

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3732005号
(P3732005)

(45) 発行日 平成18年1月5日(2006.1.5)

(24) 登録日 平成17年10月21日(2005.10.21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 211/78

(2006.01)

C O 7 D 211/78

C O 7 B 61/00

(2006.01)

C O 7 B 61/00

3 0 0

請求項の数 1 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平10-92086	(73) 特許権者	000002093
(22) 出願日	平成10年4月3日(1998.4.3)		住友化学株式会社
(65) 公開番号	特開平11-292847		東京都中央区新川二丁目27番1号
(43) 公開日	平成11年10月26日(1999.10.26)	(74) 代理人	100095832
審査請求日	平成13年10月29日(2001.10.29)		弁理士 細田 芳徳
		(72) 発明者	杉 潔
			大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住
			化ファインケム株式会社総合研究所内
		(72) 発明者	山崎 茂弥
			大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住
			化ファインケム株式会社総合研究所内
		(72) 発明者	石橋 太郎
			大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住
			化ファインケム株式会社総合研究所内

最終頁に続く

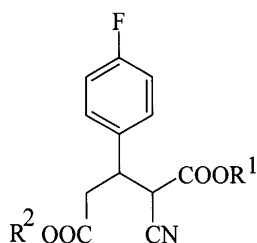
(54) 【発明の名称】 ピペリジン誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 (I) :

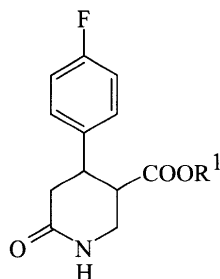
【化1】



(I)

〔式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して炭素数1～5の低級アルキル基を示す〕
 で表されるグルタル酸アルキルエステル100重量部に対して、還元触媒としてラネーニッケルまたはラネーコバルト5～20重量部を存在させた有機溶媒に、水素ガス雰囲気中でグルタル酸アルキルエステルを導入することを特徴とする一般式 (II) :

【化 2】



(II)

10

〔式中、R¹ は前記と同じ〕

で表されるピペリジン誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ピペリジン誘導体の製造方法に関する。さらに詳しくは、抗うつ剤などとして有用なパロキセチンなどの医薬に有用な中間体であるピペリジン誘導体の製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】

20

ピペリジン誘導体は、抗うつ剤などとして有用なパロキセチンの製造中間体として用いられている。該ピペリジン誘導体の製造方法としては、2-シアノ-3-(4-フルオロフェニル)グルタル酸アルキルエステルと触媒とを一括仕込みしたのち、該2-シアノ-3-(4-フルオロフェニル)グルタル酸アルキルエステルを接触還元させることにより、ピペリジン誘導体を製造する方法が知られている〔特開平9-278754号公報〕。

【0003】

前記方法を採用した場合には、ピペリジン誘導体を比較的収率よく得ることができるという利点がある。

【0004】

しかしながら、前記方法では、一般に高価な触媒を多量に用いることが必要であるため、該触媒量をより一層低減させることができ、さらにピペリジン誘導体をより収率よく得ることができる方法の開発が待ち望まれている。

30

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、前記従来技術に鑑みてなされたものであり、少量の触媒を使用するだけで、ピペリジン誘導体を工業的に効率よく取得しうる製造方法を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】

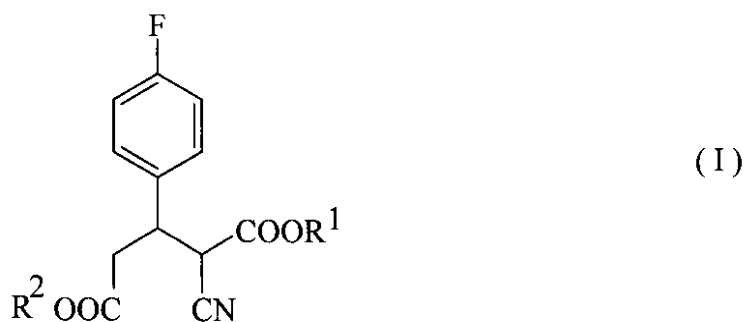
すなわち、本発明の要旨は、

一般式 (I) :

40

【0007】

【化 3】



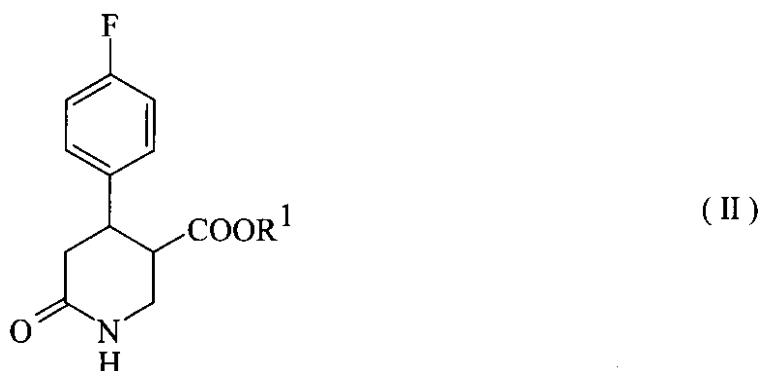
10

【0008】

〔式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して炭素数 1～5 の低級アルキル基を示す〕
 で表されるグルタル酸アルキルエステル 100 重量部に対して、還元触媒としてラネーニッケルまたはラネーコバルト 5～20 重量部を存在させた有機溶媒に、水素ガス雰囲気中でグルタル酸アルキルエステルを導入することを特徴とする一般式 (II) :

【0009】

【化 4】



20

30

【0010】

〔式中、 R^1 は前記と同じ〕
 で表されるピペリジン誘導体の製造方法に関する。

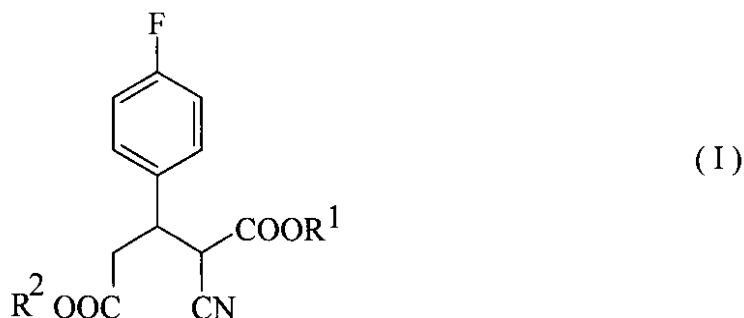
【0011】

【発明の実施の形態】

本発明の製造方法によれば、前記したように、還元触媒を存在させた水素ガス雰囲気中に、一般式 (I) :

【0012】

【化 5】



40

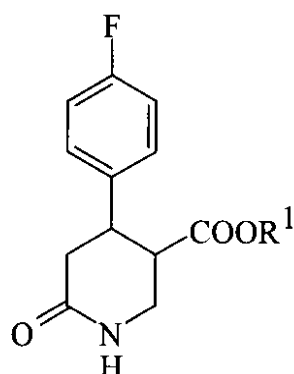
50

【0013】

〔式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して炭素数1～5の低級アルキル基を示す〕
で表されるグルタル酸アルキルエステルを導入することにより、一般式(II)：

【0014】

【化6】



(II)

10

【0015】

〔式中、 R^1 は前記と同じ〕

で表されるピペリジン誘導体を得ることができる。

【0016】

このように、本発明においては、還元触媒を存在させた水素ガス雰囲気中に、一般式(I)で表されるグルタル酸アルキルエステルを導入した場合には、還元触媒の使用量を削減することができ、しかも得られるピペリジン誘導体の収率を向上させることができるという、優れた効果が発現される。

20

【0017】

一般式(I)で表されるグルタル酸アルキルエステルにおいて、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して炭素数1～5の低級アルキル基である。 R^1 および R^2 の具体例としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基およびペンチル基があげられる。

【0018】

一般式(I)で表されるグルタル酸アルキルエステルの好ましい代表例としては、例えば、2-シアノ-3-(4-フルオロフェニル)グルタル酸ジメチル、2-シアノ-3-(4-フルオロフェニル)グルタル酸メチルメチル、2-シアノ-3-(4-フルオロフェニル)グルタル酸メチルエチル、2-シアノ-3-(4-フルオロフェニル)グルタル酸エチルエチル、2-シアノ-3-(4-フルオロフェニル)グルタル酸エチルメチル、2-シアノ-3-(4-フルオロフェニル)グルタル酸エチルエチルなどがあげられる。

30

【0019】

グルタル酸アルキルエステルを接触還元させるに際して、本発明においては、まず、還元触媒を水素ガス雰囲気中に存在させる。なお、還元触媒とグルタル酸アルキルエステルとが容易に接触するようにするためには、還元触媒をあらかじめ有機溶媒中に添加しておくことが好ましい。

【0020】

前記有機溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トルエン、酢酸メチル、酢酸エチルなどがあげられ、これらは単独でまたは2種以上を混合して用いることができる。該有機溶媒の使用量は、通常、グルタル酸アルキルエステル100重量部に対して、50～1000重量部程度であればよい。

40

【0021】

還元触媒として、ラネーコバルトまたはラネーニッケルが用いられる。

【0022】

還元触媒の使用量は、その種類などによって異なるので一概には決定することができないが、例えば、ラネー系の触媒を例にとるならば、通常、グルタル酸アルキルエステル100重量部に対して、グルタル酸アルキルエステルの接触還元を十分に行なう観点から、5

50

重量部以上とすることが望ましく、また経済性の観点から、20重量部以下とすることが望ましい。このように、本発明においては、従来よりも還元触媒の使用量が少量であっても、グルタル酸アルキルエステルの接触還元を十分に行なうことができる。

【0023】

還元触媒を存在させた雰囲気水を水素ガス雰囲気とする方法としては、例えば、オートクレーブなどの耐圧容器内に、還元触媒および必要により有機溶媒を添加し、該耐圧容器内の雰囲気水を水素ガスで置換する方法などがあげられる。なお、水素ガス雰囲気の圧力は、通常、接触還元反応を迅速に進行させる観点から、常圧～20 kgf/cm²程度とすることが好ましい。

【0024】

次に、還元触媒を存在させた水素ガス雰囲気中に、グルタル酸アルキルエステルを導入する。

【0025】

なお、グルタル酸アルキルエステルは、あらかじめ、有機溶媒に溶解しておくことが、還元触媒とグルタル酸アルキルエステルとの接触効率を高める観点から好ましい。該有機溶媒としては、前記と同様に、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トルエン、酢酸メチル、酢酸エチルなどがあげられ、これらは単独でまたは2種以上を混合して用いることができる。該有機溶媒の使用量は、通常、グルタル酸アルキルエステル100重量部に対して、50～1000重量部程度であればよい。

【0026】

還元触媒を存在させた水素ガス雰囲気中に、グルタル酸アルキルエステルを導入する際の水素ガス雰囲気の温度は、反応を迅速に進行させる観点から、常温以上、好ましくは30℃以上とすることが望ましく、また生産性の点から、150℃以下、好ましくは120℃以下とすることが望ましい。

【0027】

なお、耐圧容器を用いた場合には、グルタル酸アルキルエステルは、該耐圧容器内に圧入すればよい。

【0028】

還元触媒を存在させた水素ガス雰囲気中にグルタル酸アルキルエステルを導入した後は、該グルタル酸アルキルエステルを十分に接触還元させるために、前記反応条件で1～3時間程度、保持することが好ましい。

【0029】

グルタル酸アルキルエステルの還元の終了は、水素ガスの吸収がなくなったことにより、確認することができる。

【0030】

かくして、グルタル酸アルキルエステルを接触還元させることにより、一般式(II)で表されるピペリジン誘導体が得られる。

【0031】

反応終了後、反応溶液の液温を反応溶媒の沸点以下に冷却した後、該反応溶液に含まれている還元触媒を濾別し、有機溶媒を用いた場合には、該有機溶媒を必要により留去してもよい。得られたピペリジン誘導体は、その後、必要により、例えば、トルエンなどの有機溶媒で洗浄し、乾燥させることにより、回収することができる。

【0032】

本発明のピペリジン誘導体の製造方法によれば、グルタル酸アルキルエステルを還元触媒を存在させた水素ガス雰囲気中に添加することにより、効率よく該グルタル酸アルキルエステルを還元させてピペリジン誘導体とすることができるので、副生物の生成が少なく、したがって還元触媒が副生物による被毒での不活性化が少なく、結果的に触媒の使用量の削減が可能となるという利点がある。

【0033】

さらに、本発明の製造方法によれば、目的化合物であるピペリジン誘導体を収率よく得る

10

20

30

40

50

ことができるので、工業的に有利な方法である。

【0034】

【実施例】

次に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

【0035】

実施例

1 L容のオートクレーブに、トルエン176 ml、メタノール44 mlおよびラネーコバルト〔還元触媒〕1.8 mlを仕込み、該オートクレーブ内を水素ガス置換した後、内温118～124℃、水素ガス圧16～18 kgf/cm²とした。

10

【0036】

次に、2-シアノー3-(4-フルオロフェニル)グルタル酸ジメチル36.70 gをトルエン88 mlとメタノール22 mlとの混合溶媒に溶解させた溶液を50℃付近で加熱した後、該溶液をオートクレーブ内に圧入ポンプを用いて約3時間でオートクレーブ中に導入した。

【0037】

導入終了後、さらに同条件で2時間保ったのち、65℃まで冷却し、ラネーコバルト〔還元触媒〕を濾過して除去した。

【0038】

得られた濾液を加熱してメタノールを留去して除き、冷却して析出した結晶を濾過し、トルエンにて洗浄した。

20

【0039】

得られた結晶を乾燥させ、(±)-シス、トランス-4-(4-フルオロフェニル)-5-メトキシカルボニルピペリジン-2-オン29.66 gが得られた。収率は、2-シアノー3-(4-フルオロフェニル)グルタル酸ジメチルに対して89.83%であった。

【0040】

なお、得られた4-(4-フルオロフェニル)-5-メトキシカルボニルピペリジン-2-オンのシス/トランス比(モル比)は、41:59であった。

【0041】

比較例

30

500 ml容のオートクレーブに、メタノール200 ml、2-シアノー3-(4-フルオロフェニル)グルタル酸ジメチル42.28 g(0.151 mol)およびラネーコバルト4 mlを仕込んだ後、内温90～95℃、水素ガス圧14～16 kgf/cm²で水素ガスを添加した。

【0042】

次に、内容物を90～95℃で約1時間攪拌し、水素ガスの吸収がなくなったことを確認してから、約50℃まで冷却した。

【0043】

得られた反応溶液から触媒を濾過することで除去し、ロータリーエバポレーターにより、溶媒を除去した。

40

【0044】

得られた濃縮残渣にトルエン100 mlを添加し、生成した結晶を濾取し、乾燥させ、4-(4-フルオロフェニル)-5-メトキシカルボニルピペリジン-2-オン13.9 gを得た。収率は2-シアノー3-(4-フルオロフェニル)グルタル酸ジメチルに対して36.54%であった。

【0045】

以上の結果から、実施例の方法によれば、少ない還元触媒量でピペリジン誘導体を収率よく得ることができることがわかる。

【0046】

【発明の効果】

50

本発明の製造方法によれば、少量の触媒を使用するだけで、ピペリジン誘導体を工業的に効率よく取得するという効果が奏される。

フロントページの続き

(72)発明者 河田 義弘

大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケム株式会社総合研究所内

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特開平09-278754 (JP, A)

特開平05-025098 (JP, A)

特開平05-032592 (JP, A)

特開平07-215920 (JP, A)

特開平09-157231 (JP, A)

特開平10-081650 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

C07C

CASREACT(STN)