

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4708792号  
(P4708792)

(45) 発行日 平成23年6月22日(2011.6.22)

(24) 登録日 平成23年3月25日(2011.3.25)

(51) Int.Cl.

C O 7 D 277/82

(2006.01)

F I

C O 7 D 277/82

請求項の数 17 (全 7 頁)

|               |                               |           |                     |
|---------------|-------------------------------|-----------|---------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2004-549326 (P2004-549326)  | (73) 特許権者 | 505166340           |
| (86) (22) 出願日 | 平成15年11月3日(2003.11.3)         |           | シプラ エルティーディ         |
| (65) 公表番号     | 特表2006-506412 (P2006-506412A) |           | インド 400 008 ムンバイ ムン |
| (43) 公表日      | 平成18年2月23日(2006.2.23)         |           | バイ セントラル ペラシス ロード 2 |
| (86) 国際出願番号   | PCT/GB2003/004734             |           | 89                  |
| (87) 国際公開番号   | W02004/041797                 | (74) 代理人  | 100097456           |
| (87) 国際公開日    | 平成16年5月21日(2004.5.21)         |           | 弁理士 石川 徹            |
| 審査請求日         | 平成18年11月1日(2006.11.1)         | (72) 発明者  | ラマチャンドラ ダハルマラジ ラオ   |
| (31) 優先権主張番号  | 0225701.2                     |           | インド 400 601 マハラシュトラ |
| (32) 優先日      | 平成14年11月4日(2002.11.4)         |           | 州 ムンバイ トハネ(ウェスト) ポク |
| (33) 優先権主張国   | 英国 (GB)                       |           | フラン ロード 2 ガーデン エンクラ |
|               |                               |           | ベ 4/403             |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2, 6-ジアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールの生産方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールの生産方法であって：(i)臭素と4-アセトアミド-シクロヘキサノン水溶液とを反応させ、2-ブロモ-4-アセトアミド-シクロヘキサノンを製造する工程；(ii)チオ尿素を加え、6-アセチルアミノ-2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールを製造する工程；(iii)臭化水素酸の水溶液を加え、2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールを製造する工程；及び(iv) 2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールを単離する工程；を順次含み、該工程(iii)が工程(ii)において製造される該6-アセチルアミノ-2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールを単離せずに行われる、前記方法。

【請求項 2】

工程(i)～(iv)のいずれか3つの連続工程を、一つの反応器内で行う、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

工程(i)～(iv)を、一つの反応器内で行う、請求項1又は2記載の方法。

【請求項 4】

さらに、工程(i)の前に、4-アセトアミド-シクロヘキサノールを酸化して、4-アセトアミド-シクロヘキサノンを製造する工程を含む、請求項1、2又は3記載の方法。

【請求項 5】

4-アセトアミド-シクロヘキサノールを酸化して、4-アセトアミド-シクロヘキサノンを

製造し、かつ工程(i)～(iv)の少なくとも3つの連続工程を、一つの反応器内で行う、請求項4記載の方法。

【請求項6】

工程(i)において、該4-アセトアミド-シクロヘキサノン水溶液と臭素とを、15℃～40℃の温度で混合する、請求項1～5のいずれか1項記載の方法。

【請求項7】

該臭素と該4-アセトアミド-シクロヘキサノン溶液とを混合した後に、該混合液を、40℃～50℃の温度に加熱し、かつ該臭素化が完了するまで、この温度、又はそれに近い温度に維持する、請求項1～6のいずれか1項記載の方法。

【請求項8】

工程(ii)において、該温度を、70℃～90℃に上げる、請求項1～7のいずれか1項記載の方法。

【請求項9】

工程(iii)を、還流条件下で行う、請求項1～8のいずれか1項記載の方法。

【請求項10】

工程(iii)終了後、工程(iv)の前に、該反応混合液を、5℃～20℃に冷やし、次いで中和する、請求項1～9のいずれか1項記載の方法。

【請求項11】

さらに、工程(iv)で単離した、該2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールを、そのR(+)、及びS(-)エナンチオマーに分割し、かつ該R(+)、及び／又はS(-)エナンチオマーを回収する工程を含む、請求項1～10のいずれか1項記載の方法。

【請求項12】

プラミペキソールの合成方法であって：請求項1～11のいずれか1項記載の方法により、2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールを形成し、かつそれをプラミペキソールに変換する工程を含む、前記方法。

【請求項13】

2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールを、ハロゲン化プロピオニルを用いた反応により、プラミペキソールに変換する、請求項12記載の方法。

【請求項14】

該2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールが、該R(+)エナンチオマーである、請求項12又は13記載の方法。

【請求項15】

該2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールが、該S(-)エナンチオマーである、請求項12又は13記載の方法。

【請求項16】

該2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールが、ラセミ混合物である、請求項12又は13記載の方法。

【請求項17】

さらに、該プラミペキソールを、そのR(+)、及びS(-)エナンチオマーに分割し、かつ該R(+)、及び／又はS(-)エナンチオマーを回収する工程を含む、請求項13記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、プラミペキソールの製造に有用な中間体である、2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールの生産方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

プラミペキソールとして一般に知られている、(S)-4,5,6,7-テトラヒドロ-N6-プロピル-2,6-ベンゾチアゾールジアミン(又は(S)-2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-6-(プロピルアミノ)ベンゾチアゾール)は、ドーパミン作動薬として、初期、及び末期のパーキンソン

10

20

30

40

50

病において使用され、脳内のドーパミン受容体を活性化させる。これは、欧州特許第0186087号に記載されている。

【0003】

また、欧州特許第0186087号には、プラミペキソールを含む、様々なテトラヒドロベンゾチアゾール類の合成法が記載されている。特に、下記の反応経路による、プラミペキソールの合成法が記載されている。臭素と4-アセチルアミド-シクロヘキサノンとの最初の反応を、氷酢酸中、室温下で数時間攪拌することにより行う。続いて、還流条件下で、チオ尿素を加える。該反応混合液を、冷却し、かつ6-アセチルアミノ-2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-臭化水素酸塩の結晶を、沈殿させる。該沈殿物を濾過し、次いで、水、及びアセトンで洗浄する。次いで、該結晶を、臭化水素酸中に溶解し、かつ該溶液を、数時間還流する。次いで、2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール二臭化水素酸塩が形成された該溶液を、溶媒留去により濃縮し、かつ該残留物を、メタノール中に溶解する。その後、該2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール二臭化水素酸塩を、プラミゼキソールに変換することができる。

【発明の開示】

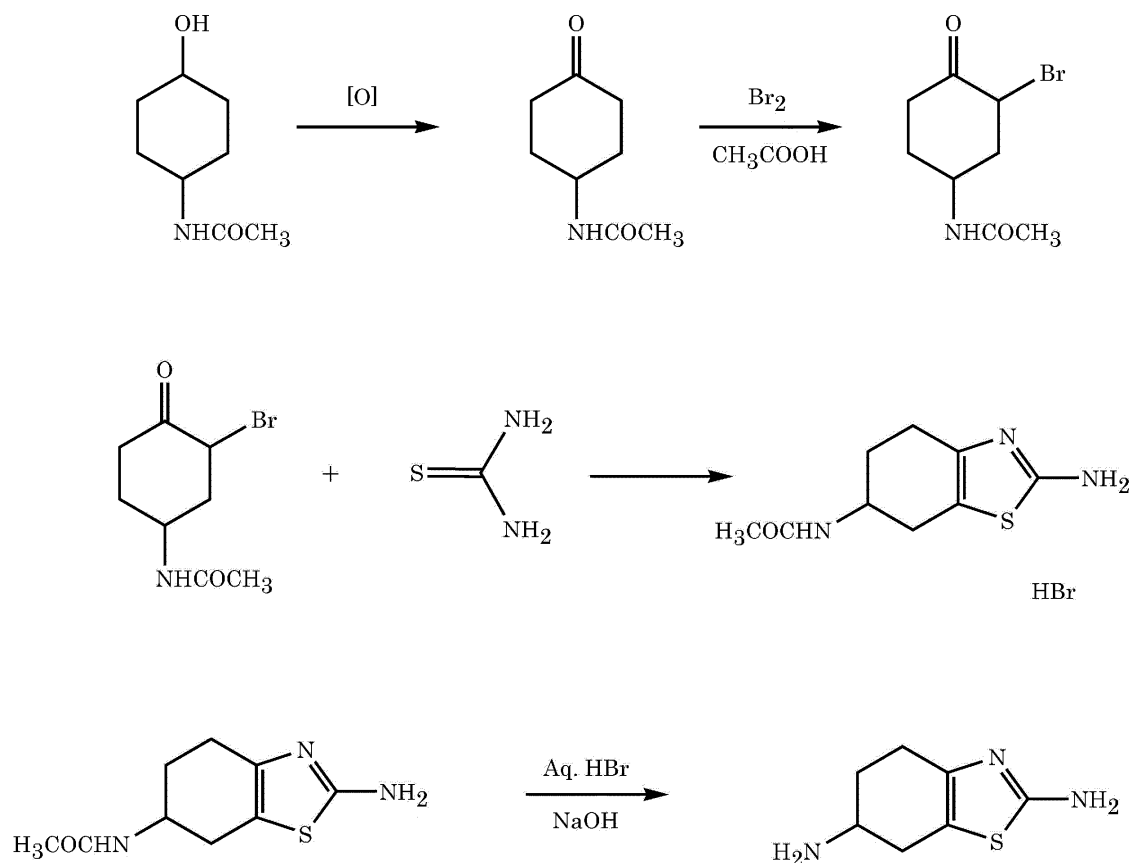
【発明が解決しようとする課題】

【0004】

この合成法を、下記反応スキームに記載する。

【0005】

【化1】



【0006】

この合成経路は、異なる条件、溶媒、温度などを各々必要とする、個々の反応工程を含む。これは、不連続工程、及び二以上の単離工程を必要とし、連続工程に比べ、長い工程時間、低い収率（各単離工程の間に、生成物が損失される。）、廃液処理の増加、及び溶媒使用の増加を伴う。

【課題を解決するための手段】

## 【0007】

今回、我々は、前述の方法における複数の単離工程を省いた、4-アセトアミド-シクロヘキサノンから2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールの合成方法を見つけた。

本発明の一態様において、2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールの合成方法を提供し、該方法は、下記工程を含む：(i)臭素と4-アセトアミド-シクロヘキサノン溶液水とを反応させ、2-ブロモ-4-アセトアミド-シクロヘキサノンを製造する工程；(i)工程(i)の後、チオ尿素を加え、6-アセチルアミノ-2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-二臭化水素酸塩を製造する工程；(iii)工程(ii)の後、臭化水素酸の水溶液を加え、2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールを製造する工程；及び (iv)工程(iii)の後、2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール遊離塩基を単離する工程である。

10

本発明の重要な特徴は、工程(ii)において製造される、6-アセチルアミノ-2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールの単離を行わずに、工程(iii)を行うことである。従って、全ての合成を、一つの反応器内で行うことができる。好ましくは、工程(i)～(iv)の少なくとも3つの連続工程を、一つの反応器内で行う。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0008】

該方法は、工程(i)の前に、4-アセトアミド-シクロヘキサノールを酸化して、4-アセトアミド-シクロヘキサノンを製造する工程を含むことができる。この工程は、その後の工程(i)～(iv)のように、同じ反応器内で行うことができ、それによって、余計な単離工程を省くことができる。

20

該酸化反応を、酸化剤を用いて行うことができ、例えば、ジョーンズ試薬、次亜塩素酸ナトリウム、二酸化マンガ、重クロム酸ピリジニウム、又は過マンガン酸カリウムがある。

工程(i)において、好ましくは、該4-アセトアミド-シクロヘキサノン溶液と該臭素とを、該反応器中、5℃～75℃の範囲内の温度で、さらに好ましくは、15℃～40℃の範囲内の温度で、最も好ましくは、室温（約25℃）で混合する。好ましくは、該臭素を、該4-アセトアミド-シクロヘキサノン溶液に滴下して加える。好ましくは、該臭素と該4-アセトアミド-シクロヘキサノン溶液とを混合した後に、好ましくは、該混合液を、30℃～80℃の範囲内の温度に、さらに好ましくは、40℃～50℃の範囲内の温度に、最も好ましくは、約45℃の温度に加熱し、かつ該臭素化が完了するまで、この温度、又はそれに近い温度に維持する。該臭素化の完了は、該臭素の特徴的茶褐色が消えることにより示される。

30

## 【0009】

工程(ii)において、好ましくは、該温度を、50℃～95℃に、さらに好ましくは、70℃～90℃に、最も好ましくは、約80℃に上げる。

工程(iii)において、好ましくは、該反応混合液を還流する。

工程(iv)において、好ましくは、該反応混合液を、1℃～35℃に、さらに好ましくは、5℃～20℃に、最も好ましくは、約10℃に冷やし、かつ次いで、該混合液を中和する。通常、該中和を、苛性アルカリ溶液（NaOH）を用いて行うが、他のアルカリを使ってもよい。中和後に、該生成物2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールを単離する。該単離を、濾過、遠心分離、又は他の適切な方法により行うことができる。単離後に、好ましくは、該生成物を、冷水で洗浄する。

40

## 【0010】

好都合なことに、4-アセトアミド-シクロヘキサノールの酸化により、該出発化合物4-アセトアミド-シクロヘキサノンを形成することができる。

上述の化合物2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールは、プラミベキソール、及び関連する化合物の製造中間体として有用なものである。

本発明の他の態様において、プラミベキソールの合成方法を提供し、該方法は、下記工程を含む：本発明の方法により、2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール

50

を形成し、次いで、それをプラミペキソールに変換する工程である。

2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールからプラミペキソールへの変換は、当業者にとって周知であり、かつ例えば、米国特許第4,731,374号に記載されている。米国特許第4,731,374号中に記載されている、すべての方法を、本発明に使用することができる。

#### 【0011】

一態様において、該2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールを、適切な反応条件下、臭化プロピオニルのような、ハロゲン化プロピオニルを用いた反応により、プラミペキソールに変換する。

2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール、及びプラミペキソールの両方は、不斉炭素原子を有し、かつ相異なる2種のエナンチオマーとして存在する：S(-)異性体、及びR(+)異性体である。しかし、プラミペキソールの該S(-)異性体の薬理活性は、該R(+)異性体の薬理活性に比べて、2倍強く、かつ一般的に使用される該名称、プラミペキソールとは、光学的に純粋なS(-)形態のことを言う。本明細書中において、“2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール”とは、各該R(+)、及びS(-)エナンチオマー、及び該ラセミ混合物を含む、これらの混合物すべてのことであり、かつ該用語“プラミペキソール”とは、各該R(+)、及びS(-)エナンチオマー、及び該ラセミ混合物のことである。

#### 【0012】

2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールのラセミ混合物の分割を、上述の工程(iv)の後に行うことができる。分割方法は、技術において公知のものである。また、プラミペキソールラセミ化合物を、分割の前に製造し、次いで、必要に応じて、該混合物を分割することができる。

該プラミペキソールラセミ化合物の分割方法は、Schneider、及びMierauにより記載されている(J. Med. Chem. 30,494 (1987))。この方法は、基質として、(±)-4,5,6,7-テトラヒドロ-N6-プロピル-2,6-ベンゾチアゾールジアミンの該ジアミノ誘導体、及び分割剤として、L(+)-酒石酸を使用する。分割後に、プロピオン無水物との反応工程、続いて、該プロピオニル中間体の還元工程を含む、該ジアミノ前駆体の1種のエナンチオマーの二段階プロピル化より、光学活性プラミペキソールを調製することができる。

#### 【0013】

本発明の合成方法は、中間化合物を単離する必要性を省き、かつ従って、該収率は高く、かつ該工程時間は減らされる。さらに、有機溶媒(例えば、酢酸)が存在しないために、該コストを低減させ、かつ該反応条件を、穏やかにする—該穏やかな反応条件は、また、生成物純度において、プラス効果がある。

さらに、次の実施例を参照して、本発明を記載する。

#### 【実施例】

##### 【0014】

##### (実施例1)

室温下、臭素(112 g)を、水500 ml中の4-アセトアミドシクロヘキサノン(100 g)溶液に滴下して加えた。該混合液を約45℃に暖め、かつ、該臭素の色がなくなるまで、この温度を維持した。これに、チオ尿素(125 g)を加え、かつ該混合液を、約80℃に加熱した。これに、臭化水素酸水溶液(100 ml)を加え、かつ該反応器の内容液を還流した。次いで、該内容液を、約10℃に冷やし、かつ苛性アルカリ溶液で中和した。該生成物2,6-ジアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾールを、濾過により単離し、かつ冷水で洗浄し、かつ乾燥した。該生成物は、オフホワイト色であり、収量は、重量において、約60 gであった。

##### 【0015】

##### (実施例2)

アセトン(1 L)中の4-アセトアミド-シクロヘキサノール(100 g)の溶液に、10-15℃で、ジョーンズ試薬(酸化クロム68.5 g、硫酸105 g、及び水400 mlから調製されている。)

を加えた。該試薬の過剰量を、イソプロパノール(400 ml)を加えてクエンチし、かつ該溶媒を、減圧下で除去した。酢酸エチル(600 ml)を加え、該内容液を、10分間攪拌し、かつ該下の水相部分を、取り除いた。酢酸エチルを、減圧下で濃縮し、かつ該残留物を、水(500 ml)中に溶解した。臭素(112 g)を、滴下により加え、かつ次の反応を、実施例 1 に記載されているように行った。

【0016】

(実施例 3)

水(300 ml)中の4-アセトアミド-シクロヘキサノール(100 g)の懸濁液に、10%次亜塩素酸ナトリウム (500 ml)の溶液を加え、かつ該内容液を室温で、12時間攪拌した。これに、液体の臭素(112 g)を加え、かつ次の反応を、実施例 1 に記載されているように行った。

10

。上述の本発明を、変更することができることは、明らかであろう。

---

フロントページの続き

(72)発明者 ナラヤンラオ ラジェンドラ カンカン  
インド 400 084 マハラシュトラ州 ムンバイ グラトコパル (ウェスト) エヌエスエ  
ス ロード エヌビーディー ソサイエティ A-3/5

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 特開昭61-155377 (JP, A)  
国際公開第02/022590 (WO, A1)  
SCHNEIDER, C. S., Dopamine Autoreceptor Agonists: Resolution and Pharmacological Activity of 2,6-Diaminotetrahydrobenzothiazole and an Aminothiazole Analogue of Apomorphine, Journal of Medicinal Chemistry, 1987年, 30(3), p. 494-498  
ALLINGER J, TETRAHEDRON, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, 1958年, V2, P64-74  
ALLINGER N L, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 米国, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 1958年10月20日, V80 N20, P5476-5480

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 277/82

REGISTRY(STN)

CAplus(STN)