

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5015403号
(P5015403)

(45) 発行日 平成24年8月29日 (2012. 8. 29)

(24) 登録日 平成24年6月15日 (2012. 6. 15)

(51) Int. Cl. F I
CO 7 D 317/72 (2006. 01) CO 7 D 317/72
CO 7 D 317/28 (2006. 01) CO 7 D 317/28
CO 7 B 57/00 (2006. 01) CO 7 B 57/00 3 5 0

請求項の数 10 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2002-515881 (P2002-515881)	(73) 特許権者	506102293
(86) (22) 出願日	平成13年7月18日 (2001. 7. 18)		ドムペ・ファ・ル・マ・ソチエタ・ベル・
(65) 公表番号	特表2004-505074 (P2004-505074A)		アツィオーニ
(43) 公表日	平成16年2月19日 (2004. 2. 19)		イタリア国イー-67100 ラクイラ,
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/008305		ヴィア・カンポ・ディ・ピレ
(87) 国際公開番号	W02002/010150	(74) 代理人	100140109
(87) 国際公開日	平成14年2月7日 (2002. 2. 7)		弁理士 小野 新次郎
審査請求日	平成20年7月14日 (2008. 7. 14)	(74) 代理人	100075270
(31) 優先権主張番号	M12000A 001735		弁理士 小林 泰
(32) 優先日	平成12年7月28日 (2000. 7. 28)	(74) 代理人	100080137
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行

最終頁に続く

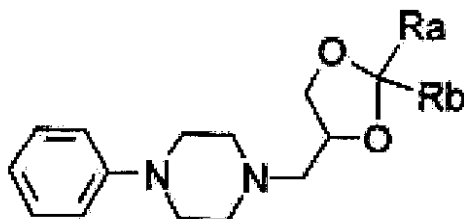
(54) 【発明の名称】 (一) 3- (4-フェニル-1-ピペラジニル) -1, 2-プロパンジオール及びその中間体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1) :

【化 1】



(1)

の化合物又はその塩

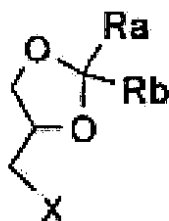
(式中、R_a 及び R_b はそれぞれ同一でも異なってもよく、水素、C₁~C₆アルキル、フェニルであるか、

又は R_a 及び R_b はそれらが結合している C 原子とともに、4~7 員炭素環式環を形成する)

の製造方法であって、

フェニルピペラジンを、式（２）：

【化２】



10

(2)

の（±）１，２－グリセリル－ジオキソラン、

（式中、XはCl、Br、I及び好適なスルホン酸エステル（R-SO₃-）から成る群から選択され、RはC₁～C₃アルキル、トリフルオロメチル、フェニル、p-トリル及びp-メトキシフェニルから成る群から選択される）と反応させることによる、製造方法。

【請求項２】

Rがメチルである請求項１に記載の方法。

【請求項３】

Ra及びRbがメチル又はエチルである請求項１又は２に記載の方法。

【請求項４】

（±）１，２－シクロペンチリデン－３－（４－フェニル－ピペラジン－１－イル）－プロパン－１，２－ジオール；

（±）１，２－シクロヘキシリデン－３－（４－フェニル－ピペラジン－１－イル）－プロパン－１，２－ジオール；

（±）１，２－（２－プロピリデン）－３－（４－フェニル－ピペラジン－１－イル）－プロパン－１，２－ジオール；

（±）１，２－（３－ペンチリデン）－３－（４－フェニル－ピペラジン－１－イル）－プロパン－１，２－ジオール

から選択される式（１）化合物を製造するための請求項１～３のいずれかに記載の方法。

【請求項５】

塩基の存在下、トルエン又はキシレンを溶媒として用いて反応が行われる請求項１～４のいずれかに記載の方法。

【請求項６】

L-酒石酸と塩形成させることによる式（１）化合物の光学異性体の光学分割をさらに含む、請求項１～５のいずれかに記載の方法。

【請求項７】

式（１）化合物の（S）エナンチオマーを製造するための請求項６に記載の方法。

【請求項８】

S（-）－１，２－シクロヘキシリデン－３－（４－フェニル－ピペラジン－１－イル）－プロパン－１，２－ジオール L-酒石酸塩；

S（-）－１，２－シクロペンチリデン－３－（４－フェニル－ピペラジン－１－イル）－プロパン－１，２－ジオール L-酒石酸塩

から選択される式（１）化合物の（S）エナンチオマーを製造するための請求項７に記載の方法。

【請求項９】

請求項１に記載の式（１）化合物の酒石酸塩を光学分割して対応するS（-）－エナン

50

チオマーを回収し、次にモル過剰の酸希釈水溶液で触媒される熱加水分解に付す、(一) 3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-1,2-プロパンジオールの製造方法。

【請求項10】

酸が塩酸、酢酸、マロン酸又はクエン酸である請求項9に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、(±) 3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-1,2-プロパンジオール環状アセタール、それらの光学分割方法、並びに(一) 3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-1,2-プロパンジオール (レボドロプロピジン (levodropropizine)) 及びその塩を製造するための中間体としての使用に関する。

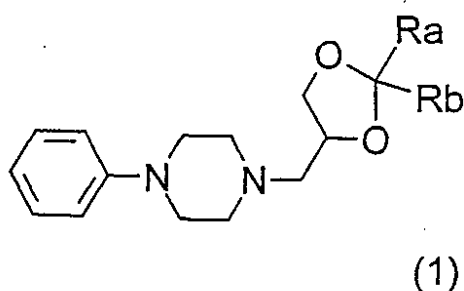
10

【0002】

より正確には、本発明は、式(1)：

【0003】

【化3】



20

【0004】

の(±) 2,2-置換-1,3-ジオキサラン、
式中、Ra及びRbはそれぞれ同一でも異なってもよく、水素、C₁~C₆アルキル、フェニルであるか、
又はRa及びRbはそれらが結合しているC原子とともに、置換されていてもよい4~7員炭素環式環を形成する、
に関するものである。

30

【0005】

本発明の式(1)の化合物において有用なのは、Ra及びRbが6以下のC原子を有するアルキル基のものである。Ra及びRbは好ましくは同一であり、より好ましくはRa及びRbはメチル若しくはエチルであるか、又はそれらが結合するC原子とともに5~6の炭素原子を有する環を形成する。

【0006】

本発明はまた、式(1)の2,2-置換-1,3-ジオキサランと、医薬的に許容可能なL-リンゴ酸、D-及びL-酒石酸、D-及びL-マンデル酸、L-及びD-ショウノウスルホン酸のようなキラル酸との、鏡像異性的に純粋な一塩基塩に関する。

【0007】

本発明の特に好ましい化合物の例は：

(±) 1,2-シクロペンチリデン-3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-プロパン-1,2-ジオール；

(±) 1,2-シクロヘキシリデン-3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-プロパン-1,2-ジオール；

(±) 1,2-(2-プロピリデン)-3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-プロパン-1,2-ジオール；

(±) 1,2-(3-ペンチリデン)-3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-プロパン-1,2-ジオール；

S(一)-1,2-シクロヘキシリデン-3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)

50

ープロパン-1,2-ジオール L-酒石酸塩；

S(-)-1,2-シクロペンチリデン-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)

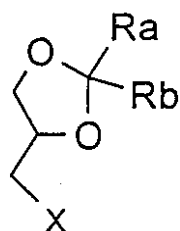
ープロパン-1,2-ジオール L-酒石酸塩、である。

【0008】

本発明の式(1)の化合物は、フェニルピペラジンを、式(2)：

【0009】

【化4】



(2)

10

【0010】

の(±)1,2-グリセリルジオキソラン、

式中、XはCl、Br、I及び好適なスルホン酸エステル(R-SO₃-)から成る群から選択され、RはC₁~C₃アルキル(好ましくはメチル)、トリフルオロメチル、フェニル、p-トリル及びp-メトキシフェニルから成る群から選択される、

と反応させることにより製造される。

20

【0011】

式(2)のジオキソランは公知化合物であり、及び／又は公知の方法にしたがい製造することができる。

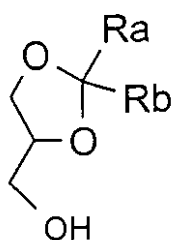
式(2)のスルホン酸エステル(X=R-SO₃-)は、式(3)：

R-SO₃H (3)

のアルキル及び／又はアリールスルホン酸の無水物又は塩化物で、式(4)：

【0012】

【化5】



(4)

30

【0013】

の(±)2,2-置換-1,3-ジオキソラン-4-メタノール、

式中、Ra及びRbは先に定義した意味を有する、

をエステル化することにより製造される。

40

【0014】

式(4)の化合物は公知化合物である。実際、式(4)のラセミ体は酵素を利用する分割方法の基質として用いられる(米国特許第5,190,867号(02.03.1993))。グリセロールを出発物質とするd,l-イソプロピリデングリセロールの製造(Merck 12.5232; Beil. 19.65)はOrg. Synth. Coll. Vol IIIに記載されている。

【0015】

式(2)の4-ハロメチルジオキソラン(式中、XはCl、Br、Iである)は、対応する式(2)のスルホン酸塩(X=R-SO₃-、式中Rは先に定義したとおりである)を出発物質として、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、C₁~C₄アルコール及びそれらの混合物から成る

50

群から選択される不活性溶媒中で、アルカリ金属又はアルカリ土類金属のハロゲン化物と反応させることにより製造することができる。該化合物を合成するための好ましい方法は、EP 0930311 (21.07.1999)に開示されているような、対応する3-ハロ-1,2-プロパンジオールのジオキソラン化を含む。特に好ましいのは3-クロロプロパン-1,2-ジオールであり；好ましいアセタール化剤はホルムアルデヒド、アセトアルデヒド及びベンズアルデヒド、アセトン、ジエチルケトン、ベンゾフェノン、シクロヘキサノン、それらのアセタール及び／又はエノールエーテル、例えば2,2-ジメトキシプロパン、2,2-ジメトキシエタン、2-メトキシプロパンである。

【0016】

あるいは、式(2) ($X = Cl$ 又は Br) のジオキソランは、(+)-2-クロロメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカンの製造のためにFR 1522153に記載された方法にしたがいエピクロロヒドリン又はエピブromoヒドリンをシクロアルカノンとアセタール化することにより、又はBlicke FF et al., J. A. C. S, 74, 1735 (1972)及び同, 76, 1226 (1954)により、得ることもできる。

10

【0017】

フェニルピペラジンの、式(2)の1,2-グリセリルジオキソランを用いたアルキル化反応は、2級アミンから3級アミンへの変換に従来用いられる反応条件で、式(2)のアルキル化剤各モルに対して少なくとも1モル又はわずかにモル過剰のフェニルピペラジンを用いて、少なくとも1モルの対塩基(counterbase)の存在下で行われる。対塩基は式(2)のアルキル化剤に対して少なくとも等モル量で用いられ、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属(Na、K、Mg、Ca)の炭酸塩若しくは重炭酸塩又はCa若しくはMgの酸化物のような超微粒子無機塩基、又はトリエチルアミン、ジメチル若しくはジエチルアニリンのような3級アミン、ピリジン、ピコリン及びコリジンのような芳香族アミン、並びに、所望により、フェニルピペラジン自体から成る群から選択される。フェニルピペラジンは次の生産サイクルで再利用されてもよい。

20

【0018】

アルキル化反応は、加熱して、場合によりトルエン又はキシレンのような不活性溶媒の存在下で行うことができる。溶媒の還流下で操作する場合は反応時間を有利に短縮させるであろう。

【0019】

アルキル化反応の完了後、いかなる不溶物も濾過又は遠心して除去し、次に有機相を水で繰り返し洗浄して不純物及び副生成物を容易に除去する。そして、溶媒を蒸留除去し、実質的に純粋な本発明の式(1)の1,3-ジオキソランから成る残渣を高収率で得る。この残渣は、直接晶析することにより又はモル当量のカルボン酸との塩形成後に回収される。

30

【0020】

化合物(1)及びその塩は意外にも通常の溶媒から晶析させやすく、したがって本発明の方法は、潜在的な不純物としてのグリシドール及び／又はエピハロヒドリンの痕跡の存在による混入の危険性を最小限にする。

好適な溶媒中で等分子量の所望の酸と塩形成させ、得られる塩を晶析させるような従来の方法を用いることにより、式(1)の化合物の一塩基塩が得られる。

40

【0021】

化合物(1)とキラル酸、特にL-酒石酸との塩形成が、化合物(1)のS-エナンチオマーを高収率で回収するための有効な光学分割方法であることが判明している。

【0022】

該(S)-(-)エナンチオマー及びその塩は、鎮咳剤として、又は塩酸のような鉱酸、又は酢酸、マロン酸若しくはクエン酸のようなカルボン酸のモル過剰の希釈水溶液により触媒される、式(1)の(-)-1,3-ジオキソランの水溶液の加熱加水分解により、(-)-3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-1,2-プロパンジオール(レボドロプロピジン)を合成するための中間体として、有用である。

50

【0023】

以下の実施例により本発明を更に説明する。

実施例 1

11.98 g の (±) 2,3-O-(3-ペンチリデン)-グリセロルトシレート (tosylate) の n-ブタノール (70 mL) 溶液に、激しく攪拌しながら、4.5 g の超微粒子炭酸ナトリウムを加え、次に 6 mL のフェニルピペラジンを加える。混合物を攪拌しながら還流し、この温度で 20 時間反応させる。次にブタノールを減圧下で蒸発させて除去し、残渣を水にとり、酢酸エチルで繰り返し抽出する。併せた有機相を乾燥して濾過する。次に溶媒を真空蒸発させ、得られた残渣を水性メタノールから晶析させて、8.95 g の (±) 1,2-(3-ペンチリデン)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-プロパン-1,2-ジオールを得る。これは 4-フェニルピペラジン, 1-(2,2-ジエチル-1,3-ジオキソラン-4-イル-メチル) ともいう。

10

実施例 2

実施例 1 に記載の方法にしたがい、(±) 2,3-O-(2-プロピリデン)-グリセロルトシレートを用いて、(±) 1,2-(2-プロピリデン)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-プロパン-1,2-ジオールを得る。これは 4-フェニルピペラジン, 1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル-メチル) ともいう。

実施例 3

3.28 g の (±) 1,4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-2-メチルクロリドのトルエン (16 mL) 溶液に、不活性ガス雰囲気下で 5.45 mL のフェニルピペラジンを加える。次に混合物を還流し、反応を完了させる (約 8 時間)。反応混合物を約 50 °C に冷却し、10 mL の水を加えて激しく攪拌しながら少なくとも 10 分間維持する。相を分離させ、有機相を水で繰り返し洗浄する。溶媒を蒸発させて除去し、濃厚な油分を得、この油分を温イソプロパノール (15 mL) に溶解させる。得られる溶液を徐々に冷却し、(±) 1,2-シクロヘキシリデン-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル) プロパン-1,2-ジオールを結晶性固体として分離させる。m.p. 58~61 °C。

20

【0024】

¹H NMR δ 7.26 (t, 2H, J=7.4 Hz); δ 6.95 (d, 2H, J=8.9 Hz); δ 6.85 (t, 1H, J=7.28 Hz); δ 4.3 (m, 1H, J=6.1 Hz); δ 4.1 (dd, 1H, J₁=8.0 Hz, J₂=6.1 Hz); δ 3.65 (dd, 1H, J₁=8.0, J₂=7.1 Hz); δ 3.2 (t, 4H, J=5.05 Hz); δ 2.9 ÷ 2.55 (m, 6H); δ 1.7 ÷ 1.3 (m, 10H)。

30

実施例 4

実施例 1 及び 3 に記載の方法にしたがい、

(±) 1,4-ジオキサスピロ [4.4] ノナン-2-メタノール、メシレート;

(±) 1,4-ジオキサスピロ [4.4] ノナン-2-メチルクロリド;

(±) 1,4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-2-メタノール、トリフルオロメタンスルホン酸塩;

(±) 1,4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-2-メタノール、メシレート;

(±) 1,3-ジオキソラン-4-クロロメチル-2,2-ジメチル;

40

(±) 1,3-ジオキソラン-4-ブromoメチル-2,2-ジメチル、

から成る群から選択される 1,3-ジオキソランを、フェニルピペラジンと反応させることにより、以下の化合物:

(±) 1,2-シクロペンチリデン-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-プロパン-1,2-ジオール;

(±) 1,2-シクロヘキシリデン-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル) プロパン-1,2-ジオール;

(±) 1,2-(2-プロピリデン)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-プロパン-1,2-ジオール、
を得た。

50

実施例 5

3 g の L-酒石酸を、攪拌しながら (±) 1,2-シクロヘキシリデン-3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル) プロパン-1,2-ジオール (6.32 g) の無水エタノール (70 mL) 溶液に加える。混合物が完全に溶解するまで攪拌し、次に 5~8℃ に冷却する。4.05 g の結晶性固体を得、無水エタノールから再結晶させて 3.82 g の S(-)-1,2-シクロヘキシリデン-3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル) プロパン-1,2-ジオール L-酒石酸塩を得る。m.p. 131~132℃、 $[\alpha]_D = -9.6^\circ$ (c=1%; MeOH) ;

$^1\text{H NMR}$ δ 7.5 (dd, 2H, $J_1=8.7$, $J_2=7.3$) ; δ 7.2 (m, 3H) ; δ 4.8 (m, 1H) ; δ 4.4 (s, 2H) ; δ 4.35 (dd, 1H, $J_1=8.9$ Hz, $J_2=6.7$ Hz) ; δ 3.86 (dd, 1H, $J_1=8.9$ Hz, $J_2=5.8$ Hz) ; δ 3.6-3.4 (m, 10H) ; δ 1.8-1.48 (m, 10H) 。

10

実施例 6

2.4 g の S(-)-1,2-シクロヘキシリデン-3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル) プロパン-1,2-ジオール L-酒石酸塩の水溶液を、2N NaOH を添加することによりアルカリ化し (pH=8)、次に酢酸エチルで徹底的に抽出する。併せた有機相を 10% 塩基性リン酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固し、次にイソプロパノールから晶析させて、1.5 g の S(-)-1,2-シクロヘキシリデン-3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル) プロパン-1,2-ジオールを得る。m.p. 63~64℃、 $[\alpha]_D = -7.8^\circ$ (1% MeOH) 。

20

【0025】

$^1\text{H NMR}$ δ 7.26 (t, 2H, $J=7.4$ Hz) ; δ 6.95 (d, 2H, $J=8.9$ Hz) ; δ 6.85 (t, 1H, $J=7.28$ Hz) ; δ 4.3 (m, 1H, $J=6.1$ Hz) ; δ 4.1 (dd, 1H, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=6.1$ Hz) ; δ 3.65 (dd, 1H, $J_1=8.0$, $J_2=7.1$ Hz) ; δ 3.2 (t, 4H, $J=5.05$ Hz) ; δ 2.9÷2.55 (m, 6H) ; δ 1.7÷1.3 (m, 10H) 。

実施例 7

実施例 1~4 の方法にしたがって製造した 1,3-ジオキソランを L-酒石酸と塩形成させ、得られた塩を分別再結晶させることにより、以下の化合物：

S(-)-1,2-シクロペンチリデン-3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル) -プロパン-1,2-ジオール, L-酒石酸塩；

30

S(-)-1,2-(2-プロピリデン)-3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル) -プロパン-1,2-ジオール, L-酒石酸塩；

S(-)-1,2-(3-ペンチリデン)-3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル) -プロパン-1,2-ジオール, L-酒石酸塩、

を製造した。次にこれら化合物を実施例 6 の方法にしたがって中和し、対応する遊離塩基を得た。

実施例 8

70 mL の酢酸水溶液 (10% w/v) 中の 2.8 g の S(-)-1,2-シクロペンチリデン-3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル) -プロパン-1,2-ジオール懸濁液を 2 時間還流し、次にその中で蒸気を泡立たせてシクロペンタノン蒸留し分離する。水相を 10% NaOH 溶液の添加により pH 7.5 に中和し、次に 5~10℃ に冷却して、1.97 g の (-)-3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル) -プロパンジオールを得る。m.p. 102~103℃、 $[\alpha]_D = -23.5^\circ$ (2.8% CH_2Cl_2) 。

40

実施例 9

あるいは、実施例 6 及び 7 に記載の 1,3-ジオキソラン誘導体：S(-)-1,2-(2-プロピリデン)-3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル) -プロパン-1,2-ジオール；S(-)-1,2-シクロペンチリデン-3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル) -プロパン-1,2-ジオール；S(-)-1,2-シクロヘキシリデン-3-(

50

4-フェニル-ピペラジン-1-イル)プロパン-1,2-ジオール、のうちの1つ0.35モル当量を、45 mLの水中の36%塩酸溶液(36 mL)に攪拌しながら分割して加え、懸濁液を80℃まで加熱して透明な溶液を得、更に30分間この温度で維持する。次に20~25℃に冷却して、水相を繰り返しジクロロメタンで抽出し(3×15 mL)、n-ブタノール(0.5 L)を加える。2相性混合物を還流し、水とn-ブタノールとの共沸物を蒸留し、約300 mLの留出物を回収する。次に冷却して(-)3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-プロパンジオール 塩酸塩(85 g)の晶析を促進させる。

【0026】

125 mLの水中の塩酸塩溶液に活性炭(2.2 g)を加えて50℃で15分間加熱することにより脱色し、濾過し、水酸化アンモニウム水溶液(30% w/w)を添加することにより中和する。50℃まで短時間加熱した後、(-)3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-プロパンジオール結晶の添加により晶析を開始させる。懸濁液を放置して自然に冷却し、次に+2~+4℃で2時間維持する。最後に濾過して70~72 gの(-)3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-1,2-プロパンジオールを得る。

フロントページの続き

- (72)発明者 アレグレッティ, マルチェロ
イタリア国イー67100 ラクイラ, ヴィア・カムポ・ディ・ピレ, ドムペ・ソチエタ・ペル
・アツィオーニ
- (72)発明者 セスタ, マリア・カンディダ
イタリア国イー67100 ラクイラ, ヴィア・カムポ・ディ・ピレ, ドムペ・ソチエタ・ペル
・アツィオーニ
- (72)発明者 クルティ, ロベルト
イタリア国イー67100 ラクイラ, ヴィア・カムポ・ディ・ピレ, ドムペ・ソチエタ・ペル
・アツィオーニ
- (72)発明者 ニコリニ, ルカ
イタリア国イー67100 ラクイラ, ヴィア・カムポ・ディ・ピレ, ドムペ・ソチエタ・ペル
・アツィオーニ

審査官 山中 隆幸

- (56)参考文献 国際公開第93/016056 (WO, A1)
特開昭57-188589 (JP, A)
米国特許第04669911 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CAplus(STN)

CASREACT(STN)

REGISTRY(STN)