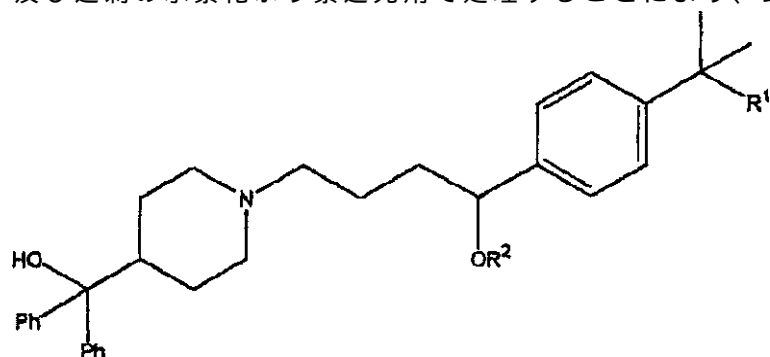
を生成させる工程、

(b) 該中間体を酸水溶液で処理することにより脱保護して、下記式のラクツール



を生成させる工程、

(c) 該ラクトールを溶媒中約 1 当量の α , α - ジフェニル - 4 - ピペリジンメタノール及び過剰の水素化ホウ素還元剤で処理することにより、式 I の化合物



I

であって R^1 が COOEt でありかつ R^2 が水素であるものを生成させる還元的アミノ化工程、

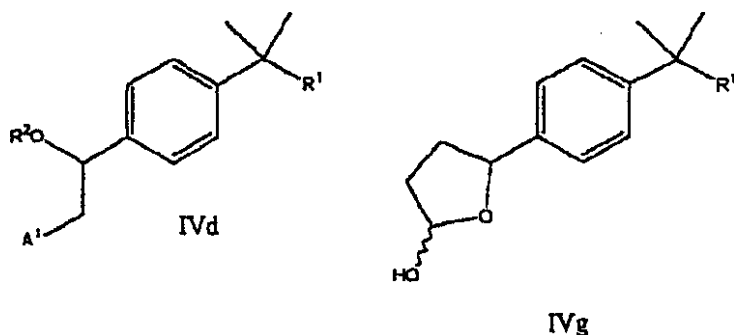
(d) 該式 I の化合物であって R¹が C O O E t でありかつ R²が水素であるものを過剰量の塩基水溶液と反応させることにより脱保護する工程、

(e) 酸性にしてテルフェナジンカルボン酸を回収する工程、

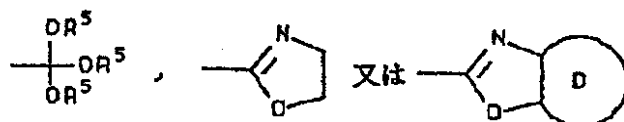
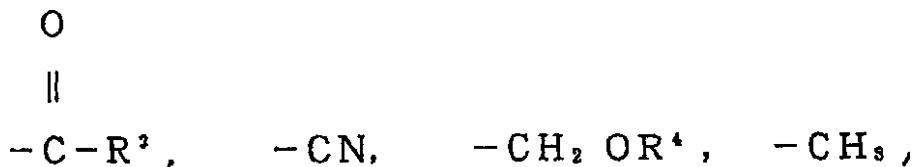
の逐次工程を含んで成る、テルフェナジンカルボン酸を製造するプロセス。

【請求項 8】

式IV d 又はIV g の化合物であって



R¹が下記のものからなる群より選択されるものであり、



上式中、Dが5 - または6 - 員環の飽和環または芳香環の残基を表し、

R²が水素、トリアルキシルシリル、ベンジル、テトラヒドロピラン - 2 - イル、C₁ - C₄ - アルキルカルボニル、アリール基が1 ~ 3個の置換基であってそのそれぞれがC₁ - C₄アルキル、C₁ - C₄アルコキシ、及びハロゲンからなる群より独立に選択されるもので必要に応じ置換されているフェニル基であるアリールカルボニル及びアリールメチルから選択されるものであり、

R³が1 ~ 8個の炭素原子を含むアルコキシ基、1 ~ 4個の炭素原子を含むアルケニルオキシ基、アリール基が1 ~ 3個の置換基であってそのそれぞれがC₁ - C₄アルキル、C₁ - C₄アルコキシ、及びハロゲンからなる群より独立に選択されるもので必要に応じ置換されているフェニル基であるアリールメトキシ基、及び - NR⁶R⁷から選択されるものであり、

R⁴がトリアルキシルシリル、Li⁺、ベンジル、テトラヒドロピラン - 2 - イル、C₁ - C₄ - アルキルカルボニル、アリール基が1 ~ 3個の置換基であってそのそれぞれがC₁ - C₄アルキル、C₁ - C₄アルコキシ、及びハロゲンからなる群より独立に選択されるもので必要に応じ置換されているフェニル基であるアリールカルボニル及びアリールメチルから選択されるものであり、

R⁵が1 ~ 6炭素のアルキルであり、

R⁶及びR⁷が水素、1 ~ 8炭素のアルキル及びベンジルから独立に選択されるものであり、そして

A¹がホルミルメチル及び(1,3 - ジオキソラン - 2 - イル)メチルからなる群より選択されるものである化合物。

【請求項9】

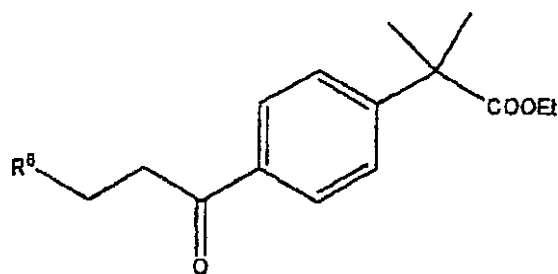
式IXの化合物であって、

10

20

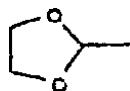
30

40



IX

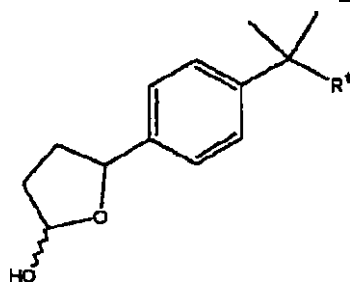
R^8 がOH C - 又は



である化合物。

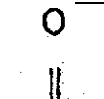
【請求項10】

式IV g で表される請求項8記載の化合物であって



IVg

R^1 がメチル、



$-C-R^2$

又は

$-CH_2 OR^4$

上式中、

R^3 が1～8個の炭素原子を含むアルコキシ基、1～4個の炭素原子を含むアルケニルオキシ基、アリール基が1～3個の置換基であってそのそれぞれが $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、及びハロゲンからなる群より独立に選択されるもので必要に応じ置換されているフェニル基であるアリールメトキシ基、及び $-NR^6R^7$ から選択されるものであり、

R^4 がトリアルキルシリル、 Li^+ 、ベンジル、テトラヒドロピラン-2-イル、 $C_1 - C_4$ アルキルカルボニル、アリール基が1～3個の置換基であってそのそれぞれが $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、及びハロゲンからなる群より独立に選択されるもので必要に応じ置換されているフェニル基であるアリールカルボニル及びアリールメチルから選択されるものであり、

R^6 及び R^7 が水素、1～8炭素のアルキル及びベンジルから独立に選択されるものである化合物。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

発明の分野

本発明はテルフェナジン及びその誘導体を調製するプロセスに関する。別の側面では本発明はテルフェナジンカルボン酸を調製するプロセスに関する。別の側面では、本発明は合成中間体に関する。

関連技術の記述

10

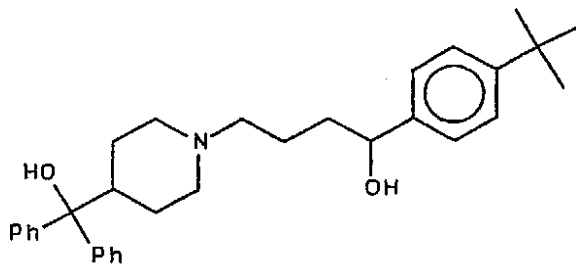
20

30

40

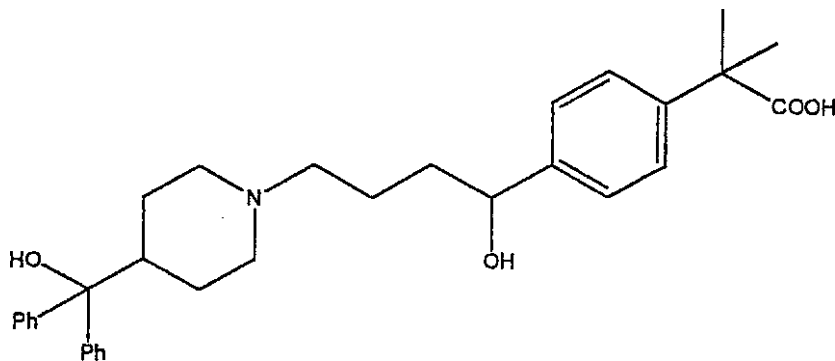
50

テルフェナジン（式 T）は「セルダン」（ヘキスト・マリオン・ルセル）という名称の下に合衆国で販売されている非 - 鎮静性抗ヒスタミン薬である。



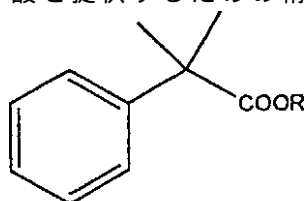
T

テルフェナジンのある種の誘導体も知られており、活性な抗ヒスタミン薬として開示されている、例えば、米国特許第 4,254,129 号（カーら）。テルフェナジンの主要な活性代謝物はテルフェナジンカルボン酸、すなわち、フェキソフェナジン（式 B）として知られる化合物であり、これは米国特許第 4,254,129 号に開示されているテルフェナジン誘導体の中にある。テルフェナジンカルボン酸の塩酸塩は「アレグラ」（ヘキスト・マリオン・ルセル）の名の下で合衆国で販売されている。



B

テルフェナジン及びその誘導体を調製する幾つかの合成法が開示されてきた。例えば、カーらは式 C の化合物のアシル化を含む方法を開示しそしてさらにテルフェナジンカルボン酸を提供するための精巧な方法を開示する。



C

この方法のアシル化工程は、しかしながら、目的の 4 - 置換生産物の外に 3 - 置換生産物を含む位置異性体の混合物を生ずると、国際出願 WO 95 / 00482 号（ダムブラ）で指摘されている。ダムブラは、例えば、アシル化生産物の分別結晶により、実質的に純粋な位置異性体を提供する。テルフェナジン及び誘導体を調製するための位置化学的に純粋な 4 - 置換生産物は、J. Org. Chem. 1994, 59, 2620（カワイら）に記述されたような金属 - 媒介結合法を用いて製造することもできる。この方法では、3 - ブチノール - 1 が 2 - （4 - ハロフェニル） - 2,2 - ジメチル酢酸メチルに結合させられる。スペイン特許第 537071 号は γ - ブチロラク톤をアミン II と反応させてアミドを生成させ、これを水素化リチウムアルミニウムで還元して標記の化合物を生成させることによりテルフェナジンを合成する方法を開示する。スペイン特許第 544321 号 [Chem. Abst. 106: 32846d] は、t - ブチル基がメトキシで置換されているアナログを調製する類似の方法を開示する。カワイら [J. Org. Chem. 59, 2620-2622 (1994)] は、4 - [

10

20

30

40

50

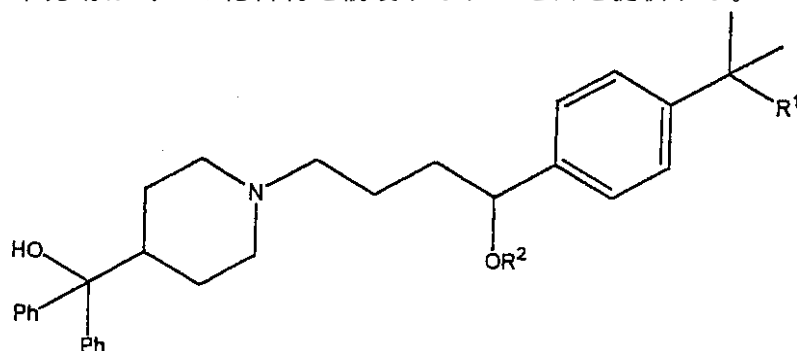
4 - (メタンスルホニルオキシ) - 1 - ブチニル] - α , α - ジメチルベンゼン酢酸メチルエステルをジフェニル - 4 - ピペリジンカルビノールと縮合させることによるテルフェナジンのアナログの合成を開示する。フレンチデマンド第 2,181,692 号は ω - ハロアルキルケトンとジフェニル - 4 - ピペリジンカルビノールとの縮合によるテルフェナジンのケトンアナログの合成を開示する。カーら、米国特許第 4,254,129 号は ω - ハロアルキルフェニル環置換ケトンとジフェニル - 4 - ピペリジンカルビノールと縮合させることによるテルフェナジンのフェニル環置換アナログの合成を開示する。PCT 出願 WO 94/03170 号は ω - クロロブチルケトンとジフェニル - 4 - ピペリジンカルビノールと縮合させ、次いでこのケトンを経クロロジソピノカンフェニルボランで立体特異的還元を行うことによるテルフェナジンの合成を開示する。

10

以下に述べる本発明のプロセスは位置特異的である。従って、複数の異性体の存在から生ずる操作上の複雑さを回避し、そしてアルデヒドから最終生産物までの収率が高く、全体収率が 59% である。

発明の概要

本発明は式 I の化合物を調製するプロセスを提供する。

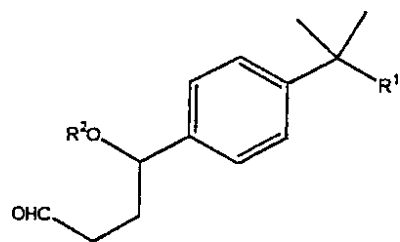


20

I

上式中、 R^1 はメチル、保護されたヒドロキシメチル又は保護されたカルボキシルであり、そして $-OR^2$ は保護されたヒドロキシル又はヒドロキシルである。

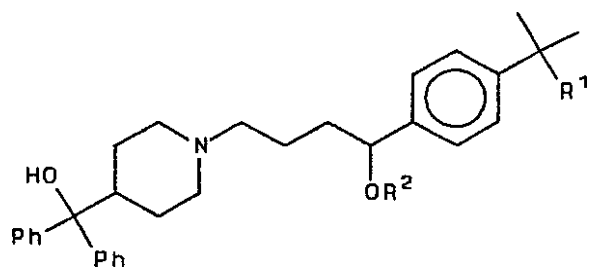
一つの側面では、本発明は式 IVa の化合物又はその互変異性体を



30

IVa

α , α - ジフェニル - 4 - ピペリジンメタノール及び還元剤を用いる還元的アミノ化に付し式 I の化合物を生成させる工程を含むプロセスに関する。

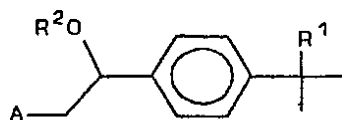


40

I

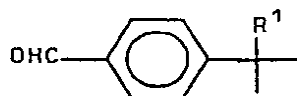
式 IVa の化合物は、式 IV の化合物であって A がホルミルメチル基の前駆体であるものを、ホルミルメチル基の前駆体をホルミルメチル基に変換することができる試薬で処理することにより調製することができる。

50



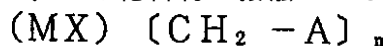
IV

式IVの化合物は式IIの化合物を



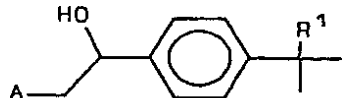
II

式IIIの化合物と接触させることにより調製することができる。



III

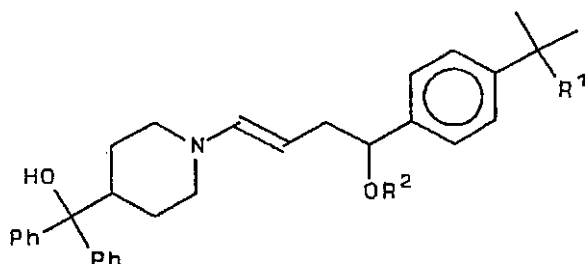
上式中、MXはカチオン性金属 - 含有部分であり、そしてnはMXのネット原子価である。このプロセスは式Eの化合物を提供する。



E

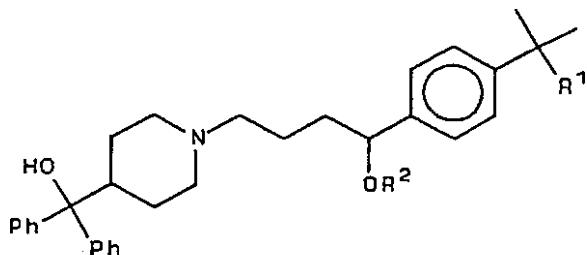
上式中、水酸基は所望ならば保護してもよく、その場合は式IVの化合物となる。好ましい態様では、MXはMgBrであり、そしてAは、2,2-ジ(低級アルコキシ)エチル、(1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル、(1,3-ジオキサン-2-イル)メチル、(1,3-ジオキセタン-2-イル)メチル、及び(1,3-ベンゾジオキサラン-2-イル)メチルからなる群より選択される。

別の側面では、本発明は式VIの化合物を



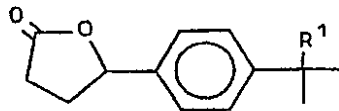
VI

還元剤と接触させて式Iの化合物を提供する工程を含んで成るプロセスに関する。



I

式VIの化合物は式IVcの化合物を

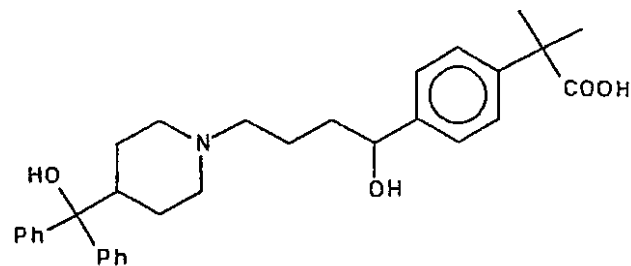


IVc

α , α -ジフェニル-4-ピペリジンメタノール及び還元剤と接触させることにより調製することができる。

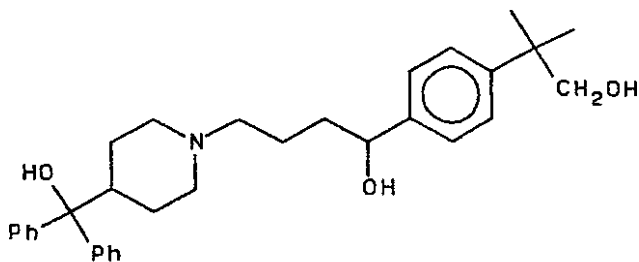
前記のプロセスのいずれにおいても、還元剤は水素化ホウ素又は水素化アルミニウムであることができる。R¹が保護されたヒドロキシメチル又は保護されたカルボキシルであり、そしてR²が水素であるとき、R¹を脱保護する一つの付加的工程により、式B又は式Dの化合物が生成する。R¹が保護されたヒドロキシメチル又は保護されたカルボキシルでありそしてR²がヒドロキシルに対する保護基であるときは、R¹及びR²を脱保護する二つの付加的工程により、式B及び式Dの化合物が生成する。

10



20

B



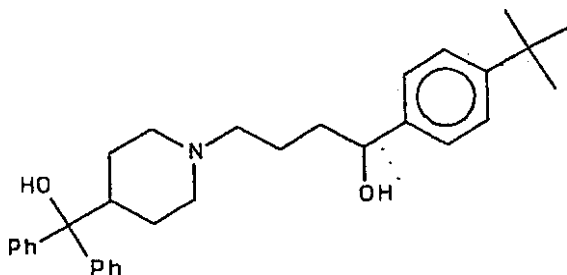
30

D

この保護基が適当であるときは、これらの二つの工程は一つの操作に組み合わせることができる。

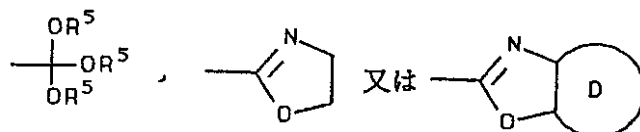
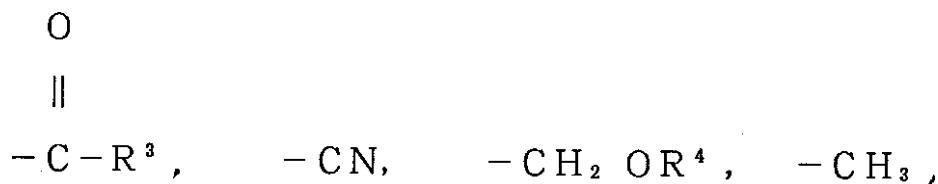
R¹がメチルでありそしてR²がヒドロキシルに対する保護基であるときは、R²を脱保護する付加的工程は式Tの化合物を生ずる。

40



T

一部の態様では、R¹は下記のものからなる群より選択することができる。



10

上式中、Dは5 - または6 - 員環の、飽和環又は芳香環の残基を表す。R²は水素、トリアルキルシリル、ベンジル、テトラヒドロピラン - 2 - イル、低級アルキルカルボニル、アリールカルボニル及びアリールメチルから選択することができる。このアリール基は、必要に応じ1 ~ 3個の置換基であってそのそれぞれが低級アルキル、低級アルコキシ、及びハロゲンから成る群より独立に選択されるもので置換されたフェニルであることが好ましい。R³は(1) 1 ~ 約8個の炭素原子を含むアルコキシ基、(2) 1 ~ 約4個の炭素原子を含むアルケニルオキシ基、(3) そのアリール基が必要に応じ1 ~ 3個の置換基であってそのそれぞれが低級アルキル、低級アルコキシ、及びハロゲンから成る群より独立に選択されるもので置換されているフェニルであるアリールメトキシ、及び(4) R⁶及びR⁷が水素、1 ~ 8炭素のアルキル又はベンジルである - NR⁶R⁷、から選択することができる。

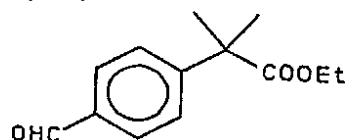
20

R¹が - CH₂OR⁴である化合物では、R⁴はトリアルキルシリル、Li⁺、ベンジル、テトラヒドロピラン - 2 - イル、低級アルキルカルボニル、アリールカルボニル又はアリールメチルであることができ、ここでアリール基は必要に応じ1 ~ 3個の置換基であってそのそれぞれが低級アルキル、低級アルコキシ、及びハロゲンから成る群より独立に選択されるもので置換されたフェニルである。R¹が - C(OR⁵)₃である化合物の場合は、R⁵は1 ~ 6炭素のアルキルである。

R¹とR⁴が同一であるときは、-OR¹及び - CH₂OR⁴の脱保護は1回の工程で行うことができる。

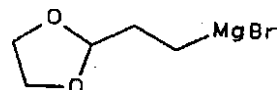
特殊な態様では、本発明はテルフェナジンカルボン酸の完全な製造プロセスであって、(a) 式IIaの化合物を

30



IIa

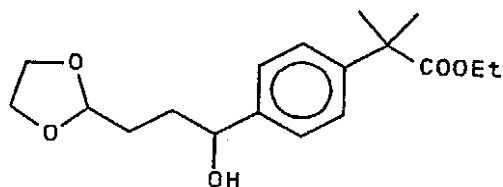
エーテル系溶媒中で式IIIaのグリニャール試薬の1 ~ 1.5当量と反応させ



40

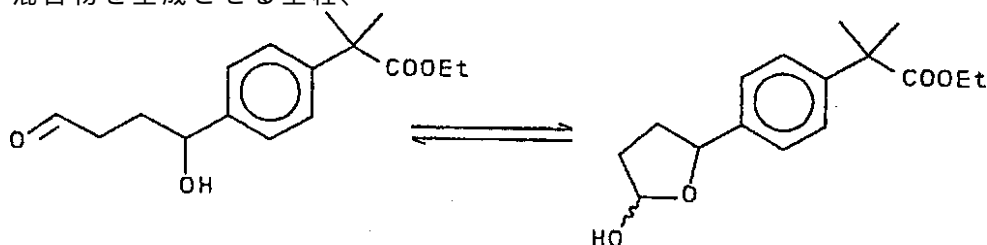
IIIa

式IVeの中間体を生成させる工程、

**IVe**

(この中間体は、 R^1 が保護されたカルボキシルでありそしてAがホルミルメチル基の前駆体である式IVにより記述することができる。)

(b) 水性の酸(選択的に、水の存在下での硫酸イオン交換樹脂)で処理することにより、この中間体を脱保護してアルデヒドIVfと対応する互変異性体であるラクトールIVbの混合物を生成させる工程、

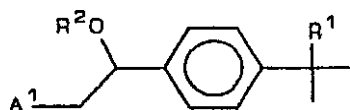
**IVf****IVb**

(c) アルデヒド/ラクトール互変異性混合物を溶媒中、約1当量の α, α -ジフェニル-4-ピペリジンメタノール及び過剰の水素化ホウ素還元剤で処理することにより、還元的にアミノ化して式I(R^1 がCOOEtであり、そして R^2 が水素である)の化合物を生成させる工程、

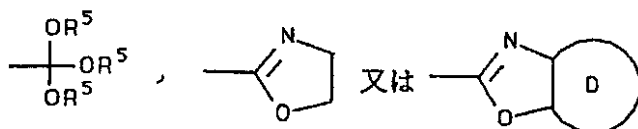
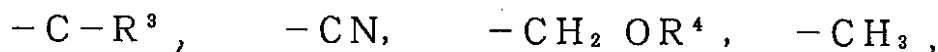
(d) 水性塩基、好ましくはアルカリ金属水酸化物の過剰と反応させることによる脱保護工程、及び

(e) 酸性とし、濾過することによりテルフェナジンカルボン酸を回収する工程、の逐次工程を含んで成るプロセスを提供する。

別の側面では、本発明は式IVdの化合物に関する。

**IVd**

上式中、(1) R^1 は



からなる群より選択されるものであり、ここで、Dは5-又は6-員環の、飽和環又は芳香環の残基を表し、(2) R^2 は水素、トリアルキルシリル、ベンジル、テトラヒドロピラン-2-イル、低級アルキルカルボニル、アリアルカルボニル及びアリアルメチルから

10

20

30

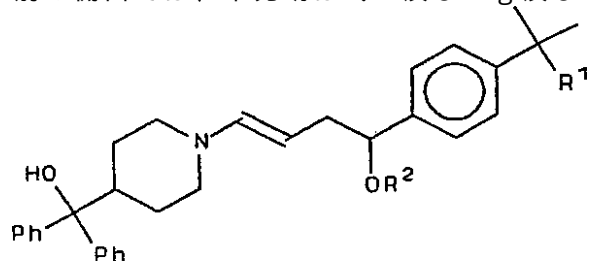
40

50

選択されるものであり、ここでアリール基は 1 ～ 3 個の置換基であってそのそれぞれが低級アルキル、低級アルコキシ及びハロゲンからなる群より独立に選択されるもので必要に応じ置換されたフェニルであり、(3) R^3 は 1 ～ 約 8 個の炭素原子を含むアルコキシ基、1 ～ 約 4 個の炭素原子を含むアルケニルオキシ基、アリール基が 1 ～ 3 個の置換基であってそのそれぞれが低級アルキル、低級アルコキシ、及びハロゲンからなる群より独立に選択されるもので必要に応じ置換されているフェニル基である、アリールメトキシ基から選択されるものであり、(4) R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 が上に定義したものである - NR^6 、 R^7 、及び(5) A^1 がホルミルメチル、ビニル、エチニル、ビニルメチル、シアノメチル、2, 2 - ジ (低級アルコキシ) エチル、(1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) メチル、(1, 3 - ジオキサン - 2 - イル) メチル、(1, 3 - ジオキセタン - 2 - イル) メチル、及び(1, 3 - ベンゾジオキソラン - 2 - イル) メチルからなる群より選択されるものである。

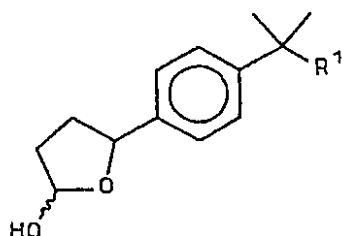
10

別の側面では、本発明は式VI及びIVg及びIXの化合物に関する。

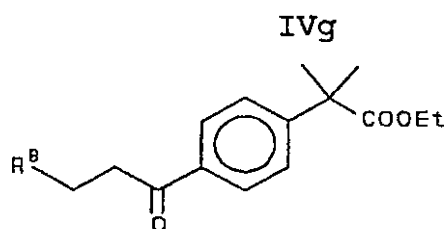


20

VI



30

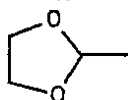


IX

40

上式中、 $R^1 \sim R^7$ は IVd に対して上に定義された通りであり、そして

R^8 は OH 又は



である。この化合物は抗ヒスタミン剤の合成の中間体として有用である。

発明の詳細な説明

本発明で「アルキル」又は「アルコキシ」と関連して用いるとき、「低級」という用語は 1 ～ 約 4 個の炭素原子を含む直鎖状又は分枝した鎖を意味する。本明細書に現れる炭素 - 炭素二重結合のコンフィギュレーションは便宜上からのみ選択されるものであり、特定の

50

コンフィギュレーションを示すことを意図するものではない。こうして、本明細書に恣意的に記載された炭素 - 炭素二重結合はシス、トランス、又はこの両者の任意の割合の混合物であることができる。

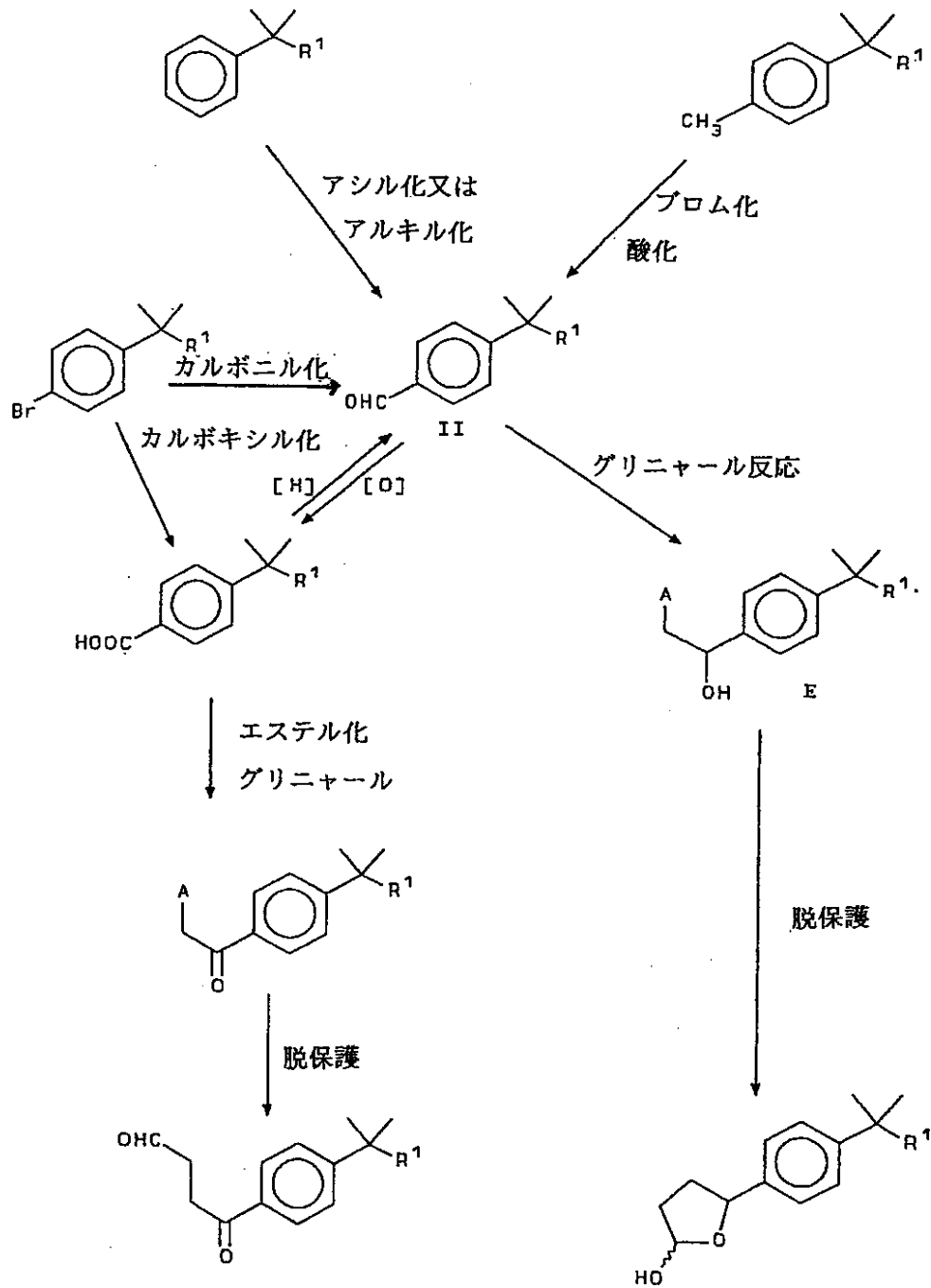
「保護」、「脱保護」、及び「保護された」官能基に関する用語が本出願を通じて現れる。このような用語は、当技術分野の熟練者により十分に理解され、そして一連の試薬を用いる逐次処理を含むプロセスの文意で用いられる。その論旨で、保護基とはある官能基がそうでなければ反応するであろうが、その反応は望ましくないようなプロセスの間にその官能基をマスクするために用いられる基を指す。保護基はその工程での反応を防止するが、その後には元の官能基を露出させるために除去される。この除去又は「脱保護」はその官能基が邪魔するその反応又は幾つかの反応の完了後に行う。こうして、本発明のプロセスでもそうであるように、試薬の順序が特定されると、通常の熟練者は「保護基」として適当な基を容易に思いつくことができる。

本発明の場合には、保護されねばならない官能基はカルボン酸とアルコールである。この目的に適する基はT. W. グリーンによる「有機合成における保護基」〔ジョン・ウイリイ・アンド・サンズ、ニューヨーク、1991〕などの、化学の分野の標準的教科書で論じられている。この教科書は参照により本明細書にインコーポレートされる。特に注目を惹くものは、「1, 2 - 及び 1, 3 - ジオール類を含む、ヒドロキシルに対する保護」と題する章（10 - 86頁）及び「カルボキシ基の保護」（152 - 終頁）である。

本発明の種々の相互に関連したプロセスを示す一般化した合成スキームはスキームAに示してある。

本発明のプロセスは一般式IIの化合物を用いて行うことができる。この式中、 R^1 は式IIIの化合物の式IIの化合物のホルミル基への求核付加反応を含む工程で用いられる条件には実質的に不活性である。適当な R^1 基としては、エステル類（例えば、エテニルオキシカルボニル、アルコキシ基が1～約8個の炭素原子を含むものであるアルコキシカルボニル、及びアリール基が1～3個の置換基であってそのそれぞれが低級アルキル、低級アルコキシ、及びハロゲンからなる群より独立に選択されるもので必要に応じて置換されたフェニル基であるアリールメトキシカルボニル）、アミド類（例えば、アミノカルボニル、各アルキル基が独立に低級アルキル、ベンジルアミノカルボニル、及び同種のものであるモノ - 又はジアルキルアミノカルボニル）、オキサゾリン類（例えば、2 - （1 - オキサ - 3 - アザシクロペンテニル - 2、必要に応じ、プロペニル、ブテニル、又はベンゾで環形成させたもの）、ニトリル類（シアノ）、及びオルトエステル類（例えば、各アルコキシ基が独立に1～約8個の炭素原子を含むものであるトリアルコキシメチル）、保護されたヒドロキシメチル（例えば、各アルキル基が1～約6個の炭素原子、 $-CH_2OLi$ 、ベンジルオキシメチル、テトラヒドロピラニル - 2 - オキシメチル、及び同種のものを含むものであるトリアルキルシリルオキシメチル）、及びメチルが挙げられる。

スキーム A

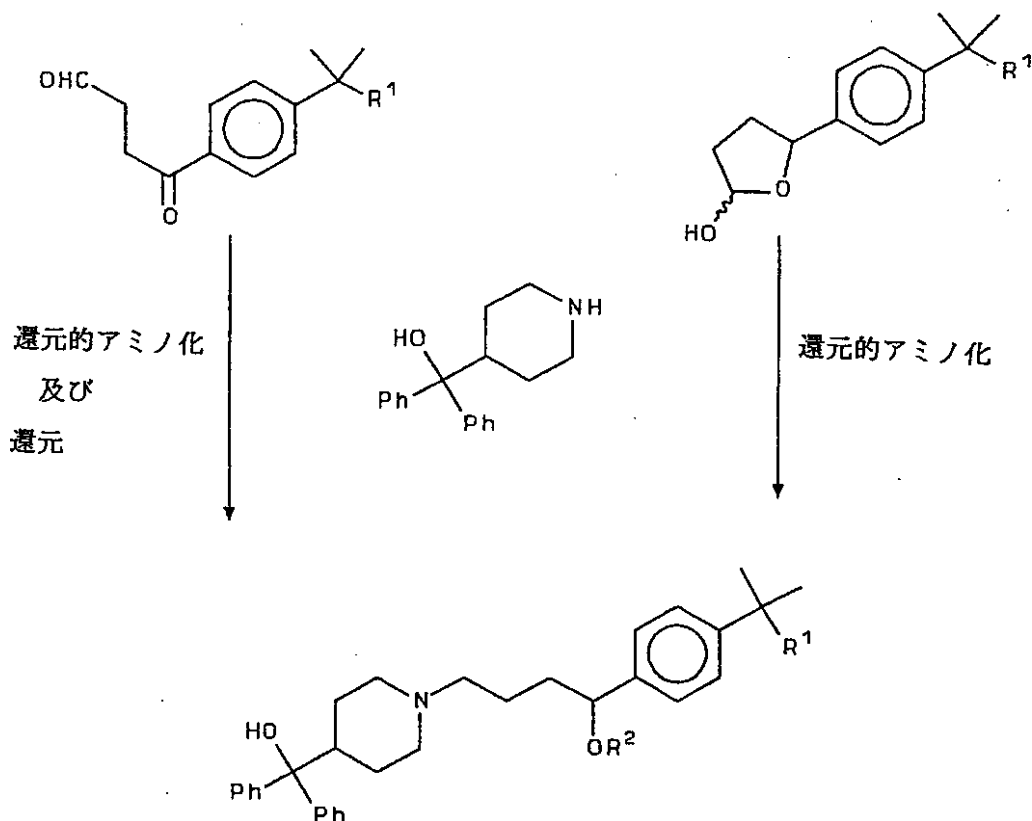


10

20

30

スキーム A (続き)



式IIの化合物は、市販の原料物質（例えば、p - トリル酢酸又はそのエステル類、フェニル酢酸アルキル、p - ブロモフェニル酢酸及びそのエステル類、及び同種のもの）から、当技術分野の熟練者に良く知られた方法を用いて数工程で調製することができる。R¹がエチルエステルである式IIの化合物は当技術分野で良く知られている〔メイラードら、Chim. Ther. 8, 487-494 (1973) を参照のこと〕。それは、以下に述べるように、2 - p - トリル - 2 - メチルプロピオン酸エチルからブロム化及びヘキサメチレンテトラミンで処理することにより、又は2 - フェニル - 2 - メチルプロピオン酸エチルからジクロロメチル - メチルエーテル及びTiCl₄で処理することにより調製することができる。TiCl₄アルキル化のための原料物質はブロム化 / 酸化の原料よりも安価であるが、このアルキル化は位置特異的ではない。しかしながら、パラ - アルデヒドは重亜硫酸塩付加生成物の1回の結晶化で容易に得ることができる。

式IIの化合物は適当な機能性ヨード - 又はプロモアリアル化合物から水素化錫及びパラジウムの存在下にベイラー・ジョーン及びスティールの手順〔J. Am. Chem. Soc. 105, 7175-7176 (1983) 及びJ. Am. Chem. Soc. 108, 452-461 (1986) に従って調製することもできる。これらの文献は参照により本明細書にインコーポレートされる。

このアルデヒドへの3個の炭素の付加反応は、式IIIの化合物、(MX) [CH₂ - A]_nを必要とする。式IIIの化合物中の部分Aはホルミルメチル基に変換することができる如何なる部分であることもできる。適当な基Aとしては、ヒドロホウ素化 / 酸化によりホルミルメチルに変換することができるビニル、オゾン、ルテニウムテトロキシド / 過ヨウ素酸ナトリウム、過マンガン酸塩、及び同種のもので酸化することによりホルミルメチルに変換することができるビニルメチル又は（置換ビニル）メチル、水素化ジイソブチルアルミニウムで還元することによりホルミルメチルに変換することができるシアノメチル、及び2, 2 - (ジアルコキシ) エチルなどのアセタル含有部分が挙げられる。特に適当なアルコキシ基としては、ジメトキシル、ジエトキシル及び環状アセタル、例えば、(1, 3 - ジオキサシクロペンチル - 2) メチル、(1, 3 - ジオキサシクロヘキシル - 2) メチル、(1, 3 - ジオキサシクロブチル - 2) メチル、及び(1, 3 - ジオキサ(ベンゾ)シクロペンチル - 2) メチルなど、が挙げられる。これらの環状アセタルはすべて、アセ

タル基の酸触媒加水分解によりホルミルメチルに変換することができる。以下に示すように、アセタルは鉱酸で又はアンバーリスト^{▲ R ▼}又はダウエックス 50^{▲ R ▼}などの酸性型の硫酸イオン交換樹脂で加水分解することができる。

式IIIの化合物中の部分MXとして使用するのに適する基としては、 Li^+ 、Xがヨウ素、臭素、又は塩素である MgX^+ 又は ZnX^+ 、 $CeCl_2^+$ 、及び $CuLi^{++}$ が挙げられる。式IIIの化合物のMX基及び保護されたホルミルメチル基として共用できるものは当技術分野の熟練者により容易に選択される。例えば、 $MgBr$ などのこの化合物を強く求核性とする基は、Aがシアノメチルなどの親電子性であるときは、好ましくない。しかしながら、Aがシアノメチルであるときは、MXは、例えば、 $CuLi^{++}$ であることができる。式IIIの化合物は当技術分野の熟練者に良く知られた方法を用いて、例えば、MXの代わりにブロムを持つ対応する化合物から調製することができる。

10

式IIの化合物が式IIIの化合物と接触させられる工程では、式IIIの化合物を適当な不活性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジイソブチルエーテルなどのエーテル系溶媒又はジメトキシエタン）中で調製し、そして不活性溶媒中の式IIの化合物の溶液に攪拌しながら添加する。反応の温度は望ましくない副反応を回避するため制御し、そして添加の間を通して制御された温度を維持するために添加速度を制御することが好ましい。

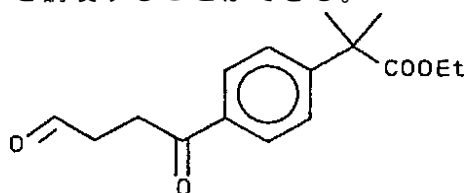
この工程は、必要に応じて、アルデヒドへの求核付加反応から生ずる水酸基を保護する付加的工程を含めることができる。適当な保護された水酸基は、当技術分野の熟練者により容易に選択され組み込まれることができ、そしてエステル類（例えば、 R^2 が低級アルキルカルボニル、ベンゾイル、置換基が低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンである置換されたベンゾイル、又はハロゲン）又はエーテル類（例えば、 R^2 がベンジル又は置換基が低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンである置換ベンジルである $-OR^2$ ）が含まれる。

20

スキームAには、IIから生産物への二つの二者択一的経路が平行して示してある。上に記述した、右側の枝はベンゼン環に隣接する酸素がアルコール酸化状態にある中間体を通して進行する。左側の枝はベンゼン環に隣接する酸素がケトン酸化状態にある中間体を通して進行する

この第2の別法によれば、ヒドロキシ - アルデヒドIVfに対応するケト - アルデヒドVIIIを調製することができる。

30



VIII

ついで、このアルデヒドを、 α, α -ジフェニル - 4 - ピペリジンメタノールを用いて選択的に、還元的にアミノ化し、そしてケトンをそれに続いて又は同時に還元することができる。

40

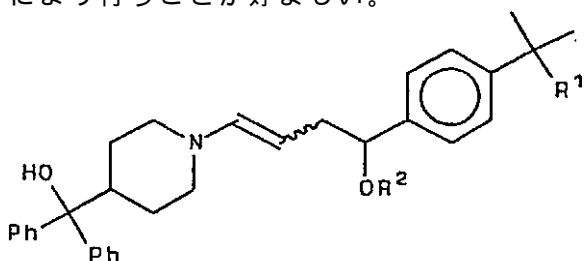
ケト - アルデヒドVIIIはアルコールIVeの酸化それ続くアセタル又は保護されたホルミル基の脱保護により調製することができるが、それは、スキームAに示すIIaに対応するカルボン酸から、エステルなどの酸誘導体へのグリニャール付加反応、それ続くホルミル同等基の脱保護により直接調製することもできる。本発明者らはアルデヒドIIaが空气中でカルボン酸に酸化し、容易に使用しうるカルボン酸誘導体となることを観察した。また、カルボン酸又はそのエステルは、対応するヨード又はプロモアリアル化合物から、パラジウム触媒の存在下にカルボニル化により合成することができる。この手順の1例はボールドウインら [Tetrahedron 42, 3943-3956 (1986)、3951頁] に示されている。このカルボン酸は、メトキシメチルヒドロキシルアミンを用いるワインレブ [Tetrahedron Le

50

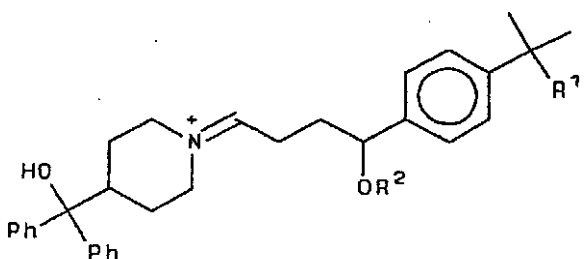
tters 22, 3815-3818 (1981) の手順により、又はメタンスルホン酸及びジヒドロフランを用いるラポポート [J. Org. Chem. 61, 6071-6074 (1996)] の手順により、誘導体とすることができる。前記の文献は参照により本明細書にインコーポレートされる。いずれの場合にも、得られるエステルはグリニャールIII a と反応しアルデヒド - 保護されたケト - アルデヒドを生成する。

系列の次の工程では、保護されたホルミルメチル基が脱保護されて一般式IV a の化合物を与える。この化合物は、 R^2 が水素のときは、ヒドロキシアルデヒドIV f よりもラクトール互変異性体IV b として優勢に存在する。ケトンを経る「左側枝」の合成では、脱保護されたケト - アルデヒドは明らかに環化していない。脱保護の適当な方法としては、式IIIの化合物と関連して上に論じたものが挙げられる。ヒドロキシアルデヒド及びラクトールIV b は両方とも還元的アミノ化に使用するのに適している。多くの条件の下では、アルデヒド/ラクトール平衡は右側に大きく偏っており、そしてラクトールが98:2の大きさで優勢である。同様に、ケトアルデヒドVIIIIは還元的にアミノ化され(アルデヒドで)、そして同時に、又は少なくとも同一反応器の中で還元される(ケトンで)。

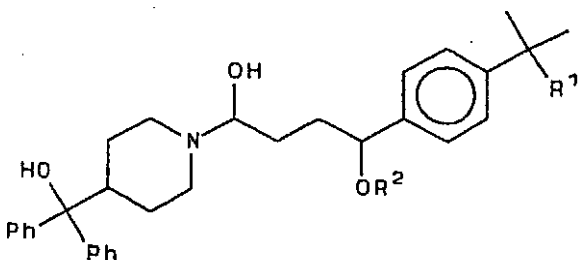
還元的アミノ化プロセスはアルデヒド又はラクトールを α , α - ジフェニル - 4 - ピペリジンメタノール(上の式V)と接触させるという第1の工程を必要とする。この反応は、式Vの化合物の過剰量をヒドロキシルを持つ溶媒(例えば、メタノール、エタノール、2 - プロパノール)中のIV f / IV b の溶液に添加し、式VIのエナミン又はエナミンVI、イミニウム塩VI a 及び α - ヒドロキシアミンVI b の混合物を含む付加生産物を生成させることにより行うことが好ましい。



VI



VIa

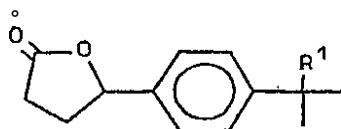


VIb

エナミンVIはシス又はトランスのコンフィギュレーションであることができ、又は両者の混合物であることもできる。

この付加生産物は還元すると式Iの化合物を生成することができる。この還元は通常の方法（例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化アセトキシホウ素ナトリウム、又はプラチナ、パラジウム、又はニッケルを触媒として用いる触媒的水素化）を用いて行うことができる。この還元は中間体である付加生産物を単離することなく行われる。

本発明の別の態様では、式IVbの化合物を酸化して対応する式IVcのラク톤を提供する



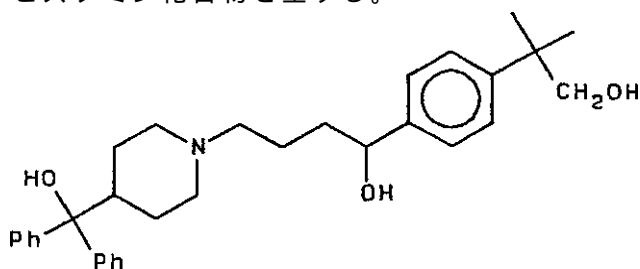
IVc

この酸化は、二クロム酸ピリジニウム、クロロクロム酸ピリジニウム、又はDMSO/トリエチルアミンなどの通常の酸化剤を用いて行うことができる。

式IVcのラク톤は、エステルをアルデヒドに変換することが知られている還元剤（例えば、水素化ジイソブチルアルミニウム）で還元し、その後 α , α -ジフェニル-4-ピペリジンメタノールの付加反応及びその生産物の上に述べたような適当な還元により式IVの化合物に変換することができる。

本発明の好ましい態様では、 R^1 は保護されたカルボキシ基である。例えば、 R^1 はエステル類（例えば、エテニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、及びベンジルオキシカルボニル又は置換ベンジルオキシカルボニル）、アミド類（例えば、アミノカルボニル、各アルキル基が独立に低級アルキルであるモノ-又はジアルキルアミノカルボニル、ベンジルアミノカルボニル、及び同種のもの）、オキサゾリン類（例えば、必要に応じてプロペニル、ブテニル、又はベンゾで環状化されている1-オキサ-3-アザシクロペンテニル-2）、ニトリル類（シアノ）、及びオルトエステル類（例えば、各アルコキシ基が独立に1～約8の炭素原子を含んでいるトリアルコキシメチル）を生成する官能基を構成することができる。これらの保護されたカルボキシ基は容易に脱保護してカルボキシ基を生成し、こうして抗ヒスタミン薬であるテルフェナジンカルボン酸（式B）を生ずる。

本発明のさらに別の好ましい態様では、式Iの R^1 が保護されたヒドロキシメチル基である。例えば、 R^1 は各アルキル基が独立に1～約6個の炭素原子、 CH_2OLi 、ベンジルオキシメチル、テトラヒドロピラニル-2-オキシメチル、及び同種のものを含むトリアルキルシリルオキシメチルを構成することができる。これらの保護されたヒドロキシメチル基は容易に脱保護されヒドロキシメチル基を生成することができ、こうして、式Dの抗ヒスタミン化合物を生ずる。



本発明は以下の実施例により例示される。

実施例

2-p-トリル-2-メチルプロピオン酸エチル

水素化ナトリウム（17.6 g、60重量%、0.43モル）をヘキサン（2×60 ml）で洗浄して鉍物油を除き、ついで窒素下に無水THF（200 ml）に懸濁した。p-トリル酢酸エチル（17.8 g、0.10モル）のTHF（40 ml）溶液を上記の懸濁

10

20

30

40

50

液に20分かけて徐々に添加し、そして得られた懸濁液を22℃で30分間攪拌した。上の懸濁液にヨードメタン(52.4g、0.37モル)を22℃で30分かけて滴下して加えた(この反応は発熱反応であり、反応フラスコはコンデンサーを具備しそして水浴で冷却すべきである)。3時間攪拌した後、反応混合物をフロリジル(12g)で反応を中止させ、そして30分間攪拌した。反応混合物をセライト層を通して濾過した。反応フラスコをTHF(50ml)で濯ぎ、そしてセライト層を洗浄するために使用した。濾液を濃縮して残留物とし、これをMTBE(200ml)と水(150ml)の間で分配した。その有機層をブライン(40ml)で洗浄し、硫酸ナトリウム(20g)上で乾燥し、濃縮して油を得た。この粗生産物を精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.10 - 1.150(t, J = 7.5 Hz, 3H)、1.62(s, 6H)、2.38(s, 3H)、4.11 - 4.20(q, J = 7.5 Hz, 2H)、7.12 - 7.30(m, 4H)。

10

この反応は大きなスケールで次のように繰り返した。

水素化ナトリウム(43g、95重量%、1.68モル)を洗浄しそして窒素下に氷水浴で冷却しながら無水THF(1200ml)中に懸濁した。p-トリル酢酸エチル(120g、0.67モル)のTHF(40ml)溶液を上懸濁液に20分かけて徐々に添加し、そして得られた懸濁液を22℃で30分間攪拌した。上の懸濁液に22℃で1.5時間かけてヨードメタン(23g、1.68モル)を滴下して加えた(この反応は発熱反応であり、反応フラスコは凝縮器を備えそして水浴で冷却すべきである)。添加後に、反応混合物を還流下に2時間加熱し、そして始めに過剰のNaHを極めてゆっくりと破壊するため、氷水浴で冷却しながら、水(1.5リットル)で反応を停止させ、次いでヘキサン(4×400ml)で抽出した。この抽出液を合わせ、水及びブラインで洗浄し、ついで硫酸ナトリウム(20g)上で乾燥し、濃縮して、油(134g、98%収率)を得た。この粗生産物は精製することなく次の工程に使用した。

20

2-(4-ブロモメチルフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチル

2-p-トリル-2-メチルプロピオン酸エチル(22g、106ミリモル)の四塩化炭素(200ml)溶液に、NBS(22.8g、128ミリモル)及び過酸化ベンゾイル(0.5g)を22℃で添加した。この反応混合物を還流下に14時間加熱した。反応混合物を22℃まで冷却し、濾過し、濾液を濃縮して油状の残留物を得た。この残留物を余分のスクシンイミドを除去するためシリカゲルの短いカラムにかけ、酢酸エチル/ヘキサン(1:9)を用いて溶出させ、油(31g)を得た。この物質をさらに精製することなく次の反応に使用した。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.19 - 1.40(t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.59(s, 6H)、4.08 - 4.18(q, J = 7.2 Hz, 2H)、4.50(s, 2H)、7.30 - 7.38(m, 4H)。

30

2-(4-ホルミルフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチル(式II、R¹=COOE_t)

ヘキサメチレンテトラミン(3.5g)をクロロホルム(50ml)に溶解し、ついでクロロホルム(30ml)中の2-(4-ブロムエチルフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチル(5.7g)を添加した。反応混合物を22℃で30分間攪拌し、ついで還流下に14時間加熱し、そして濃縮して固体の残留物を得た。この固体の残留物を精製せず水(100ml)に懸濁し、還流下に15時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(30ml)で抽出し、その有機相を濃縮して粗油を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1:9)で精製して、分析的に純粋な生産物1.57g(55%)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.12 - 1.17(t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.57(s, 6H)、4.06 - 4.13(q, J = 7.2 Hz, 2H)、7.46 - 7.49(d, J = 8.7 Hz, 2H)、7.80 - 7.83(d, J = 8.7 Hz, 2H)、9.96(s, 1H)。

40

2-(4-ホルミルフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチル(式II、R¹=COOE_t)(別法による合成)

2-フェニル-2-メチルプロピオン酸エチル(10g)をジクロロメタン50mlに溶

50

解し、5 まで冷却した。四塩化チタン (10.5 ml) 及び 1, 1 - ジクロロメチル・メチルエーテル (7.5 ml) を添加し、この混合物を室温で 60 時間攪拌した。得られた黒ずんだ溶液を 50 ml のジクロロメタンで希釈し、50 ml の水で 2 回洗浄した。この有機溶液を濃縮して油を得、これを飽和重亜硫酸ナトリウム水溶液の 30 ml で 12 時間処理した。沈澱を濾過により集め、ヘキサンで洗浄し、酢酸エチルに懸濁し、過剰の炭酸カリウムで処理した。その有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ストリッピング (溶媒留去) して 2 g の生産物を得た。

2 - { 3 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシ - プロピルフェニル } - 2 - メチルプロピオン酸エチル

グリニャール試薬は、水浴 (10 ~ 20) で冷却することにより反応温度を 50 より低く保ちながら、マグネシウム粉末 (0.62 g) に THF (60 ml) 中の 2 - (2 - ブロモエチル) 1, 3 - ジオキソラン (4.32 g、24 ミリモル) を 10 分かけて添加することにより調製した。この反応混合物をさらに 1 時間攪拌した。次いで、このグリニャール試薬を 2 - (4 - ホルミルフェニル) - 2 - メチルプロピオン酸エチル (4.4 g、20 ミリモル) の THF (20 ml) 溶液に、- 78 でシリンジにより 5 分間かけて添加した。次に、反応混合物を 22 まで 25 分かけて温め、その温度で 10 分間攪拌した。この反応混合物を水 (60 ml) 中に注ぎ、ついで酢酸エチル (2 × 100 ml) で抽出した。抽出液を合わせ、水 (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発させた。この粗生成物は精製することなく次の工程に使用することができる。これをクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン 4 : 6) により精製して、2 - { 3 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシプロピルフェニル } - 2 - メチルプロピオン酸エチル (4.8 g、75 % 収率) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.15 - 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H)、1.55 (s, 6H)、1.65 - 1.90 (m, 4H)、2.92 (ブロード s, 1H)、3.75 - 3.88 (m, 2H)、3.90 - 3.97 (m, 2H)、4.06 - 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、4.65 - 4.69 (m, 1H)、4.86 - 4.89 (m, 1H)、7.29 (s, 4H)。

この反応は大きなスケールで次のように繰り返した。

グリニャール試薬は、水浴 (10 ~ 20) で冷却することにより反応温度を 50 より低く保ちながら、THF (600 ml) 中のマグネシウム粉末 (9.5 g、395 ミリモル) に THF (100 ml) 中の 2 - (2 - ブロモエチル) - 1, 3 - ジオキソラン (6.8 g、377 ミリモル) を 45 分かけて添加することにより調製した。この反応混合物を添加後 1 時間攪拌した。次いで、このグリニャール試薬を氷水浴で 10 ~ 15 まで冷却した後、2 - (4 - ホルミルフェニル) - 2 - メチルプロピオン酸エチル (60 g、272 ミリモル) の THF (20 ml) 溶液に、シリンジにより 20 分間かけて添加した。この反応は発熱反応であり、フラスコを氷水浴で冷却したときでさえ、内部の温度は 25 に上昇した。添加の後、反応混合物を 22 で 10 分間攪拌した。反応混合物を水 (15 ml、注意して) で反応停止させ、次いで、飽和塩化アンモニウム溶液 (200 ml) を添加し、そして酢酸エチル (300 ml、60 ml) で抽出した。抽出液を合わせ、水 (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させた。粗生産物 (92 g、10.5 重量%) は精製することなく次の工程に使用した。

2 - { 3 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシ - プロピルフェニル } - 2 - メチルプロピオン酸エチルの加水分解

2 - { 3 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシプロピルフェニル } - 2 - メチルプロピオン酸エチル (0.34 g) の THF (5 ml) 溶液に、22 で 5 % HCl (5 ml) を添加した。この反応混合物を還流下に 1 時間加熱した。反応混合物を 22 まで冷却し、酢酸エチル (2 × 20 ml) で抽出し、そして濃縮した。残った油の残留物は酢酸エチル / ヘキサン (3 : 7) を用いてシリカゲルのカラムを通過させ、シス及びトランスラクトールの混合物 (1 : 1) (0.2 g、68 %) を得た。これは ¹H NMR の測定により 5 % 未満のアルデヒドを含んでいた。

2 - { 3 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシ - プロピルフェニル }
- 2 - メチルプロピオン酸エチルの加水分解の別法

アセトン 900 ml 中の 2 - { 3 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシ - プロピルフェニル } - 2 - メチルプロピオン酸エチル (90 g) 溶液に、22 でアンバーリスト 15 $\Delta^R \nabla$ の H⁺ 型 150 g 及び水 180 ml を添加した。この反応混合物を脱ガスし、アルゴン雰囲気下に 50 で 13 時間加熱した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残留物を酢酸エチル (80 ml) で抽出し、水 (2 × 150 ml) で洗浄し、濃縮して 79 g の油を得た。この油のプロトン NMR 分析により、生産物 77 %、原料 14 %、及び部分的に加水分解された副産物 8 % であることが明らかにされた。この残留物を、アンバーリスト 15 $\Delta^R \nabla$ 100 g 及び水 150 ml を添加した 600 ml のアセトンに再溶解した。この混合物を 40 ~ 45 60 時間に加熱し、そして上記のように処理して、次の工程に使用するのに十分純粋な生産物 77 g を得た。所望ならば、酢酸エチル / ヘキサン (3 : 7) を用いてシリカゲルのカラムを通過させ、シス及びトランスラクトールの混合物 (1 : 1) を 85 % の収率で得てもよい。このラクトールは互変異性体であるアルデヒドを 5 % 未満しか含んでいないことが ¹H NMR により求められた。

10

4 - { 1 - ヒドロキシ - 4 - { 4 - (ヒドロキシジフェニルメチル) - 1 - ピペリジニル } ブチル } - α , α - ジメチルベンゼン酢酸エチル

上記のシス / トランスラクトール混合物 (4 . 8 g) のメタノール (100 ml) 溶液に、 α , α - ジフェニル - 4 - ピペリジンメタノール (4 . 1 g) を添加した。この反応混合物を 75 で 1 時間加熱した。次いで、反応溶液を氷水浴で 4 まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (0 . 75 g) を 5 分間かけて添加した。この反応混合物を 22 で 30 分間攪拌した。この反応を水 (10 ml) の添加により停止させ、濃縮して溶媒を除去した。残留物を水 (50 ml) に溶解し、そして酢酸エチル (60 ml) で抽出し、有機相を濃縮し、粗生成物をシリカゲルの短いカラムを通して (酢酸エチル / ヘキサン 3 : 7) 目的の生産物 (4 . 5 g) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1 . 12 - 1 . 17 (t , J = 7 . 1 Hz)、1 . 53 (s , 6 H)、1 . 40 - 1 . 80 (m , 6 H)、1 . 88 - 2 . 10 (m , 4 H)、2 . 3 - 2 . 50 (m , 4 H)、2 . 93 - 2 . 96 (d , J = 10 Hz , 1 H)、3 . 11 - 3 . 15 (d , J = 11 Hz)、4 . 04 - 4 . 11 (q , J = 7 . 3 Hz , 2 H)、4 . 56 - 4 . 59 (dd , J₁ = 2 . 7 Hz , J₂ = 8 . 4 Hz , 1 H)、7 . 15 - 7 . 18 (m , 2 H)、7 . 25 - 7 . 30 (m , 8 H)、7 . 45 - 7 . 50 (m , 4 H)。

20

30

前記反応は大きなスケールで次のように繰り返した。

シス / トランス混合物 (粗 77 g、0 . 200 モル) のメタノール (650 ml) 溶液に、 α , α - ジフェニル - 4 - ピペリジンメタノール (55 g、0 . 206 モル) を添加した。この反応混合物を 50 で 1 時間加熱した (澄明な溶液が得られた)。次いで、反応溶液を氷水浴で 10 ~ 15 まで冷却し、そして水素化ホウ素ナトリウム (15 g) を 15 分間かけて添加した。この反応は発熱反応であり、内部温度は 40 に上昇した。水素化ホウ素ナトリウムの添加後、反応混合物を 30 分間攪拌した。反応を水 (10 ml) の添加により停止させ、そして濃縮して溶媒を除去し、固体の残留物を得た。それを水 (500 ml) に懸濁し、酢酸エチル (400 ml、200 ml) で抽出した。合わせた有機相を水 (100 ml)、ブライン (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で 1 時間乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して約 50 ml の酢酸エチルを含む濃い油を得た。それに、攪拌しながらヘキサン (400 ml) を添加し、白色の沈澱を濾過により集めた。この固体はヘキサン (60 ml) で洗浄し、乾燥して、105 g の粗生産物 (HPLC で 91 % 純粋、アルデヒドからの全体収率 66 . 4 %) を得た。この粗生産物を次の工程に使用し、又はシリカゲル (酢酸エチル) の短いカラムを通過させることにより精製して目的の生産物 (85 %) を得た。

40

4 - { 1 - ヒドロキシ - 4 - { 4 - (ヒドロキシジフェニルメチル) - 1 - ピペリジニル } ブチル } - α , α - ジメチルベンゼン酢酸

4 - { 1 - ヒドロキシ - 4 - { 4 - (ヒドロキシジフェニルメチル) - 1 - ピペリジニル

50

〕ブチル〕- α , α -ジメチルベンゼン酢酸エチル(0.5 g)をメタノール(10 ml)に溶解し、水酸化ナトリウム溶液(0.35 g、水3 ml)を添加した。この反応混合物を還流下に5時間加熱し、22℃まで冷却し、その後、酢酸を添加してpHを4~5とした。メタノール(5 ml)をこの溶液に加え、そして1時間攪拌した。沈澱を濾過により集めて、0.42 gの4-[4-(4-(ヒドロキシジフェニルメチル)-1-ピペリジニル)-1-ヒドロキシブチル]- α , α -ジメチルベンゼン酢酸を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.45-1.49(m, 2H)、1.67(s, 6H)、1.67-1.78(m, 6H)、2.12-2.20(m, 2H)、2.45-2.50(m, 2H)、2.68-2.78(m, 3H)、3.10(ブロードs, 2H)、4.71(m, 1H)、5.50(ブロードs, 1H)、7.35-7.40(m, 2H)、7.45-7.55(m, 8H)、7.76-7.78(m, 4H)。MH⁺ 502.3

10

前記の反応は大きなスケールで次のように繰り返した。

4-[1-ヒドロキシ-4-[4-(4-(ヒドロキシジフェニルメチル)-1-ピペリジニル)ブチル]- α , α -ジメチルベンゼン酢酸エチル(粗、104 g、196ミリモル)をメタノール(1リットル)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(40 g、水400 ml)を添加した。この反応混合物を還流下に3時間加熱し、そして22℃まで冷却した後、酢酸(65 ml)を添加してpHを4~5に下げた。白色の沈澱が現れた。この懸濁液を0~5℃まで冷却し、濾過し、そして水(60 ml)で洗浄して湿ケーキ(160 g、HPLCの面積により97.43%)を得た。この湿ケーキを2リットルフラスコに移し、メタノール(1.5リットル)を添加し、還流下に20分間加熱し、室温まで一晩冷却し、そして濾過して固体(133 g)を湿ケーキとして集めた。それを乾燥して生産物(80 g、89%収率、cp 99.51%)を得た。

20

フェクソフェナジン塩酸塩

メタノール(200 ml)中の4-[1-ヒドロキシ-4-[4-(4-(ヒドロキシジフェニルメチル)-1-ピペリジニル)ブチル]- α , α -ジメチルベンゼン酢酸エチル(80 g、0.160モル)の懸濁液に0~5℃で塩化水素の溶液(1.57 M、120 ml)を添加した(塩形成は発熱的ではなく、澄明な溶液が得られた)。反応混合物を濃縮して大部分の溶媒(約250 ml)を除去して濃い油を得た。それに、水(300 ml)を加えて懸濁液とし、これを15分間攪拌し、55~60℃まで15分間加熱し(懸濁液はそのままの状態であった)、そして一晩室温に冷却し、次いで、0~5℃で2時間冷却し、濾過し、そして湿ケーキを酢酸エチル(40 ml)で洗浄した。この湿ケーキを真空下(1 mmHg)に45~50℃で50時間乾燥した後、塩酸塩(78 g、90%)が得られた。cp. 99.4%、LOD, 0.79(50~150℃)。

30

2-[4-[3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)]-1-オキソプロピル]フェニル-2-メチルプロピオン酸エチル

ジクロロメタン(50 ml)中の2-[4-[3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)]-1-ヒドロキシ-プロピルフェニル]-2-メチルプロピオン酸エチル(4 g、12.5ミリモル)にPDC(6.9 g)を室温で添加した。この反応混合物を15時間攪拌し、セライトを通して濾過し、濾液を濃縮して残留物を得た。これを、酢酸エチル/ヘキササン(4:6)を溶出液として用い、シリカゲルの短いカラムを通過させて、標記の生産物3.4 gを得た(10.5ミリモル)。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.16-1.20(t, J=7.1 Hz, 3H)、1.59(s, 6H)、2.10-2.17(m, 2H)、3.08-3.13(t, J=6.3 Hz, 1H)、3.86-3.98(m, 4H)、4.09-4.16(q, J=7.1 Hz, 2H)、5.03(t, J=4.5 Hz, 1H)、7.41-7.44(d, J=8.7 Hz)、7.94-7.97(d, J=8.7 Hz, 2H)。¹³C δ 13.93、26.27、27.88、32.38、46.68、60.92、64.90、103.35、125.85、128.10、135.20、149.94、175.95、198.74。

40

2-[4-(3-ホルミル-1-オキソプロピル)]フェニル-2-メチルプロピオン酸

50

エチル

2 - [3 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - オキソプロピルフェニル] - 2 - メチルプロピオン酸エチル (0 . 3 1 g 、 1 ミリモル) をアセトン (8 m l) に溶解し、次いで 5 % 塩酸 (8 m l) を添加した。この反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、濃縮してアセトンを除去し、残留物を酢酸エチル (1 0 m l) で抽出し、水、ブラインで洗浄し、濃縮して標記化合物 (0 . 2 7 g 、 1 ミリモル) を得た。¹H NMR (C D C l ₃) δ 1 . 1 6 - 1 . 2 1 (t , J = 7 . 1 H z , 3 H) 、 1 . 5 9 (s , 6 H) 、 2 . 9 1 - 2 . 9 5 (t , J = 6 . 3 H z , 2 H) 、 3 . 2 9 - 3 . 3 3 (t , J = 6 . 3 H z , 2 H) 、 4 . 0 9 - 4 . 1 7 (q , J = 7 . 1 H z , 2 H) 、 7 . 4 3 - 7 . 4 6 (d , J = 8 . 7 H z) 、 7 . 9 4 - 7 . 9 7 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) 。¹³C δ 1 3 . 8 6 、 2 6 . 1 9 、 3 0 . 8 2 、 3 7 . 4 2 、 4 6 . 6 4 、 6 0 . 8 8 、 1 2 5 . 8 9 、 1 2 8 . 0 6 、 1 3 4 . 6 6 、 1 5 0 . 2 6 、 1 7 5 . 8 2 、 1 9 7 . 1 7 、 2 0 0 . 4 9 。

10

2 - (4 - カルボキシルフェニル) - 2 - メチルプロピオン酸エチル

酢酸エチル (5 m l) 中の 2 - (4 - ホルミルフェニル) - 2 - メチルプロピオン酸エチル (1 g) の溶液を空气中で 2 4 時間攪拌した。次いで、溶媒を除去して標記化合物の無色の粗固体 (1 g) を得た。¹H NMR (C D C l ₃) δ 1 . 1 6 - 1 . 2 1 (t , J = 7 . 1 H z , 3 H) 、 1 . 6 1 (s , 6 H) 、 4 . 1 0 - 4 . 1 7 (q , J = 7 . 1 H z , 2 H) 、 7 . 4 4 - 7 . 4 7 (d , J = 8 . 7 H z) 、 8 . 0 7 - 8 . 0 9 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) 、 1 2 . 0 (ブロード s , 1 H) 。¹³C δ 1 3 . 8 9 、 2 6 . 2 5 、 4 6 . 7 7 、 6 1 . 0 2 、 1 2 5 . 8 2 、 1 3 0 . 2 1 、 1 5 0 . 8 0 、 1 7 1 . 8 0 、 1 7 6 . 0 3 、 1 9 1 . 9 5 。

20

2 - [4 - (3 - ホルミル - 1 - オキソプロピル)] フェニル - 2 - メチルプロピオン酸エチルから 4 - [1 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (ヒドロキシジフェニルメチル) - 1 - ピペリジニル] ブチル] α , α - ジメチルベンゼン酢酸エチルの合成の別法

還元的アミノ化の原料としてラクトール (IVb) を 2 - [4 - [3 - ホルミル - 1 - オキソプロピル] フェニル] - 2 - メチルプロピオン酸エチルで置換したことを除き、上記と同一の手順を用いて、標記化合物を調製することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 クン ケビン ファング

アメリカ合衆国、エムエイ 02181、ウエルズレー、アトウッド ストリート 35番地

(72)発明者 スコット ハロルド ウイルキンソン

アメリカ合衆国、エムエイ 10545、シュリューズベリ、カモンズ ドライブ 53番地、45 アpartment

審査官 齋藤 恵

(56)参考文献 特表平8 - 500348 (JP, A)

KAWAI, S.H. et al., A Facile Synthesis of an Oxidation Product of Terfenadine, J. Org. Chem., 1994年, Vol.59, No.9, p.2620-2622

Qun K. Fang ET AL., An efficient and facile synthesis of racemic and optically active fexofenadine, Tetrahedron Letters, 1998年, Pages 2701-2704

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D211/00 - 22

C07C 69/00 - 716

C07D307/00 - 20

C07D317/00 - 26

CA/REGISTRY(STN)