(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4590038号
(P4590038)
(45)発行日　平成22年12月1日(2010.12.1)　(24)登録日　平成22年9月17日(2010.9.17)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 471/06	(2006.01)	C07D 471/06	
C07D 487/06	(2006.01)	C07D 487/06	
C07B 57/00	(2006.01)	C07B 57/00	350

請求項の数 15　外国語出願　(全 11 頁)

(21)出願番号　特願平8-284612
(22)出願日　平成8年10月8日(1996.10.8)
(65)公開番号　特開平9-183779
(43)公開日　平成9年7月15日(1997.7.15)
審査請求日　平成15年9月10日(2003.9.10)
(31)優先権主張番号　95202765.4
(32)優先日　平成7年10月13日(1995.10.13)
(33)優先権主張国　オランダ(NL)

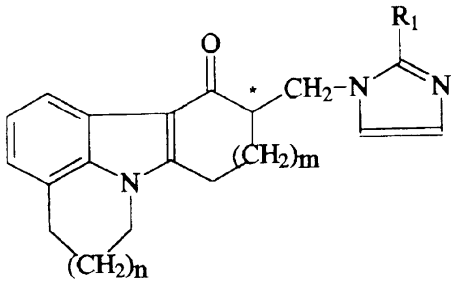
前置審査

(73)特許権者　591089280
デユファアー・インターナシヨナル・リサーチ・ベー・ブイ
DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH BESLOTEN VENNOOTSHAP
オランダ・１３８０デイエイ　ウエースプ・シージエイバンホウテンラーン３６
(74)代理人　110000741
特許業務法人小田島特許事務所
(72)発明者　パウルス・フランシスクス・コルネリス・バン・デル・メイイ
オランダ・ウエースプ・シージエイバンホウテンラーン３６

最終頁に続く

(54)【発明の名称】エナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物の製造方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）一般式
【化１】



(I)

［式中、
ｎは０又は１であり；
ｍは１又は２であり；
Ｒ$_1$は水素、メチル又はエチルであり；
C*はキラル中心を示す］
の化合物Ｉのラセミ混合物の溶液に光学活性な形態のカルボン酸を加え、続いて１種のエナンチオマーが濃縮された化合物Ｉのエナンチオマーの該混合物の結晶化酸付加塩を、他のエナンチオマーが濃縮された母液から分離し、

（ｂ）結晶化酸付加塩が望ましくないエナンチオマーが濃縮されている場合、次いで母液中のエナンチオマーの混合物を該光学活性カルボン酸から分離し、続いて該カルボン酸のラセミ混合物を、得られる化合物Ｉの異性体の混合物の溶液に加え、所望のエナンチオマーが濃縮された該混合物の結晶化酸付加塩を母液から分離し、

（ｃ）場合により、所望のエナンチオマー的純度が得られるまで生成物を再結晶し、次いで

（ｄ）この所望のエナンチオマーの酸付加塩を所望の一般式Ｉのエナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物又はその製薬学的に許容され得る酸付加塩に転化する

ことからなり、該カルボン酸としてピログルタミン酸を用いることを特徴とする上記一般式Ｉのエナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物又はその製薬学的に許容され得る酸付加塩の製造法。

【請求項２】

（ａ）ｎ、ｍ、R_1及びＣ*が請求項１に示されていると同じ意味を有する請求項１に記載の一般式Ｉの化合物の溶液に光学活性カルボン酸を加え、続いて所望のエナンチオマーが濃縮された該混合物の結晶化酸付加塩を母液から分離し、

（ｂ）場合により、所望のエナンチオマー的純度が得られるまで生成物を再結晶し、次いで

（ｃ）得られるこの酸付加塩を所望の一般式Ｉのエナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物に、又はその製薬学的に許容され得る酸付加塩に転化する

ことからなり、光学活性カルボン酸としてＤ－ピログルタミン酸を用いることを特徴とする請求項１に記載の一般式Ｉのエナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物又はその製薬学的に許容され得る酸付加塩の製造法。

【請求項３】

（ａ）ｎ、ｍ、R_1及びＣ*が請求項１に示されていると同じ意味を有する請求項１に記載の一般式の化合物のラセミ混合物の溶液に光学活性な形態のカルボン酸を加え、続いて望ましくないエナンチオマーが濃縮された該混合物の結晶化酸付加塩を母液から分離し、続いて

（ｂ）母液中のエナンチオマーの混合物を該光学活性カルボン酸から分離し、該カルボン酸のラセミ混合物を加え、所望のエナンチオマーが濃縮された化合物Ｉのエナンチオマーの該混合物の結晶化酸付加塩を母液から分離し、

（ｃ）場合により、所望のエナンチオマー的純度が得られるまで生成物を再結晶し、次いで

（ｄ）得られる所望のエナンチオマーの酸付加塩を所望の一般式Ｉのエナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物又はその製薬学的に許容され得る酸付加塩に転化する

ことからなり、カルボン酸としてピログルタミン酸を用い、光学活性形態として該カルボン酸のＬ－型を用いることを特徴とする請求項１に記載の一般式Ｉのエナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物又はその製薬学的に許容され得る酸付加塩の製造法。

【請求項４】

ｎが１であり；

ｍが１であり；

R_1がメチルであり；

Ｃ*原子がＲ－立体配置を有する

式Ｉの化合物を製造する請求項１～３のいずれかに記載の方法。

【請求項５】

光学活性な形態のピログルタミン酸を出発ラセミ混合物に基づく計算により０．２～１．５当量の量で加えることを特徴とする請求項１～４のいずれかに記載の方法。

【請求項６】

結晶化をアルコール性溶媒中で行うことを特徴とする請求項１～５のいずれかに記載の方法。

【請求項７】

結晶化をメタノール又はエタノール中で行うことを特徴とする請求項６に記載の方法。
【請求項８】
結晶化酸付加塩の分離の後に残る母液又は合わされた母液を連続的に、（ｉ）溶解酸付加塩を切断して請求項１に示されている式Ｉのイミダゾリル化合物の、所望のエナンチオマーが減少しているエナンチオマー混合物の溶液を得、（ｉｉ）次いで該溶液を塩基の影響下でラセミ混合物に転化することによる後－処理に付すことを特徴とする請求項１～７のいずれかに記載の方法。
【請求項９】
無機塩基をラセミ化に用いることを特徴とする請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
該無機塩基がアルカリ金属水酸化物であることを特徴とする請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
ｎ、ｍ、R_1及びＣ*が請求項１に示されている意味を有する請求項１に示されている一般式Ｉのエナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物とＤ－ピログルタミン酸の酸付加塩。
【請求項１２】
ｎ、ｍ、R_1及びＣ*が請求項４に示されている意味を有する請求項１に示されている一般式Ｉのエナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物とＤ－ピログルタミン酸の酸付加塩。
【請求項１３】
ｎ、ｍ、R_1及びＣ*が請求項１に示されている意味を有する請求項１に示されている一般式Ｉのエナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物とＬ－ピログルタミン酸の酸付加塩。
【請求項１４】
ｎ、ｍ、R_1及びＣ*が請求項４に示されている意味を有する請求項１に示されている一般式Ｉのエナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物とＬ－ピログルタミン酸の酸付加塩。
【請求項１５】
一般式Ｉの化合物をその塩酸塩一水和物として単離することを特徴とする請求項１～１０のいずれかに記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本発明はエナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物及びこの化合物の酸付加塩の製造法に関する。
【０００２】
４，５，６，８，９，１０－ヘキサヒドロ－１０－［（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル－１１Ｈ－ピリド［３，２，１－ｊｋ］カルバゾール－１１－オンはＥＰ－Ｂ－０２９７６５１から、及びＥＰ－Ａ－０６０１３４５から既知である。前者の特許文献に上記のイミダゾリル化合物及び同族化合物を含む一般的種類の化合物、それらの製造法及び５－ＨＴ拮抗薬としてのそれらの利用が記載されている。後者の特許文献はある種の疾患の処置のためのこれらの種類の化合物の選択の利用を記載している。
【０００３】
人間の医学又は獣医学的用途のための製薬学的組成物において用いられる種々の生物活性物質はそれらの分子構造中にキラル中心を含み、従って光学異性を生ずる。当該技術分野において、多くの場合にエナンチオマーの１つだけが所望の最適生物活性を与えることが一般的に知られている。組成物又は薬剤中に他の光学的鏡像体が存在することは、ある種の副作用を引き起こすか又は促進し得、受容者、すなわち人間又は動物の体に重荷を負わせる。所望の生物活性を特異的に示す実質的に純粋なエナンチオマーの形態で生物活性物質を投与することが、一般的に益々望ましいとされている。従ってラセミ体のそのエナンチオマーへの分割は製薬学的に活性な物質の製造法において、多くの場合に重要な段階で

ある。

【０００４】

その一般名シランセトロン（ｃｉｌａｎｓｅｔｒｏｎ）としても知られている上記で定義されたイミダゾリル化合物のＲ－（－）－エナンチオマーがＥＰ－Ａ－０６０１３４５で挙げられている指示において特に有用であることが見いだされた。従ってラセミ体からのＲ－エナンチオマーの分離法を適用することが望ましい。

【０００５】

ラセミ体をそれらのそれぞれのエナンチオマーに分割するために、本質的に３つの方法を利用できる。これらの第１の方法、すなわち物理的性質、例えば結晶構造における差に基づく分割は時々適用可能なだけである。もっと最近の分割法においては、酵素が適用されてラセミ体のエナンチオマーの１つだけが選択的に化学的に修飾され、続いて非修飾エナンチオマーから修飾エナンチオマーが分離される。

【０００６】

第３の、及びもっとずっと一般的に用いられる分割法は、物理的性質が異なるジアステレオマーを製造するための－－市販の－－光学活性試薬との反応を含む。そしてこの方法で得られるジアステレオマーを例えば結晶化により分離することができ、その後所望のエナンチオマーを化学的後－処理により単離することができる。

【０００７】

ジアステレオマーの製造によるエナンチオマーの分割は非常に困難な仕事であることが当該技術分野において一般に知られている。経験のある研究者でさえ、ある種の化合物が分割剤と反応条件の複数の組み合わせのいずれか１つによる化学的分割に抵抗することを見いだす。一般に、エナンチオマーの分離の技術分野における研究者は、過去に成功することが見いだされた試薬と条件の組み合わせを類似の化合物の分割に用いることにより研究を開始する。

【０００８】

上記のイミダゾリル化合物のラセミ体の分割のために一般に好ましい方法は光学活性酸との反応であり、得られるジアステレオマーをその後好ましくは結晶化により分離することができる。ＥＰ　０２９７６５１に（＋）－ジ－Ｏ，Ｏ’－ｐ－トルイル－Ｄ－酒石酸の利用が記載されている。この光学活性カルボン酸は化学的に密接に関連するイミダゾリル化合物、すなわち１，２，３，９－テトラヒドロ－９－メチル－３－［（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］－４Ｈ－カルバゾール－４－オン又はオンダンセトロンの分割にも用いられたので（例えばＮＬ－Ｂ－１９０３７３、実施例ＸＸ）、明らかに同酸はそのようなラセミ体の分割のために選ばれる試薬である。（＋）－ジ－Ｏ，Ｏ’－ｐ－トルイル－Ｄ－酒石酸を用いる分割は、高希釈の利用及びあまり許容され得ない溶媒系、すなわちＤＭＦ－水の適用などの種々の欠点を有するという事実を見ると、これは実に注目すべきことである。そのような希釈溶液は経済的観点から魅力的ではなく、あるいは不可能でさえある。さらに溶媒ＤＭＦは高沸点及び有意な毒性（発癌性の疑い）などの周知の欠点を有する。

【０００９】

上記の光学活性ジ－Ｏ，Ｏ’－ｐ－トルイル－Ｄ－酒石酸の他に、複数のキラルジカルボン類、キラルスルホン酸類又はキラルモノカルボン類、例えばジベンゾイル－Ｌ－酒石酸、Ｌ－酒石酸、Ｌ－リンゴ酸、Ｄ－カンファー－１０－スルホン酸、Ｄ－キナ酸、２，３：４，６－ジ－Ｏ－イソプロピリデン－２－ケト－Ｌ－グロン酸、Ｌ－マンデリン酸、Ｒ－２－（４－ヒドロキシフェノキシ）プロピオン酸及び（－）－１，３，２－ジオキサホスホリナン－５，５－ジメチル－２－ヒドロキシ－４－フェニル－２－オキシドが商業的に入手可能である。しかし実施例から明らかになる通り、これらの酸はエナンチオマーの１つとの付加塩を沈澱させもしないし、エナンチオマーの１つを沈澱中に濃縮もしない。

【００１０】

本発明の目的は、エナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物の製造のための経済的に

実施可能な方法を提供することであり、その方法は以下の要求を満たさなければならない：（ａ）非－希釈反応条件及び許容され得る溶媒の使用、（ｂ）比較的高価なキラル酸の容易な再循環。

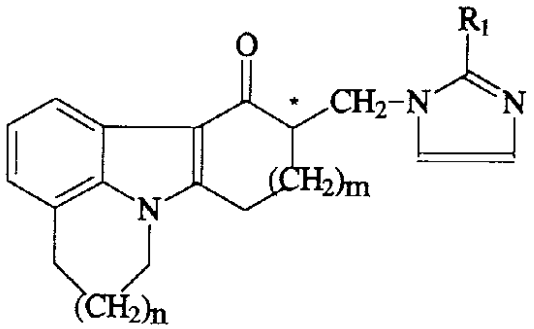
【００１１】

この目的は、

ａ）一般式

【００１２】

【化２】



（Ｉ）

【００１３】

［式中、

ｎは０又は１であり；

ｍは１又は２であり；

R_1は水素、メチル又はエチルであり；

Ｃ＊はキラル中心を示す］

の化合物Ｉのラセミ混合物の溶液に光学活性な形態のカルボン酸を加え、続いて１種のエナンチオマーにおいて濃縮された化合物Ｉのエナンチオマーの該混合物の結晶化酸付加塩を、他のエナンチオマーにおいて濃縮された母液から分離し、

ｂ）結晶化酸付加塩が望ましくないエナンチオマーにおいて濃縮されている場合、次いで母液中のエナンチオマーの混合物を該光学活性カルボン酸から分離し、続いて該カルボン酸のラセミ混合物を、得られるＩの異性体の混合物の溶液に加え、所望のエナンチオマーにおいて濃縮された該混合物の結晶化酸付加塩を母液から分離し、

（ｃ）場合により所望のエナンチオマー的純度が得られるまで生成物を再結晶し、次いで

（ｄ）この所望のエナンチオマーの酸付加塩を所望の一般式Ｉのエナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物に、又はその製薬学的に許容され得る酸付加塩に転化することによって行われ、

該カルボン酸としてピログルタミン酸を用いることを特徴とする一般式Ｉのエナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物及びその製薬学的に許容され得る酸付加塩の製造法により達成することができる。

【００１４】

形成される酸付加塩が所望のエナンチオマーにおいて濃縮されている場合、それを単離することができ、さらなる処理によってそれが所望のエナンチオマー的純度を得たらすぐに所望のエナンチオマー的に純粋なイミダゾール化合物又はその製薬学的に許容され得る酸付加塩に転化することができる。簡単のためにそのような所望のエナンチオマーの直接結晶化が好ましい。光学活性ピログルタミン酸が加えられて形成される酸付加塩が望ましくないエナンチオマーにおいて濃縮されている場合、相互分割法（Ｅｌｉｅｌ，Ｅ．Ｌ．，Ｗｉｌｅｎ，Ｓ．Ｈ．ａｎｄ Ｍａｎｄｅｒ，Ｌ．Ｎ． ｉｎ Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｒＯｒａｎｇｅ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９４），３２５）が用いられる。この方法の場合、望ましくないエナンチオマーにおいて濃縮された酸付加塩を与える最初の分割段階の後、母液から得られる乾燥物質から、例えばジクロロメタン／水系における溶媒抽出により

光学活性ピログルタミン酸が除去される。続いて、得られるＩの異性体の混合物の溶液にラセミピログルタミン酸を加えることにより第２段階を行い、所望のエナンチオマーの酸付加塩を結晶化させる。

【００１５】

化学的に密接に関連するイミダゾリル化合物、オンダンセトロンを光学活性ピログルタミン酸を用いてその光学的鏡像体に分割することができないという発見を見ると（実施例を参照）、光学活性の形態のピログルタミン酸を用い、場合により続いてラセミピログルタミン酸を加えることにより、上記で定義された要求を満たしながら上記の一般式Ｉの所望のエナンチオマーをそのように容易に得られることは非常な驚きである。大きな１系列の他の分割剤を用いて得られる劣った結果を見ると、ピログルタミン酸が式Ｉのイミダゾリル化合物のラセミ体の分割に非常に好ましい効果を有することはさらに期待を越えている。

【００１６】

本発明のエナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物は、９０％より高いエナンチオマー的過剰（ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｉｃ　ｅｘｃｅｓｓ）（ｅ．ｅ．）を有する光学活性化合物を包含すると理解されるべきである。得られる所望のエナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物の結晶酸付加塩は、酸－切断の技術分野において周知の方法によりそのまま純粋なエナンチオマーに転化することができる。一般に塩基の影響下における切断を用いることができ、それを行うと所望の遊離のエナンチオマー的に純粋なイミダゾリル塩基が形成される。必要なら該イミダゾリル塩基を、ＨＣｌ、マレイン酸及びＥＰ－Ａ－６０１３４５に定義されているような他の適した酸などの酸でそれを処理することにより製薬学的に許容され得る酸付加塩に転化することができる。

【００１７】

本発明は、さらに特定的には、シランセトロンの、すなわちｍ及びｎが両者共１であり、R_1がメチルであり、Ｃ＊原子がＲ－立体配置を有する一般式Ｉのエナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物の製造法に関する。

【００１８】

結晶化法、すなわち所望のエナンチオマーの、又は少なくとも所望のエナンチオマーにおいて濃縮されたラセミ体の結晶化酸付加塩の分離は、アルコール性溶媒中で行われるのが好ましい。この結晶化法に適したアルコール性溶媒の例はメタノール及びエタノールである。本発明の方法の場合、シランセトロンの分割のために用いられる光学活性酸、すなわち直接法におけるＤ－ピログルタミン酸［Ｒ－２－ピロリドン－５－カルボン酸］、ならびに相互分割法におけるＬ－ピログルタミン酸［Ｓ－２－ピロリドン－５－カルボン酸］は、出発ラセミ混合物に基づく計算により０．２～１．５当量の量で加えられるのが好ましい。

【００１９】

分割される混合物中の溶媒の体積対エナンチオマーの量の比率は比較的広い範囲に及んで変化させることができる。直接法の場合、溶媒の量対エナンチオマーの量の比率は典型的に約３：１～１５：１であることができ、ここで比率は溶媒の体積対溶媒中のエナンチオマーの重量として表されている。比率は約５：１～約１０：１であるのが好ましい。好ましい実施態様の場合、溶媒の体積対エナンチオマーの重量の比率は約７：１である。相互分割法の場合、溶媒の量対エナンチオマーの量の比率は典型的に第１段階において約３：１～１５：１であり、第２段階において約５：１～１５：１であることができる。比率は第１段階において約５：１～約１０：１であり、第２段階において７：１～１２：１であるのが好ましい。好ましい実施態様の場合、溶媒の体積対エナンチオマーの重量の比率は第１段階において約７：１であり、第２段階において１０：１である。

【００２０】

エナンチオマーを含む溶液は、溶媒中にエナンチオマー混合物を溶解することにより調製することができる。溶解は典型的に約２５℃～約８０℃の温度で行うことができるが、一般に約５０℃～約６０℃の温度で行われる。結晶化は典型的に約－２０℃～＋２０℃の温

度で行うことができるが、一般に約－１０℃～約０℃の温度で行われる。
【００２１】
しかし所望のエナンチオマーの収率が出発ラセミ対に基づいて理論的に５０％より低いことが不満足なままである。本発明の追加の側面として今回、結晶化法の後に残る母液又は合わされた母液にラセミ化段階を含む後－処理を施し、続く上記の結晶化法の後に５０％より高い所望のエナンチオマーの合計収率を可能にすることが見いだされた。
【００２２】
結局本発明は、結晶化酸付加塩の分離の後に残る母液又は合わされた母液を連続的に、（ｉ）溶解酸付加塩を切断して上記に示されている一般式Ｉのイミダゾリル化合物の、所望のエナンチオマーの含有量が減少しているエナンチオマー混合物の溶液を得、（ｉｉ）次いで該溶液を塩基の影響下でラセミ混合物に転化することによる後－処理に付すことを特徴とする前記で定義された方法にも関する。相互分割法の場合、望ましくないエナンチオマーにおいて濃縮された酸付加塩を場合により（合わされた）母液に加えることができる。アルカリ金属水酸化物などの無機塩基をラセミ化に用いるのが好ましい。
【００２３】
上記のラセミ化の後、回収されるラセミ体を再び光学活性ピログルタミン酸、場合によりその後ラセミピログルタミン酸を用いて上記の結晶化法に供し、エナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物のもう１つの収穫を得ることができる。必要ならこの後者の結晶化法からの（合わされた）母液を再びラセミ化することができる、等、等（ｅｔｃ．，ｅｔｃ．）。この方法で所望のエナンチオマーの合わされた収穫の合計収率を有意に増加させることができる。技術的及び経済的に魅力的な実現の場合、回収されるラセミ体を次のバッチのための出発ラセミ体に加え、反応法全体において実質的に材料が失われないようにすることができる。
【００２４】
一般式Ｉのエナンチオマー的に純粋なイミダゾリル化合物の、特にシランセトロンのＤ－ピログルタミン酸との酸付加塩は新規である。従って本発明は前記の結晶化法により得ることができるこの酸付加塩にも関する。
【００２５】
本発明を以下の特定的実施例に言及してもっと詳細に説明する。
【００２６】
【実施例】
実施例Ｉ
直接分割による（Ｒ）－（－）－４，５，６，８，９，１０－ヘキサヒドロ－１０［（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］－１１Ｈ－ピリド－［３，２，１－ｊｋ］－カルバゾール－１１－オン塩酸塩一水和物（シランセトロン）の製造
１７５ｍｌのメタノール中の２５．００の（Ｒ，Ｓ）－４，５，６，８，９，１０－ヘキサヒドロ－１０［（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］－１１Ｈ－ピリド－［３，２，１－ｊｋ］－カルバゾール－１１－オン及び１０．１１ｇのＲ－２－ピロリドン－５－カルボン酸（Ｄ－ピログルタミン酸）を５０℃に加熱する。そのようにして形成されるジアステレオマー塩の懸濁液をその温度で１時間撹拌する。混合物を０℃に冷却し、その温度で１時間撹拌する。固体物質を吸引濾過し、冷メタノールで洗浄し、乾燥する。収量：２５．９１ｇ。この結晶化法を、最初の繰り返しの場合は得られる塩の１ｇ当たり５ｍｌのメタノールを用いて、及び２回目の繰り返しの場合は塩の１ｇ当たり１０ｍｌのメタノールを用いて２回繰り返す。収量：１１．９１ｇ。３回の結晶化の母液を合わせ、第２の収穫を得るために用いる。上記で得られる塩の１０．００ｇを２００ｍｌの水、５０ｍｌのジクロロメタン及び６．００ｇの重炭酸ナトリウムと共に１５分間撹拌する。２層の分離の後、水層を２５ｍｌのジクロロメタンで２回抽出する。合わせたジクロロメタン層を蒸発乾固させる。そのようにして得られる乾燥物質を６０ｍｌのイソプロパノールに溶解する。２．５ｍｌの濃塩酸を室温でこの溶液に加える。１時間撹拌した後、形成される固体物質を吸引濾過し、冷イソプロパノール及び石油エーテル４０－６５で

洗浄し、乾燥する。標題化合物の収量は７．９３ｇである（ｅ．ｅ．９４％）。融点：２１９℃。［α］$_D^{25}$＝－６．９（ｃ＝１．８；メタノール）。

【００２７】

実施例ＩＩ

相互分割による（Ｒ）－（－）－４，５，６，８，９，１０－ヘキサヒドロ－１０［（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］－１１Ｈ－ピリド－［３，２，１－ｊｋ］－カルバゾール－１１－オン塩酸塩一水和物（シランセトロン）の製造

１７５ｍｌのメタノール中の２５．００の（Ｒ，Ｓ）－４，５，６，８，９，１０－ヘキサヒドロ－１０［（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］－１１Ｈ－ピリド－［３，２，１－ｊｋ］－カルバゾール－１１－オン及び１０．１１ｇのＳ－２－ピロリドン－５－カルボン酸（Ｌ－ピログルタミン酸）を５０℃に加熱する。そのようにして形成されるジアステレオマー塩の懸濁液をその温度で１時間撹拌する。混合物を０℃に冷却し、その温度で１時間撹拌する。固体物質を吸引濾過し、冷メタノールで洗浄し、乾燥する。収量：１８．５ｇ。母液からメタノールを蒸発させる。残留物を２００ｍｌの水、５０ｍｌのジクロロメタン及び６．００ｇの重炭酸ナトリウムと共に１５分間撹拌する。２層の分離の後、水層を２５ｍｌのジクロロメタンで２回抽出する。合わせたジクロロメタン層を蒸発乾固させる。そのようにして得られる乾燥物質（１１．５０ｇ）及び４．７５ｇのＲ，Ｓ－ピロリドン－５－カルボン酸（Ｄ，Ｌ－ピログルタミン酸）を還流するまで加熱することにより１１５ｍｌのメタノールに溶解する。溶液を室温に冷却し、その温度で１時間撹拌する。形成される固体物質を吸引濾過し、冷メタノールで洗浄し、乾燥する。収量：６．００ｇ（ｅ．ｅ．９７％）。上記で得られる塩の５．００ｇを１００ｍｌの水、２５ｍｌのジクロロメタン及び３．００ｇの重炭酸ナトリウムと共に１５分間撹拌する。２層の分離の後、水層を１２．５ｍｌのジクロロメタンで２回抽出する。合わせたジクロロメタン層を蒸発乾固させる。そのようにして得られる乾燥物質を３０ｍｌのイソプロパノールに溶解する。１．２５ｍｌの濃塩酸を室温でこの溶液に加える。１時間撹拌した後、形成される固体物質を吸引濾過し、冷イソプロパノール及び石油エーテル４０－６５で洗浄し、乾燥する。標題化合物の収量は３．９５ｇである（ｅ．ｅ．９８％）。融点：２１９℃。

【００２８】

実施例ＩＩＩ

合わされた母液の（Ｒ，Ｓ）－（－）－４，５，６，８，９，１０－ヘキサヒドロ－１０［（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］－１１Ｈ－ピリド－［３，２，１－ｊｋ］－カルバゾール－１１－オンへのラセミ化及び直接分割によるＲ－エナンチオマーの第２の収穫の獲得

実施例Ｉの合わされた母液からメタノールを蒸発させる。残留物を２５０ｍｌの水、１００ｍｌのジクロロメタン及び１０．００ｇの重炭酸ナトリウムと共に１５分間撹拌する。２層の分離の後、水層を５０ｍｌのジクロロメタンで抽出する。合わせたジクロロメタン層を蒸発乾固させる。そのようにして得られる乾燥物質を９０ｍｌのメタノール及び２０ｍｌの水に溶解する。ラセミ化のために５ｍｌの水に溶解された２．０ｇの水酸化カリウムを加える。３０分間撹拌した後、反応混合物を２Ｎの塩酸を用いて中和する。この溶液に５００ｍｌの水を加える。メタノール／水層をジクロロメタンを用い、１００ｍｌで１回、及び５０ｍｌで２回抽出する。合わせたジクロロメタン層を蒸発乾固させる。そのようにして得られる乾燥物質に６．１ｇのＲ－２－ピロリドン－５－カルボン酸及び７５ｍｌのメタノールを加える。温度を５０℃に上げる。そのようにして形成されるジアステレオマー塩の懸濁液をその温度で１時間撹拌する。混合物を０℃に冷却し、その温度で１時間撹拌する。固体物質を吸引濾過し、冷メタノールで洗浄し、乾燥する。付加塩の収量：７．４９ｇ。この結晶化法を、最初の繰り返しの場合は得られる塩の１ｇ当たり５ｍｌのメタノールを用いて、及び２回目の繰り返しの場合は塩の１ｇ当たり１０ｍｌのメタノールを用いて２回繰り返す。収量：４．９７ｇ。そのようにして得られる塩を１００ｍｌの水、２５ｍｌのジクロロメタン及び３．００ｇの重炭酸ナトリウムと共に１５分間撹拌す

る。２層の分離の後、水層を１５ｍｌのジクロロメタンで２回抽出する。合わせたジクロロメタン層を蒸発乾固させる。そのようにして得られる乾燥物質を３０ｍｌのイソプロパノールに溶解する。１．３ｍｌの濃塩酸を室温でこの溶液に加える。１時間撹拌した後、形成される固体物質を吸引濾過し、冷イソプロパノール及び石油エーテル４０－６５で洗浄し、乾燥する。３．１２ｇの追加量の標題化合物が得られる（ｅ．ｅ．９５％）。融点：２１９℃。同様の方法で望ましくないエナンチオマーにおいて濃縮された酸付加塩と合わされた実施例ＩＩの母液をラセミ化させ、結晶化することができる（直接法又は相互分割法により）。

【００２９】

実施例ＩＶ：Ｒ，Ｓ－１，２，３，９－テトラヒドロ－９－メチル－３－［（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］－４Ｈ－カルバゾール－４－オン（オンダンセトロン）の分割の試み

５．０ｍｌのメタノール中の０．５０ｇのＲ，Ｓ－１，２，３，９－テトラヒドロ－９－メチル－３－［（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］－４Ｈ－カルバゾール－４－オン及び０．２２ｇのＲ－２－ピロリドン－５－カルボン酸を５０℃に加熱する。そのようにして形成される透明の溶液を３０分で０℃に冷却する。０℃で１時間撹拌した後、形成される結晶を吸引濾過し、冷メタノールで洗浄し、乾燥する。収量：０．０２ｇ。ＨＰＬＣによるとＲ／Ｓ比は１：１である。これは濃縮が起こらなかったことを意味する。この実験を同じ規模で、しかし５．０ｍｌのメタノールの代わりに１．５ｍｌを用いて繰り返す。収量：０．１２ｇ。Ｒ／Ｓ比はやはり１：１である。

【００３０】

実施例Ｖ：比較実験

実施例Ｉに記載されている方法に対応する方法で、複数の市販の光学活性酸を用いてラセミ体からのシランセトロンの分離を研究した。得られる結果を下記の表にする。これらの結果から以下の結論を引き出すことができる：

結論：Ｄ－ピログルタミン酸（Ｒ－２－ピロリドン－５－カルボン酸）を用いてのみ、Ｒ－エナンチオマーにおける所望の濃縮が得られる。

【００３１】

【表１】

酸	96% エタノール	100% エタノール	100% メタノール	水
ジ-O,O′-p-トルイル-D-酒石酸	↓, R=S	↓, R<S	↓, R<S	-
ジ-O,O′-p-トルイル-L-酒石酸	-	-	↓, R>S	-
ジベンゾイル-L-酒石酸-水和物	-	-	↓, R<S	-
L-酒石酸	↓, R=S	↓, R=S	-	-
L-リンゴ酸	-	↓, R=S	-	-
D-カンファー-10-スルホン酸一水和物	x	↓, R=S	x	x
D-キナ酸	x	x	x	x
2,3:4,6-ジ-D-イソプロピリデン-2-ケト-L-グロン酸	x	x	x	x
L-マンデリン酸	-	x	-	x
(R)-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-プロピオン酸	x	-	x	-
(-)-1,3,2-ジオキサホスホリナン-5,5-ジメチル-2-ヒドロキシ-4-(フェニル)-2-オキシド	x	x	x	x
R-2-ピロリドン-5-カルボン酸	↓, R>>S	↓, R>>S	↓, R>>S	-

- : 実験せず
x : 沈殿せず
↓ : 沈殿
R=S : 濃縮せず
R>S : 結晶中でR濃縮;選択性低(e.e. 最高50%)
R>>S : 結晶中でR濃縮;選択性高(e.e. 50%より高)
R<S : 母液中でR濃縮;選択性低

フロントページの続き

(72)発明者　ジヤン－マールテン・ベルベーク
オランダ・ウエースプ・シージエイバンホウテンラーン３６

審査官　大野　晃

(56)参考文献　特開昭６４－０２２８７０（ＪＰ，Ａ）
特開平０６－２１１６５６（ＪＰ，Ａ）
van Wijngaarden, Ineke他, Development of high-affinity 5-HT3 receptor antagonists. Structure-affinity relationships of novel 1,7-annulated indole derivatives. 1, Journal of Medicinal Chemistry, １９９３年, 36(23), 3693-9

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07D 471/06
C07B 57/00
C07D 487/06
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)