

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-509011

(P2005-509011A)

(43) 公表日 平成17年4月7日(2005.4.7)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

C07C 67/52

C07C 67/58

C07C 69/76

F I

C O 7 C 67/52

C O 7 C 67/58

C O 7 C 69/76

テーマコード (参考)

4 H O O 6

Z

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2003-543972 (P2003-543972)

(86) (22) 出願日 平成14年11月8日 (2002.11.8)

(85) 翻訳文提出日 平成16年5月11日 (2004.5.11)

(86) 国際出願番号 PCT/EP2002/012494

(87) 国際公開番号 W02003/042132

(87) 国際公開日 平成15年5月22日 (2003.5.22)

(31) 優先権主張番号 0127346.5

(32) 優先日 平成13年11月14日 (2001.11.14)

(33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 595123069

ビーエーエスエフ アクチェンゲゼルシャ  
フトドイツ連邦共和国 デー-67056 ル  
ートビヒシャフェン (番地なし)

(74) 代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔

(74) 代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(74) 代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74) 代理人 100122389

弁理士 新井 栄一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キラル酒石酸分割剤の回収および再利用

## (57) 【要約】

本発明は、有機溶媒を含む分割工程液から置換酒石酸分割剤を回収する方法に関する。当該方法は、この置換酒石酸誘導体を、塩基を添加することにより中和し、水相中に抽出し、有機溶媒存在下、無機酸を添加することにより水相で結晶化させる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

有機溶媒を含む分割工程液から置換酒石酸分割剤を回収する方法であり、該置換酒石酸誘導体を、塩基を添加することにより中和し、水相中に抽出し、有機溶媒存在下、無機酸の添加により水相から結晶化させる、該方法。

## 【請求項 2】

置換酒石酸分割剤が、(+)-ジ-0,0'-トルオイル-(D)-酒石酸、(-)-ジ-0,0'-トルオイル-(L)-酒石酸、(+)-ジ-0,0'-ベンゾイル-(D)-酒石酸、または(-)-ジ-0,0'-ベンゾイル-(L)-酒石酸から選択される、請求項1記載の方法。

## 【請求項 3】

塩基を水溶液として添加する、上記請求項のいずれかに記載の方法。

10

## 【請求項 4】

アルカリ若しくはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩若しくは炭酸水素塩、または場合により置換されていてもよいアンモニアにより置換酒石酸分割剤を中和する、上記請求項のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 5】

C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> のアルコールである有機溶媒の存在下、水溶液から置換酒石酸分割剤を結晶化させる、上記請求項のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 6】

有機溶媒が2-ブタノールである、上記請求項のいずれかに記載の方法。

20

## 【請求項 7】

無機酸が、塩酸、臭化水素酸、または硫酸である、上記請求項のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 8】

無機酸が塩酸である、上記請求項のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 9】

置換酒石酸分割剤が、助溶媒を伴う溶媒和化合物の形態で結晶化する、上記請求項のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 10】

上記請求項のいずれかに記載の方法に準じて得られる、溶媒和化合物の形態の置換酒石酸分割剤。

30

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、対応する分割方法でキラルの置換酒石酸分割剤の再利用を可能にするのに十分な純度の形態で、工程液からこの分割剤を回収するための新規な方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

光学活性アミン化合物の化学的合成法では、多くの場合、光学活性有機酸分割剤を用いて、目的とするエナンチオマーが分割剤との塩として優先的に結晶化できるようにする。その後、目的とする光学活性アミンは、この塩を塩基性化することにより再生することができる。

40

## 【0003】

このような分割法の特例は、N-ベンジルピペリジン類およびテトラヒドロピリジン誘導体の合成であり、これらは、抗抑うつ作用を有する薬である(-)-トランス-4-(4-フルオロフェニル)-3-(3,4-メチレンジオキシフェノキシメチル)ピペリジンおよびその塩の合成において有用な中間体である。

## 【0004】

このような方法の1つが特許W0 98/01424に開示されており、置換酒石酸分割剤を用いてラセミの第三級アミン中間体を分割して、目的とする絶対配置の光学的に純粋な塩を生

50

成することが記載されている。この塩を適切な塩基と反応させることにより光学活性アミンが再生される一方、副生成物として置換酒石酸の塩が水溶液中に生成する。

【0005】

WO 01/46148には(-)トランスピペリジンカルピノールの製造方法が開示されている。この方法では、ラセミのピペリジンカルピノールを(-)ジトルオール酒石酸と接触させた後、その結晶性の塩を単離し、無機塩基水溶液の添加によりジトルオール酒石酸を再生させる。

【0006】

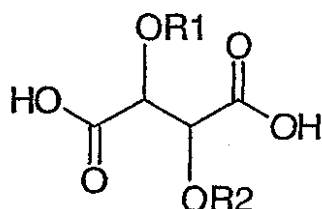
特開平09-176115によれば、光学活性アミノピロリドンの分割工程から、水中で塩をアルカリ処理した後、水層を有機溶媒で抽出し、この水層に無機酸を添加することにより光学活性酒石酸誘導体を回収することができる。

10

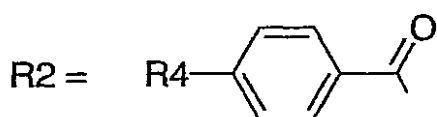
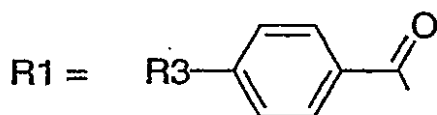
【0007】

このような分割方法において使用する分割剤には、例えば、(+)-ジ-0,0'-トルオイル-(D)-酒石酸、(-)-ジ-0,0'-トルオイル-(L)-酒石酸、(+)-ジ-0,0'-ベンゾイル-(D)-酒石酸、(-)-ジ-0,0'-ベンゾイル-(L)-酒石酸が含まれる。このような構造の例を下記に示す。

【化1】



20



30

【0008】

式中、R3およびR4はHまたはアルキルである。

【0009】

このような分割剤は一般に、製造または購入に費用がかかる。

【0010】

本発明以前、置換酒石酸分割剤を回収するために用いられていた方法は、望ましくないエステル化、エステル交換、または、脱エステル化反応が頻繁に起こるために収率が低く、また純度が低くなることが見いだされていた。また、以前用いられていた回収方法の効率が低いのは、置換酒石酸を水に不混和性である有機溶媒中に抽出した後、異なる溶媒から結晶化させることが必要であり、そのため蒸留のために長時間を要する結果でもある。このような溶媒の交換作業は、上記の望ましくない副反応ために効率の低下を増大させる。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明の目的は、有機溶媒を含む分割母液から、置換酒石酸分割剤を回収するための改良された方法を提供することである。

50

## 【課題を解決するための手段】

## 【0012】

本発明者らは、塩基を加えることで置換酒石酸誘導体を中和し、水相中に抽出し、水溶性有機助溶媒の存在下で無機酸を添加することにより水相からこの誘導体を結晶化させるという方法により、上記目的が達成されることを見出した。

## 【0013】

本発明は、分割母液からまたはキラル塩の再生後の水相から、置換酒石酸分割剤を、更なる分割反応に使用するために再利用できる形態で回収するための効果的な方法に関する。従って、本明細書で用いられる「母液」の用語は、分割工程由来の工程液と同様に再生工程の工程液も意味する。

10

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0014】

一般に、このような工程液は、分割剤および光学的に活性なアミンに加えて1以上の有機溶媒を含む。この分割方法で用いられる一般的な有機溶媒は、ケトン（例えば、アセトン）、アルコール（例えば、メタノール等）、芳香族炭化水素（例えば、トルエン）、エーテル（例えばテトラヒドロフラン等）またはそれらの混合物である。水に少ししか混和しないか水に不混和性の有機溶媒が好ましい。そうでない場合、水と混和性の溶媒は蒸留し、水との混和性が低い不混和性の溶媒（例えばトルエン）により置換される必要がある。

## 【0015】

20

本発明において、母液は、場合によっては溶媒交換の後、適切な塩基と反応させることにより、置換酒石酸分割剤の塩を生成させる。これは水に溶解し、水に不混和性の有機溶媒に溶解し得る有機副生成物と分離することができる。得られた水相は、置換酒石酸分割剤をその塩基との塩として含み、分割剤とアミンとの塩から光学的に活性なアミンを再生して得られる溶液と組成の点で類似している。

## 【0016】

置換酒石酸分割剤のアミン塩の中和のために用いる塩基は、アルカリ若しくはアルカリ土属金属の水酸化物、炭酸塩若しくは炭酸水素塩または場合により置換されていてもよいアンモニアとすることができる。塩基は、ナトリウム若しくはカリウムの炭酸塩若しくは炭酸水素塩またはアンモニアが好ましい。より好ましくは、塩基は、炭酸水素ナトリウムである。塩基は、水溶液の状態で添加するのが好ましい。この溶液中の塩基濃度は、使用される塩基の種類に依存する。

30

## 【0017】

置換酒石酸分割剤を含む水溶液に添加される助溶媒は、水溶性、または、多少水溶性である有機溶媒のいずれでもよく、好ましくは $C_1 \sim C_{10}$ のアルコール、より好ましくは2-ブタノールである。

## 【0018】

無機酸は、あらゆる強酸、好ましくは硫酸、リン酸、塩酸、臭化水素酸、または硝酸でよく、より好ましくは塩酸である。無機酸は、遊離酸の状態で酒石酸誘導体を回収するのに十分な量で添加される。

40

## 【0019】

酒石酸誘導体の回収は、一般に、20~50で行われる。当該生成物は、一般に、減圧下で濾別、乾燥される。

## 【0020】

本発明の方法は、光学的に純粋な(+)-1-ベンジル-3-ヒドロキシメチル-4-(-4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンの製造における母液から酒石酸分割剤を回収するのに特に有利である。

## 【0021】

予期に反して、無機酸とともに適切な有機溶媒を添加することにより、相分離または溶媒交換の必要なしに、商業的スケールで再現可能なように、水性混合物から直接置換酒石

50

酸分割剤が結晶化することが発見された。

【0022】

本発明の特に有利な特徴は、さらに精製することなく分割反応で再利用するのに適切な純度の結晶形態で置換酒石酸分割剤が単離されることである。置換酒石酸分割剤は、一般に、使用する助溶媒を伴う溶媒和化合物として結晶化され、残留溶媒を除いて95%を上回る純度を有する。置換酒石酸分割剤の光学純度は、この回収方法によりさほど影響を受けない。

【0023】

本発明には、分割反応に置換酒石酸分割剤のこのような溶媒和化合物を使用することが含まれる。

【実施例】

【0024】

実施例1

メタノールに溶解した(+)-ジ-0,0'-トルオイル-(D)-酒石酸(約1106g)および1-ベンジル-3-ヒドロキシメチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンを含む溶液(16.1リットル)を、メタノールの蒸留により濃縮し、トルエン(5.0kg)で希釈した。この混合物を40℃まで温め、1Mの炭酸水素ナトリウム溶液(6.3リットル)をゆっくり加えた。この混合物を、30分間攪拌し、その後(+)-ジ-0,0'-トルオイル-(D)-酒石酸をジナトリウム塩として含む下層の水相を分離した。有機相を、30分間、40℃で水(1.8リットル)と共に攪拌した。下層の水相を分離した。この水相を合わせ、2-ブタノール(2.5リットル)を加えた。この混合物を40℃まで温め、塩酸(552ml)をゆっくり加えた。この混合物を10℃まで冷やし、30分間攪拌した後、この固体(+)-ジ-0,0'-トルオイル-(D)-酒石酸を濾過により集め、水で2回(2 x 2.2リットル)洗浄した。この湿った固体を、50℃、減圧下で乾燥した。(+)-ジ-0,0'-トルオイル-(D)-酒石酸(1270g)を、その2-ブタノール溶媒和化合物(HPLC分析72%/28%の保持溶媒、理論の83%)として得た。

【0025】

実施例2

(+)-1-ベンジル-3-ヒドロキシメチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(+)-ジ-0,0'-p-トルオイル-D-酒石酸塩(1.8kg)をトルエン(6.9リットル)中に懸濁させた。混合物を35℃まで温め1Mの炭酸水素ナトリウム溶液(6.6リットル)をゆっくり加えた。混合物を、2時間、35~40℃で攪拌し、その後、(+)-ジ-0,0'-トルオイル-(D)-酒石酸をジナトリウム塩として含む下層の水相を分離した。この有機相を、30分間、35~40℃で水(4.4リットル)と共に攪拌した。下層の水相を分離した。水相を合わせ、2-ブタノール(2.9リットル)を加えた。この混合物を40℃まで温め、塩酸(720ml)をゆっくり加えた。この混合物を10℃まで冷やし、30分間攪拌した後、この固体(+)-ジ-0,0'-トルオイル-(D)-酒石酸を濾過により集め、水で2回(2 x 1.8リットル)洗浄した。この湿った固体を、50℃、減圧(10-300ミリバール)下で乾燥した。(+)-ジ-0,0'-トルオイル-(D)-酒石酸(1310g)を、その2-ブタノール溶媒和化合物(HPLC分析76%/24%の保持溶媒、理論の98%)として得た。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 02/12494
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07B57/00 C07C209/88 C07C211/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07B C07C		
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 practical, search terms used) CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SAKAI, TOSHIHITO ET AL: "Preparation of optically-active N-benzyl-3-aminopyrrolidine by resolution with optically-active tartaric acid derivatives and recovery of the resolving agents" retrieved from STN Database accession no. 127:121629 CA XP000223197 abstract & JP 09 176115 A (KOEI CHEMICAL CO., LTD., JAPAN) 8 July 1997 (1997-07-08) see JP-translation -----	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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  6 March 2003		Date of mailing of the International search report  12/03/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Goetz, G

International Application No  
PCT/EP 02/12494

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 9176115	A	08-07-1997	NONE

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 マーティン, スティーヴ, ダブリュ.

イギリス国 エヌイー 2 3 9 ジェイエル ノーザンバーランド, クラムリントン, ウィンドミル  
インダストリアル エステート(番地なし)

(72)発明者 ピエルジェンティッリ, ダニエル

ドイツ連邦共和国 6 8 2 5 9 マンハイム, タルシュトラッセ 1 1 5

Fターム(参考) 4H006 AA02 AD15 AD18 AD30 BB14 BB31 BE01 BE10 BE11 BS10