

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-143925

(P2010-143925A)

(43) 公開日 平成22年7月1日(2010.7.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 211/22 (2006.01)	C O 7 D 211/22 C S P	4 B O 6 4
A61P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	4 C O 5 4
A61P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	4 C O 5 5
A61P 11/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/04	4 C O 7 6
A61P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	4 C O 8 6
審査請求 有 請求項の数 56 O L (全 158 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-296809 (P2009-296809)	(71) 出願人	309024066
(22) 出願日	平成21年12月28日 (2009.12.28)		アベンティス・ホールディングス・インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2000-535626 (P2000-535626) の分割		アメリカ合衆国デラウェア州19807. グリーンビル, スウィート200, ケネット・パイク3711
原出願日	平成11年3月11日 (1999.3.11)	(71) 出願人	397056695
(31) 優先権主張番号	09/042, 251		サノフィーアベンティス・ドイチュラント・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
(32) 優先日	平成10年3月13日 (1998.3.13)		ドイツ連邦共和国デー65929フランクフルト・アム・マイン, ブリュニングシュトラッセ50
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100127926
(31) 優先権主張番号	09/250, 718		弁理士 結田 純次
(32) 優先日	平成11年2月16日 (1999.2.16)		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 (R) - α - (2, 3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル) エチル] - 4-ピペリジンメタノールの製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 (R) - α - (2, 3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (フルオロフェニル) エチル] - 4-ピペリジンメタノールの種々の製造方法を提供。

【解決手段】 (R) - α - (2, 3-ジメトキシフェニル) - 4-ピペリジンメタノールを4-フルオロフェニルエチルアルキル化剤と反応させる方法、4-[1-オキソ-1-(2, 3-ジメトキシフェニル) メチル] - N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル) ピペリジンをキラル還元剤と反応させる方法や、 α - (2, 3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル) エチル] - 4-ピペリジンメタノール、酪酸エステルを選択的酵素加水分解する方法など。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノールである化合物。

【請求項 2】

4 - [1 - オキソ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジンである化合物。

【請求項 3】

(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩である化合物。

10

【請求項 4】

ほぼ 110 ~ ほぼ 115 の融点範囲を特徴とする、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

ほぼ 170 ~ ほぼ 172 の融点範囲を特徴とする、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピリジンである化合物。

【請求項 7】

4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル)ピリジンである化合物。

20

【請求項 8】

4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジンである化合物。

【請求項 9】

ほぼ 25 μm から ほぼ 250 μm までの粒径範囲を有する(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノールである化合物。

【請求項 10】

粒径範囲がほぼ 30 μm から ほぼ 240 μm までである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

粒径範囲がほぼ 38 μm から ほぼ 224 μm までである、請求項 10 に記載の化合物。

30

【請求項 12】

化合物のほぼ 3 重量% ~ ほぼ 60 重量% が約 45 μm より小さい粒径を有し、化合物のほぼ 0.5 重量% ~ ほぼ 60 重量% が約 90 μm より大きい粒径を有し、そして化合物のほぼ 25 重量% ~ 約 85 重量% が約 45 μm から 約 90 μm までの粒径範囲を有する、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 13】

化合物のほぼ 5 重量% ~ ほぼ 55 重量% が約 40 μm より小さい粒径を有し、化合物のほぼ 1 重量% ~ ほぼ 55 重量% が約 95 μm より大きい粒径を有し、そして化合物のほぼ 30 重量% ~ ほぼ 80 重量% が約 40 μm から 約 95 μm までの粒径範囲を有する、請求項 10 に記載の化合物。

40

【請求項 14】

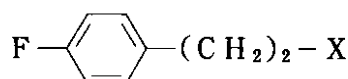
化合物のほぼ 8 重量% ~ ほぼ 53 重量% が約 38 μm より小さい粒径範囲を有し、化合物のほぼ 33 重量% ~ ほぼ 78 重量% が約 38 μm から 約 101 μm までの粒径範囲を有し、そして化合物のほぼ 2 重量% ~ ほぼ 50 重量% が約 101 μm から 約 224 μm までの粒径範囲を有する、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 15】

(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを製造する方法であって、(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノールを構造：

50

【化 1】



(式中、Xは、ハライドまたはメタンスルホネートである)
の適当な4-フルオロフェニルエチルアルキル化剤と反応させることより成る方法。

【請求項 16】

(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールを製造する方法であって、4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-エチル)ピペリジンを適当なキラル還元剤と反応させることより成る方法。

10

【請求項 17】

キラル還元剤が(+)-β-クロロジソピノカンフェニルボランである、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールを製造する方法であって、4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニルエチル)ピペリジンを適当なキラル還元剤と反応させることより成る方法。

20

【請求項 19】

キラル還元剤が(+)-β-クロロジソピノカンフェニルボランである、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールを製造する方法であって、工程：

a) α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールを(2S,3S)-(+)-ジ-(p-アニソイル)酒石酸と反応させて、(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+)-ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩と(S)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+)-ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩とのラセミ混合物を得ること；

30

b) (R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+)-ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩を選択結晶化によって(S)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+)-ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩から分離すること；

c) (R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+)-ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩を適当な塩基と反応させて、(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールを得ること；

40

より成る方法。

【請求項 21】

α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+)-ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩を製造する方法であって、α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールを適当な溶媒中で(2S,3S)-(+)-ジ-(p-アニソイル)酒石酸と反応させることより成る方法。

50

【請求項 2 2】

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩を製造する方法であって、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩を選択結晶化によって(S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩から分離することより成る方法。

【請求項 2 3】

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを製造する方法であって、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩を適当な塩基と反応させることより成る方法。

【請求項 2 4】

適当な溶媒が 2 - ブタノンである、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 5】

適当な溶媒がメタノールである、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 6】

適当な溶媒が酢酸水溶液である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 7】

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを製造する方法であって、工程：

a) α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、酪酸エステルに選択的酵素加水分解を行って、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールと(S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、酪酸エステルとの混合物を得ること；

b) (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを(S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、酪酸エステルから分離すること；

より成る方法。

【請求項 2 8】

選択的酵素加水分解をカンジダ・シリンドラセア (*Candida cylindracea*) のリパーゼを使用して実施する、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを製造する方法であって、エチル N - (4 - フルオロフェニルチオアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジンを使用することより成る方法。

【請求項 3 0】

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを製造する方法であって、1 - (4 - カルボエトキシピペリジン) - 2 - (4 - フルオロフェニル) エタンを使用することより成る方法。

【請求項 3 1】

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを製造する方法であって、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジンを使用することより成る方法。

【請求項 3 2】

ほぼ 25 μm からほぼ 250 μm までの粒径範囲を有する (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを製造する方法であって、工程：

a) 1つの容器中で、結晶化させる (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールのほぼ 4 % からほぼ 20 % までを使用して、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールの種晶を含む (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールの飽和溶液を生成させること；

b) もう1つの容器中で、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを、その中では (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールが中温で高い溶解度を示して工程 a で形成された溶液中に存在する種晶と合わせたとき溶媒が過飽和溶液を生ずる溶媒に溶解させることによって、残りの (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールの溶液を生成させること；

c) 単離温度での溶解度を最小にすることによって受容できる収率を保持するために、適当なアンチソルベントの添加によって溶媒組成を調整しながら、工程 b) で形成された溶液を工程 a) で形成された溶液に加えること；

d) 溶液中の (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを種晶上で結晶化させること；

より成る方法。

【請求項 3 3】

工程 a) の種晶を含む飽和溶液を、工程：

1) 1つの容器中で、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールのほぼ 1 % ~ ほぼ 6 % を、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールが比較的高い溶解度を示す溶媒に溶解させること；

2) 工程 1) の溶液および適当なアンチソルベントを合わせて別の容器内に入れること；

3) 別の容器中で、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールのほぼ 3 % ~ ほぼ 12 % を、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールが工程 1) で使用したものよりも低い溶解度を示す溶媒に溶解させること；および

4) 工程 3) の溶液を工程 2) の溶液に加えること；

によって形成させる、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

工程 1) の溶液および適当なアンチソルベントを、工程 2) において両者を連続的に適当な容器に供給することによって合わせる、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

工程 1) の溶液および適当なアンチソルベントを定速度および一定の比率で連続的に適当な容器に供給する、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

工程 1) で使用する溶媒がメタノールである、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 7】

工程 2) で使用するアンチソルベントが水である、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 8】

工程 3) で使用する溶媒がイソプロパノールである、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 9】

10

20

30

40

50

工程 b) で使用する溶媒がイソプロパノール水溶液である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 40】

工程 c) で使用するアンチソルベントが水である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 41】

4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジンを製造する方法であって、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピリジンに適当な触媒を使用して接触水素化を行うことより成る方法。

【請求項 42】

触媒が炭素上のロジウム触媒である、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

10

(R) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステルを製造する方法であって、4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステルを適当なキラル還元剤と反応させることより成る方法。

【請求項 44】

キラル還元剤が (+) - β - クロロジソピノカンフェニルボランである、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 45】

キラル還元剤がカリウム 9 - O - (1, 2 - イソプロピリジン - 5 - デオキシ - α - D - キシロフラノシル - 9 - ボラビシクロ [3.3.1] ノナンである、請求項 43 に記載の方法。

20

【請求項 46】

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノールを製造する方法であって、工程：

a) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジンを適当なキラル酸と反応させて、(R) - 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン、キラル酸塩と (S) - 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン、キラル酸塩とのラセミ混合物を得ること；

30

b) (R) - 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン、キラル酸塩を (S) - 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン、キラル酸塩から分離すること；および

c) (R) - 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン、キラル酸塩を適当な塩基と反応させて、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノールを得ること；

より成る方法。

【請求項 47】

キラル酸が (2 R, 3 R) - (-) - ジ - (p - トルオイル) 酒石酸である、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

40

キラル酸が (2 R, 3 R) - (-) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸である、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 49】

4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジンを製造する方法であって、4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピリジンを適当な還元剤と反応させることより成る方法。

【請求項 50】

還元剤がロジウム / アルミナである、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

還元剤がロジウム / 炭素である、請求項 49 に記載の方法。

50

【請求項 5 2】

4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジンを製造する方法であって、4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジンを適当な還元剤と反応させることより成る方法。

【請求項 5 3】

4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピリジンを製造する方法であって、リチオ化したベラトロールを適当な非プロトン性溶媒の存在下において4 - ピリジンカルボキシアルデヒドと反応させることより成る方法。

【請求項 5 4】

非プロトン性溶媒がトルエンである、請求項 5 3 に記載の方法。

10

【請求項 5 5】

非プロトン性溶媒がトルエンとテトラヒドロフランとの混合物である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 6】

非プロトン性溶媒がトルエンとヘキサンとの混合物である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 7】

4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジンを製造する方法であって、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジンを適当な塩基および適当な溶媒の存在下において適当な4 - フルオロフェニルアセチル化試薬と反応させることより成る方法。

20

【請求項 5 8】

α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを製造する方法であって、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジンを適当な溶媒の存在下において適当な還元剤と反応させることより成る方法。

【請求項 5 9】

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを製造する方法であって、工程：

30

a) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジンを適当な溶媒の存在下において適当な還元剤と反応させて、 α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを得ること；

b) α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを (2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸と反応させて、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩と (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩とのラセミ混合物を得ること；

40

c) (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩を選択結晶化によって (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩から分離すること；および

d) (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩を適当な塩基と反応させて、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル)

50

- 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを得ること ;
より成る方法。

【請求項 6 0】

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを製造する方法であって、工程 :

a) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジンを適当な塩基および適当な溶媒の存在下において適当な 4 - フルオロフェニルアセチル化試薬と反応させて、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジンを得ること ;

b) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジンを適当な溶媒の存在下において適当な還元剤と反応させて、 α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを得ること ;

c) α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを (2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸と反応させて、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩と (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩とのラセミ混合物を得ること ;

d) (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩を選択結晶化によって (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩から分離すること ; および

e) (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩を適当な塩基と反応させて、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを得ること ;

より成る方法。

【請求項 6 1】

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを製造する方法であって、工程 :

a) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジンに接触水素化を行って、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジンを得ること ;

b) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジンを適当な塩基および適当な溶媒の存在下において適当な 4 - フルオロフェニルアセチル化試薬と反応させて、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジンを得ること ;

c) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジンを適当な溶媒の存在下において適当な還元剤と反応させて、 α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを得ること ;

d) α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを (2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸と反応させて、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p

10

20

30

40

50

- アニソイル) 酒石酸塩と (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩とのラセミ混合物を得ること；

e) (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩を選択結晶化によって (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩から分離すること；および

f) (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩を適当な塩基と反応させて、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを得ること；

10

より成る方法。

【請求項 6 2】

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを製造する方法であって、工程：

a) リチオ化したベラトロールを適当な非プロトン性溶媒の存在下において 4 - ピリジンカルボキシアルデヒドと反応させて、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピリジンを得ること；

20

b) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピリジンに接触水素化を行って、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジンを得ること；

c) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジンを適当な塩基および適当な溶媒の存在下において適当な 4 - フルオロフェニルアセチル化試薬と反応させて、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキシ - エチル) ピペリジンを得ること；

d) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキシ - エチル) ピペリジンを適当な溶媒の存在下において適当な還元剤と反応させて、 α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを得ること；

30

e) α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを (2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸と反応させて、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩と (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩とのラセミ混合物を得ること；

f) (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩を選択結晶化によって (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩から分離すること；および

40

g) (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩を適当な塩基と反応させて、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを得ること；

より成る方法。

【請求項 6 3】

50

4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジンを製造する方法であって、工程：
a) リチオ化したベラトロールを適当な非プロトン性溶媒の存在下において 4 - ピリジンカルボキシアルデヒドと反応させて、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピリジンを得ること；
b) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピリジンに接触水素化を行って、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジンを得ること；および
c) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジンを適当な塩基および適当な溶媒の存在下において適当な 4 - フルオロフェニルアセチル化試薬と反応させて、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジンを得ること；より成る方法。

10

【請求項 6 4】

4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジンを製造する方法であって、工程：
a) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピリジンに接触水素化を行って、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジンを得ること；および
b) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジンを適当な塩基および適当な溶媒の存在下において適当な 4 - フルオロフェニルアセチル化試薬と反応させて、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジンを得ること；より成る方法。

20

【請求項 6 5】

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール；ラクトース一水和物；微結晶性セルロース；クロスカルメロースナトリウム；コロイド状二酸化ケイ素；およびステアリン酸マグネシウムより成る医薬組成物。

30

【請求項 6 6】

約 3 重量 / 重量 % から約 15 重量 / 重量 % までの (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール；約 50 重量 / 重量 % から約 90 重量 / 重量 % までのラクトース一水和物；約 3 重量 / 重量 % から約 15 重量 / 重量 % までの微結晶性セルロース；約 2 重量 / 重量 % から約 10 重量 / 重量 % までのクロスカルメロースナトリウム；約 0.1 重量 / 重量 % から約 1 重量 / 重量 % までのコロイド状二酸化ケイ素；および約 0.1 重量 / 重量 % から約 2 重量 / 重量 % までのステアリン酸マグネシウムより成る請求項 6 5 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 6 7】

約 4 重量 / 重量 % から約 11 重量 / 重量 % までの (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール；約 70 重量 / 重量 % から約 85 重量 / 重量 % までのラクトース一水和物；約 5 重量 / 重量 % から約 11 重量 / 重量 % までの微結晶性セルロース；約 3 重量 / 重量 % から約 6 重量 / 重量 % までのクロスカルメロースナトリウム；約 0.2 重量 / 重量 % から約 0.5 重量 / 重量 % までのコロイド状二酸化ケイ素；および約 0.4 重量 / 重量 % から約 0.8 重量 / 重量 % までのステアリン酸マグネシウムより成る請求項 6 6 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 6 8】

約 5 重量 / 重量 % (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール；約 79 重量 / 重量 % ラクトース一水和物；約 10 重量 / 重量 % 微結晶性セルロース；約 5 重量 / 重量 % クロスカルメロースナトリウム；約 0.4 重量 / 重量 % コロイド状二酸化ケイ素；および約 0.5 重量 / 重量

50

%ステアリン酸マグネシウムより成る請求項 6 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 9】

約 10 重量 / 重量 % (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール ; 約 7.4 重量 / 重量 % ラクトース一水和物 ; 約 10 重量 / 重量 % 微結晶性セルロース ; 約 5 重量 / 重量 % クロスカルメロースナトリウム ; 約 0.4 重量 / 重量 % コロイド状二酸化ケイ素 ; および約 0.5 重量 / 重量 % ステアリン酸マグネシウムより成る請求項 6 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 0】

約 6 重量 / 重量 % (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール ; 約 8.3 重量 / 重量 % ラクトース一水和物 ; 約 6 重量 / 重量 % 微結晶性セルロース ; 約 3 重量 / 重量 % クロスカルメロースナトリウム ; 約 0.2 重量 / 重量 % コロイド状二酸化ケイ素 ; および約 0.75 重量 / 重量 % ステアリン酸マグネシウムより成る請求項 6 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 1】

約 7 重量 / 重量 % (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール ; 約 8.0 重量 / 重量 % ラクトース一水和物 ; 約 7 重量 / 重量 % 微結晶性セルロース ; 約 4 重量 / 重量 % クロスカルメロースナトリウム ; 約 0.3 重量 / 重量 % コロイド状二酸化ケイ素 ; および約 0.75 重量 / 重量 % ステアリン酸マグネシウムより成る請求項 6 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 2】

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールが約 2.5 μm ~ ほぼ 250 μm の粒径を有する、請求項 6 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 3】

ほぼ 50 重量 % 以上の (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールがほぼ 7.5 μm ~ ほぼ 250 μm の粒径範囲を有し、そして 50 重量 % 以上のラクトース一水和物がほぼ 7.5 μm ~ ほぼ 250 μm の粒径範囲を有する、請求項 7 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 4】

固体単位投与形態が錠剤である、請求項 7 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 5】

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール ; ラクトース一水和物 ; 微結晶性セルロース ; クロスカルメロースナトリウム ; コロイド状二酸化ケイ素 ; およびステアリン酸マグネシウムより成る錠剤を製造する方法であって、工程 :

1) (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールおよびラクトースを適当な配合機に加えてブレンドすることによって (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールおよび全ラクトースの一部より成るプレブレンドを製造すること ;

2) 残りのラクトースのほぼ半分を別の適当な配合機に加え、この配合機にクロスカルメロースナトリウム、微結晶性セルロース、およびプレブレンド混合物を加え、続いて残りのラクトースを加えてブレンドすること ;

3) 上記配合機にステアリン酸マグネシウムおよびコロイド状二酸化ケイ素を加え、ブレンドして、最終的なブレンドを形成させること ; および

4) 最終的なブレンドを圧縮して錠剤にすること ;

より成る方法。

【請求項 7 6】

工程 1) で使用する全ラクトースの一部が組成物で使用する全ラクトースの約 15 重量 / 重量 % から約 40 重量 / 重量 % までである、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 77】

工程 1) で使用する全ラクトースの一部が組成物で使用する全ラクトースの約 20 重量 / 重量 % から約 30 重量 / 重量 % までである、請求項 76 に記載の方法。

【請求項 78】

(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール; ラクトース-水和物; 微結晶性セルロース; クロスカルメロースナトリウム; コロイド状二酸化ケイ素; およびステアリン酸マグネシウムより成る錠剤を製造する方法であって、工程:

1) (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、ラクトース、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウムおよびコロイド状二酸化ケイ素を適当な配合機に加えてブレンドすることによって (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、ラクトース、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウムおよびコロイド状二酸化ケイ素より成るプレブレンドを製造すること;

2) 上記プレブレンドを篩を通してスクリーニングして別の配合機に入れてブレンドすること;

3) スクリーニングしたプレブレンドを含む配合機にステアリン酸マグネシウムをスクリーニングして入れてブレンドすること; および

4) 最終的なブレンドを圧縮して錠剤にすること;

【請求項 79】

精神分裂病、不安、異型アングナ、拒食症、レイノー現象、間欠性跛行、冠状または末梢血管痙攣、線維筋痛、不整脈、血栓疾患を治療する方法であって、治療上有効量の、ほぼ 75 μm ~ ほぼ 250 μm の粒径範囲を有する (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールをその必要な患者に投与することより成る方法。

【請求項 80】

神経弛緩剤治療に関連する錐体外路症状を制御する方法であって、治療上有効量の、ほぼ 75 μm ~ ほぼ 250 μm の粒径範囲を有する (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールをその必要な患者に投与することより成る方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールの新規な製造方法を目的とする。

【背景技術】

【0002】

α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールは、1992 年 12 月 8 日に発行された米国特許第 5,169,096 号に一般的に記載され、その開示は、参照によって本明細書中に組み込まれるものとする。(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールは、その後 1992 年 7 月 28 日に発行された米国特許第 5,134,149 号に記載され、その開示は、参照によって本明細書中に組み込まれるものとする。1997 年 12 月 23 日発行の米国特許第 5,700,813 号、1997 年 12 月 23 日発行の米国特許第 5,700,812 号、および 1996 年 10 月 1 日発行の米国特許第 5,561,144 号 (これらの各々の開示は、参照によって本明細書中に組み込まれるものとする) には、精神分裂病、不安、異型アングナ、拒食症、レイノー現象、間欠性跛行、冠状または末梢血管痙攣、線維筋痛、不整脈、血栓疾患を包

10

20

30

40

50

含する多数の病気の状態の治療における、そして神経弛緩剤治療に関連する錐体外路症状を制御する際の、5HT₂受容体アンタゴニストとしての(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールの使用が記載されている。

【0003】

以前に報告された(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールの製法は、α-メトキシフェニル酢酸の(+)-異性体を用いてα-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールをエステル化してジアステレオマー混合物を生成させることを包含していた。その後これらのジアステレオマーをクロマトグラフィーによって分離し、(+,+) -ジアステレオマーを加水分解して、(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールを得た。

10

【発明の概要】

【0004】

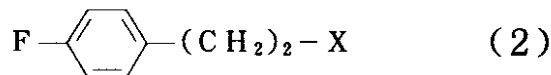
本発明は、(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の種々の製造方法を提供する。

こうして、1つの態様においては、(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-4-ピペリジンメタノール(1)を構造：

20

【0005】

【化1】



(式中、Xは、ハライドまたはメタンスルホネートである)

の適当な4-フルオロフェニルエチルアルキル化剤と反応させることより成る、(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を製造する方法が提供される。

30

【0006】

本発明のもう1つの態様においては、4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)を(+)-β-クロロジイソピノカンフェニルボランのような適当なキラル還元剤と反応させることより成る、(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を製造する方法が提供される。

40

【0007】

さらにもう1つの態様においては、4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニルエチル)ピペリジン(6)を(+)-β-クロロジイソピノカンフェニルボランのような適当なキラル還元剤と反応させることより成る、(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を製造する方法が提供される。

40

【0008】

本発明のさらにもう1つの態様においては、(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を製造する方法であって、工程：a) α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)を(2S,3S)-(+)-ジ-(p-アニソイル)酒石酸と反応させて、(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+)-ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a)と(S)-α

50

- (2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-
 - ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3b)とのラセミ混合物を得ること；b)(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-
 - 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a)を選択結晶化によって(S)-
 - α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3b)から分離すること；およびc)(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-
 - 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a)を適当な塩基と反応させ、適当な溶媒で抽出し、通常の方法で単離して、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-
 - 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を得ることより成る方法が提供される。

10

【0009】

本発明のさらにもう1つの態様においては、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を製造する方法であって、a) α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、酪酸エステル(5a)に、例えばカンジダ・シリンドラセア(*Candida cylindracea*)のリパーゼを使用して、選択的酵素加水分解を行って、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)と(S)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、酪酸エステル(5b)との混合物を得ること；およびb)(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を(S)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、酪酸エステル(5b)から分離することより成る方法が提供される。

20

【0010】

さらにもう1つの態様においては、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を製造する方法であって、エチルN-(4-フルオロフェニルチオアセチル)-4-カルボキシルピペリジン(24)を使用することより成る方法が提供される。

30

【0011】

さらにもう1つの態様においては、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を製造する方法であって、N-(4-フルオロフェニルアセチル)-4-カルボキシルピペリジン(21)を使用することより成る方法が提供される。

【0012】

さらにもう1つの態様においては、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を製造する方法であって、1-(4-カルボエトキシピペリジン)-2-(4-フルオロフェニル)エタン(25)を使用することより成る方法が提供される。

40

【0013】

さらにもう1つの態様においては、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を製造する方法であって、工程：a)リチオ化したベラトロールを適当な非プロトン性溶媒の存在下において4-ピリジンカルボキシアリデヒド(9)と反応させて、4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピリジン(10)を得ること；b)4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピリジン(10)に接触水素化を行って、4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]

50

ル] ピペリジン (1 1) を得ること ; c) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (1 1) を適当な塩基および適当な溶媒の存在下において適当な 4 - フルオロフェニルアセチル化試薬と反応させて、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (2 0) を得ること ; d) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (2 0) を適当な溶媒の存在下において適当な還元剤と反応させて、 α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) を得ること ; e) α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) を (2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸と反応させて、(R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) と (S) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 b) とのラセミ混合物を得ること ; f) (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 b) を選択結晶化によって (S) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) から分離すること ; および g) (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) を適当な塩基と反応させて、(R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を得ることより成る方法が提供される。

【 0 0 1 4 】

本発明の別の態様は、ほぼ 2 5 μ m からほぼ 2 5 0 μ m までの粒径範囲を有する (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) 、およびこのものを製造する方法であって : a) 1 つの容器中で、結晶化させるべき (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) のほぼ 4 % からほぼ 2 0 % までを使用して、(R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) の種晶を含む (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) の飽和溶液を生成させること ; b) もう 1 つの容器中で、(R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を、その中では (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) が中温 (すなわち、約 3 5 から約 7 5 までの温度) で高い溶解度を示して工程 a で形成された溶液中に存在する種晶と合わせたとき溶媒が過飽和溶液を生ずるであろう溶媒に溶解させることによって、残りの (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) の溶液を生成させること ; c) 単離温度での溶解度を最小にすることによって受容できる収率を保持するために、適当なアンチソルベントの添加によって溶媒組成を調整しながら、工程 b) で形成された溶液を工程 a) で形成された溶液に加えること ; および d) 溶液中の (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を種晶上で結晶化させることより成る方法を提供する。

【 0 0 1 5 】

(R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)

エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) の製造において有用な特定の新規な中間体もまた、本発明によって包含され、これらは：(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール (1)；4 - [1 - オキソ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン (4)；3) (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩 (3a)；4) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピリジン (10)；5) 4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル)ピリジン (12)；および 6) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン (20)である。

【0016】

また、(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) の製造において有用な種々の中間体を製造するための特定の新規な方法も本発明において提供される。例えば、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピリジン (10) に、炭素上のロジウムのような適当な触媒を使用して接触水素化を行うことより成る、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン (11) を製造する方法が提供される。4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル (7) を (+) - β - クロロジイソピノカンフェニルボランまたはカリウム 9 - O - (1,2 - イソプロピリジン - 5 - デオキシ - α - D - キシロフラノシル - 9 - ボラビシクロ [3.3.1] ノナン) のような適当なキラル還元剤と反応させることより成る、(R) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル (8) を製造する方法が提供される。また、(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール (1) を製造する方法であって、工程：a) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン (11) を (2R,3R) - (-) - ジ - (p - トルオイル)酒石酸または (2R,3R) - (-) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸のような適当なキラル酸と反応させて、(R) - 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン、キラル酸塩と (S) - 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン、キラル酸塩とのラセミ混合物を得ること；b) (R) - 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン、キラル酸塩を (S) - 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン、キラル酸塩から分離すること；および c) (R) - 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン、キラル酸塩を適当な塩基と反応させて、(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール (1) を得ることより成る方法が提供される。また、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン (11) を製造する方法であって、4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル)ピリジン (12) を触媒としてロジウム / アルミナまたはロジウム / 炭素を用いる接触水素化のように、適当な還元剤と反応させることより成る方法が提供される。さらに、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン (20) を製造する方法であって、4 - [1 - オキソ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン (4) を適当な還元剤と反応させることより成る方法が提供される。

【0017】

もう 1 つの態様においては、精神分裂病、不安、異型アングナ、拒食症、レイノー現象、間欠性跛行、冠状または末梢血管痙攣、線維筋痛、不整脈、血栓疾患を治療する方法および神経弛緩剤治療に関連する錐体外路症状を制御する際の方法が提供され、これらの方法は、有効量の (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオ

10

20

30

40

50

ロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールを投与することより成るが、ここで(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールは、ほぼ25 μ m~ほぼ250 μ mの粒径範囲を有する。

【0018】

さらに別の態様においては、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールがほぼ25 μ m~ほぼ250 μ mの粒径範囲を有している組成物を包含する、有効量の(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールを含有する医薬組成物が提供される。

さらに別の態様においては、有効量の(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールを含有する医薬組成物を製造する方法が提供される。

【0019】

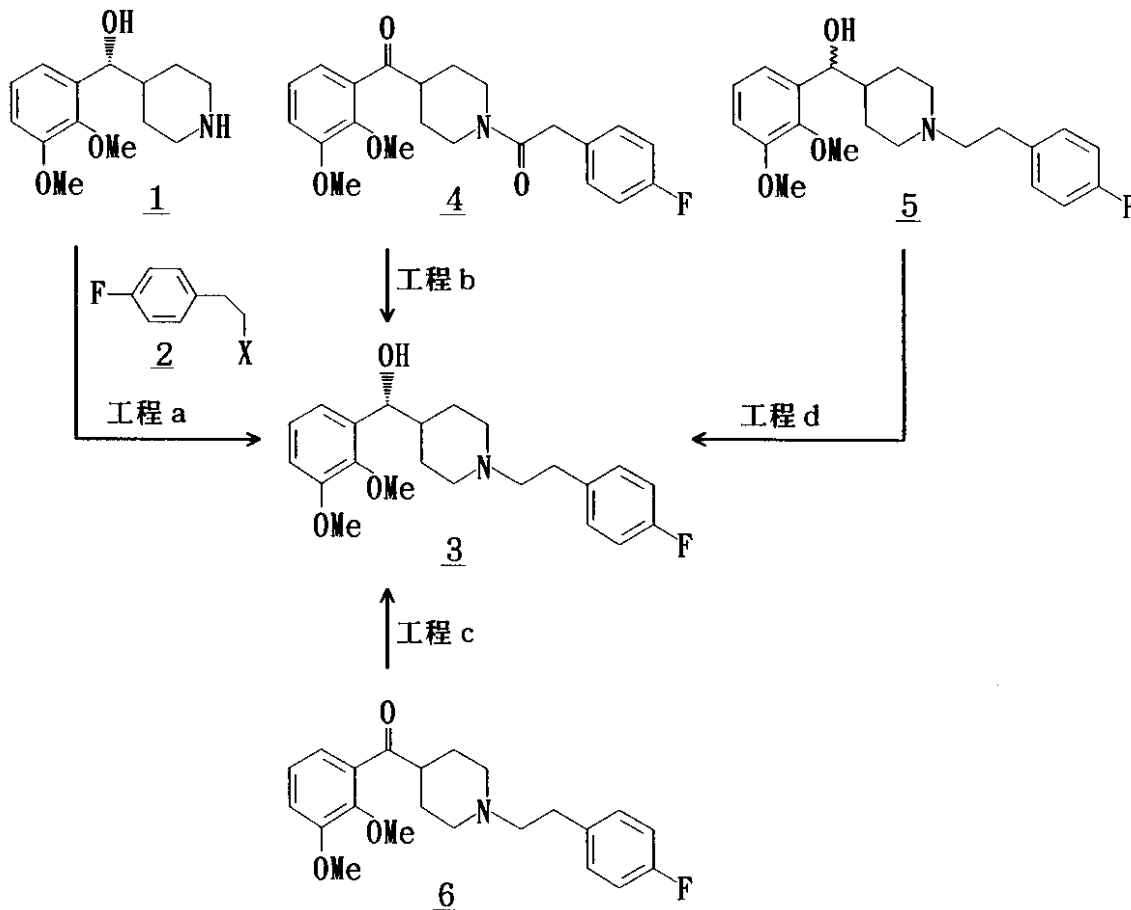
[発明の詳細]

スキーム A は、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の製造のための本発明の種々の方法を示す。

【0020】

【化2】

スキーム A



【0021】

スキーム A、工程 a では、当業者には周知の技術および手順を使用して(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-4-ピペリジンメタノール(1)のピペリジン官能基を構造(2)の4-フルオロフェニルエチルアルキル化剤と反応させて、(R)- α -(2

, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を得る。

【 0 0 2 2 】

例えば、約 8 0 % ないし > 9 9 % の鏡像体過剰率 (ee) をもつ (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール (1) を、場合によりヨウ化ナトリウムのような適当な触媒の存在下において、炭酸カリウムのような適当な塩基の存在下においてアセトニトリルまたはテトラヒドロフラン水溶液のような適当な有機溶媒中で構造 (2) (式中、X は、ハライド、メタンスルホネートなどのような適当な脱離基である) の 4 - フルオロフェニルエチルアルキル化剤と反応させることができる。反応体は、典型的には、約室温から 1 0 0 までの温度で約 2 時間から約 2 5 時間、一緒に攪拌する。得られる (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) は、当技術分野で公知のとりの抽出法によって反応領域から回収することができて、典型的には約 8 5 % から > 9 9 % までの ee を有する。得られる (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) は、溶媒の除去および、1) 適当な溶媒またはエタノール/トルエンのような溶媒混合物に溶解させて、約 5 から約 3 0 までの温度範囲で約 3 0 分ないし 5 時間シリカゲルとともに攪拌すること；または 2) 抽出操作からの有機抽出物をメタ重亜硫酸ナトリウムの水溶液で洗浄することのいずれかによって精製して、約 9 0 から > 9 9 % までの ee を有する物質を得ることができる。得られる物質は、イソプロパノールのような適当な溶媒からの結晶化によってさらに精製することができる。

10

20

【 0 0 2 3 】

スキーム A、工程 a によって製造した (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) の ee は、本明細書中で後にスキーム E で説明する選択的酵素エステル加水分解技術によるか、または、本明細書中で後にスキーム B、C、および D で説明するかまたはスキーム A、工程 c、表 1 で説明するとおりの (2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸を用いるジアステレオマー塩分離技術によって増大させることができる。

【 0 0 2 4 】

スキーム A、工程 b では、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) を (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) に変換する。

30

【 0 0 2 5 】

例えば、4 - [1 - オキソ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) をテトラヒドロフランのような適当な溶媒中で (+) - β - クロロジイソピノカンフェニルボランのような適当なキラル還元剤と接触させる。反応体を典型的には、約 5 から約 3 0 までの温度範囲で約 2 時間ないし 1 0 0 時間、一緒に攪拌する。この反応は、典型的には、アセトアルデヒドでクエンチして、(R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を当技術分野で公知のとりの抽出法によって反応領域から回収し、クロマトグラフィーによって精製して、典型的にはほぼ 6 0 % ee ~ ほぼ 8 5 % ee の (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を得ることができる。

40

【 0 0 2 6 】

スキーム A、工程 b によって製造した (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) の ee は、本明細書中で後にスキーム E で説明する選択的酵素エステル加水分解によるか、または、本明細書中で後にスキーム B、C、および D で説明するように (2 S , 3 S) - (+)

50

- ジ - (p - アニソイル) 酒石酸を用いるかまたはスキーム A、工程 c、表 1 に記載するようなジアステレオマー塩分離技術によって増大させることができる。

【 0 0 2 7 】

スキーム A、工程 c では、4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニルエチル) - ピペリジン (6) を (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) に変換する。

【 0 0 2 8 】

例えば、4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニルエチル) - ピペリジン (6) をテトラヒドロフランのような適当な溶媒中で (+) - β - クロロジイソピノカンフェニルボランのような適当なキラル還元剤と接触させる。反応体は、典型的には、約 5 から約 30 までの温度範囲で約 20 分ないし 10 時間、一緒に撹拌する。この反応は、典型的には、過酸化水素のような適当な酸化剤で処理して、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を当技術分野で公知のとおり抽出法によって反応領域から回収して、クロマトグラフィーによって精製して、典型的には > 75 % ee の物質を得ることができる。

10

【 0 0 2 9 】

スキーム A、工程 c によって製造した (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) の ee は、本明細書中で後にスキーム E で説明するとおりの選択的酵素エステル加水分解技術によるか、または、本明細書中で後にスキーム B、C、および D で説明するとおりの (2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸を用いるジアステレオマー塩分離技術によって増大させることができる。別法として、表 1 に示すように種々のその他のキラル酸を使用することができる：

20

【 0 0 3 0 】

【表 1】

表 1

使用したキラル酸	形成された塩の融点 ^a	%ジアステレオマー過剰率 ^c
(2R, 3R)−(−)−ジ−(p−トルオイル)−酒石酸	108~113℃	95
(2R, 3R)−(+)-ジ−(p−トルオイル)−酒石酸	100~112℃	92
(+)-ジベンゾイル−D−酒石酸	100~110℃	90
(−)-ジベンゾイル−L−酒石酸	100~110℃	90
リン酸水素(−)-1, 1′-ビナフチル−2, 2′-ジイル ^b	152~155℃	92

a : 等モル量の (R)− α −(2, 3-ジメトキシフェニル)−1−[2−(4-フルオロフェニル)エチル]−4-ピペリジンメタノール (3) およびキラル酸をアセトンに溶解させ; 得られた溶液を室温でゆっくり蒸発乾固させて、塩を得た。

b : MeOHを使用してキラル酸を溶解させた。

c : %ジアステレオマー過剰率は、H₂O/EtOAc中の1M NaOHを用いて塩を (R)− α −(2, 3-ジメトキシフェニル)−1−[2−(4-フルオロフェニル)エチル]−4-ピペリジンメタノール (3) に変換し、続いてHPLC分析を行うことによって測定した。

【0031】

スキームA、工程dでは、 α −(2, 3-ジメトキシフェニル)−1−[2−(4-フルオロフェニル)エチル]−4-ピペリジンメタノール (5) を場合により、ジアステレオマー塩分離技術または選択的酵素加水分解のいずれかによって光学的に精製して、(R)− α −(2, 3-ジメトキシフェニル)−1−[2−(4-フルオロフェニル)エチル]−4-ピペリジンメタノール (3) を得る。 α −(2, 3-ジメトキシフェニル)−1−[2−(4-フルオロフェニル)エチル]−4-ピペリジンメタノール (5) を (R)− α −(2, 3-ジメトキシフェニル)−1−[2−(4-フルオロフェニル)エチル]−4-ピペリジンメタノール (3) に変換するためのジアステレオマー塩分離技術は、スキームB、C、およびDで説明する。選択的酵素加水分解技術は、スキームEで説明する。本明細書中で使用するとき、用語“ α −(2, 3-ジメトキシフェニル)−1−[2−(4-フルオロフェニル)エチル]−4-ピペリジンメタノール (5)”は、ほぼ0%ないしほぼ5%の鏡像体純度を有する物質を指す。

【0032】

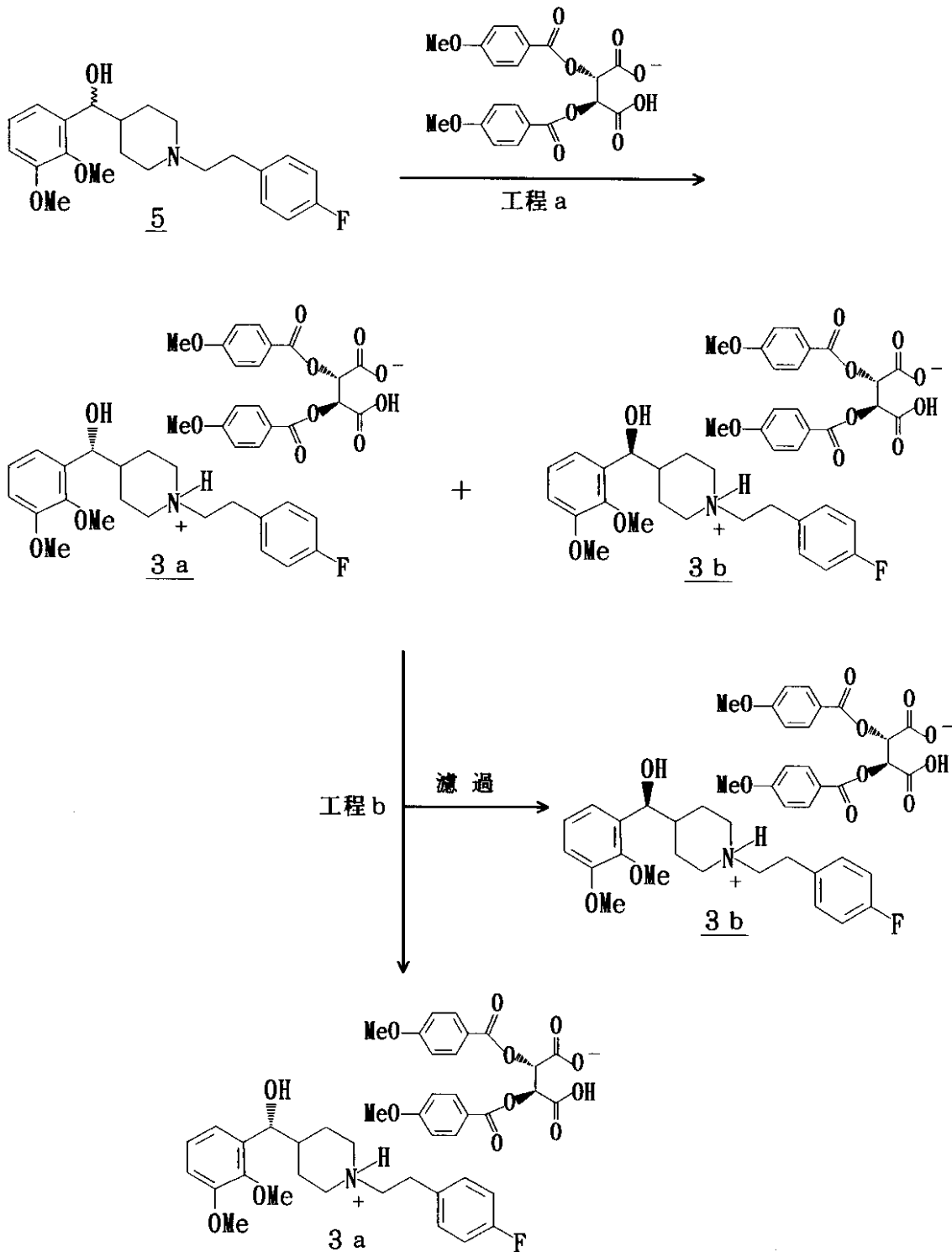
スキームBおよびスキームCでは、変化する光学純度の α −(2, 3-ジメトキシフェニル)−1−[2−(4-フルオロフェニル)エチル]−4-ピペリジンメタノール (5) の試料を (2S, 3S)−(+)-ジ−(p-アニソイル)酒石酸を使用するジアステ

レオマー塩分離技術によって光学純度に関して改善して、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を得る。

【0033】

【化3】

スキーム B



【0034】

スキーム B、工程 a では、 α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)を(2S,3S)-(+)-ジ-(p-アニソイル)酒石酸と反応させて、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェ

ニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) と (S) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 b) との混合物を得る。スキーム B、工程 b では、(R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) と (S) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 b) との混合物から濾過によって (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) を分離する。

10

【 0 0 3 5 】

例えば、 α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) を、2 - ブタノン、メタノール、メタノール / 水、メチルエチルケトン、エタノール、酢酸、酢酸 / メチルエチルケトン、酢酸 / 水、または酢酸 / メタノール (メタノールが好ましい) のような適当な有機溶媒または溶媒混合物中で温度 5 0 ないし選択された溶媒または溶媒混合物の還流温度で、均一溶液を形成させるために必要な時間から約 2 4 時間までの時間、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸と接触させる。その後、場合により高い鏡像体過剰率 (> 9 5 %) を有する (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) で播種して、この反応混合物を典型的には、0 から 4 0 までの温度範囲に 2 0 分ないし 2 0 時間冷却する。さらに、結晶化が完了したと考えられるとき、数滴の濃硫酸を場合により加えることができ、混合物を 1 0 分ないし 5 時間、室温から約 5 0 までの温度範囲に保持する。スキーム B、工程 a において酢酸 / 水を使用するときは、(R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) の融点は、1 7 0 ~ 1 7 2 であり、一方スキーム B、工程 a においてメタノールを使用するときは、(R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) の融点は、1 1 0 ~ 1 1 5 である。さらに、酢酸 / 水中で形成される (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) は、アセトンには溶解度が小さく、溶解のためには水の添加を必要とする。これらの知見は、酢酸 / 水から回収された (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) とメタノールから回収された (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) とは異なる結晶形であって、酢酸 / 水から回収された (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) がより安定な形であることを示す。(R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) は、典型的には反応混合物から沈殿し、そして典型的には (3 a) の濾過によって反応領域から回収され、大部分の (S) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 b) が濾液中に残る。典型的

20

30

40

50

には、反応領域から回収された (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3a) は、約 75% ないし約 95% の鏡像体過剰率 (ee) を有する。

【0036】

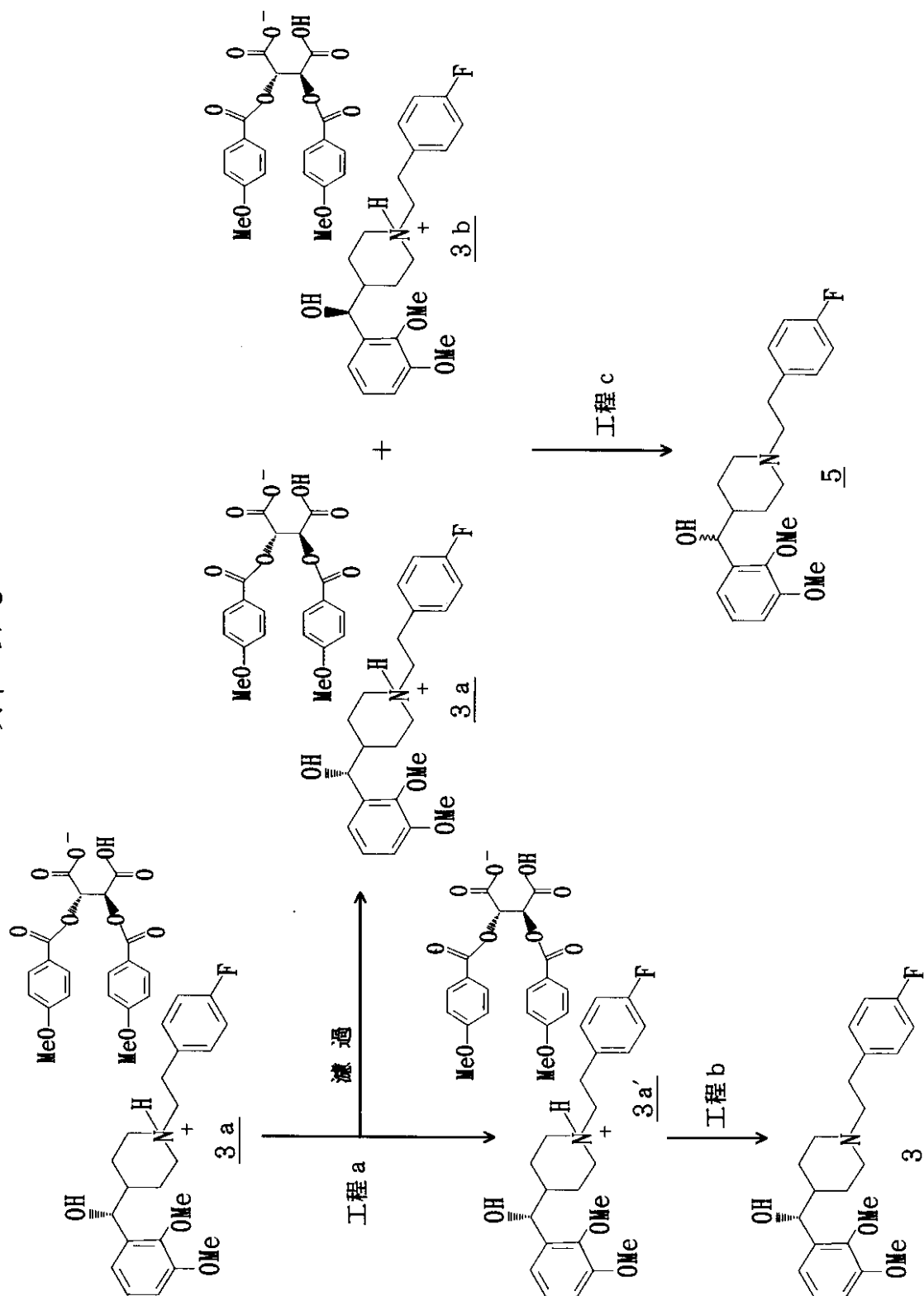
スキーム C では、(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3a) を (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) に変換する。

10

【0037】

【化 4】

スキーム C



【0038】

スキーム C、工程 a では、(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩 (3a) の ee を場合により、典型的には結晶化溶媒として酢酸、酢酸/水、アセトン、アセトン/水、メタノール、メチルエチルケトン、メタノール/水、またはエタノールを使用する、1 回以上の再結晶によって改善することができる。加熱して再結晶混合物が均一になった後、場合により高い鏡像体過剰率 (> 95

10

20

30

40

50

%)を有する (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) で播種して、これを典型的には、0 から 40 までの温度範囲に 20 分ないし 20 時間冷却する。このような再結晶によって典型的には、約 85 % から 100 % までの ee を有する (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩が得られる。本明細書中で使用するとき、(3 a ') としての (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩の名称は、1 回再結晶させた物質を指し、(3 a '') としての (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩の名称は、2 回再結晶させた物質を指し；そして (3 a ' ' ') としての (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩の名称は、3 回再結晶させた物質を指す。当業者が容易に認めるであろうとおり、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a '、3 a ''、または 3 a ' ' ') の ee は、典型的には反応領域から単離されたときの (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) の ee ならびに使用する再結晶数によって変わる。

10

20

【0039】

スキーム C、工程 b では、(3 a、3 a '、3 a ''、または 3 a ' ' ') としての (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩を、適当な塩基で処理することによって (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) に変換する。

30

【0040】

例えば、典型的には約 95 % から > 99 % までの範囲の鏡像体過剰率を有する (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a、3 a '、3 a ''、または 3 a ' ' ') を、典型的には、トルエン、水性トルエン、メタノール/トルエン、水性メタノール/トルエン、メタノール/テトラヒドロフラン水溶液、テトラヒドロフランまたはテトラヒドロフラン水溶液のような適当な有機溶媒中で、0 ないし 75 の温度で約 15 分ないし約 5 時間、塩基水溶液 (すなわちアンモニア水、水酸化ナトリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液など) または有機塩基 (すなわちトリエチルアミンなど) のような適当な塩基と接触させる。(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) は、典型的には当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収して、例えば 2 - プロパノール、メタノール、メタノール/水、または 2 - プロパノール/メタノール/水の混合物で 1 回以上再結晶させることによって精製して、典型的には約 97 % ないし > 99 % の鏡像体過剰率を有する (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を得ることができる。

40

【0041】

スキーム C、工程 b では、塩酸のような適当な酸で塩基性の水性相を処理することによって (2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸を塩基性水性相から回収することができる。この回収した (2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸

50

は、典型的には濾過によって反応領域から回収して、スキーム B、工程 a で使用するために再循環させることができる。

【0042】

スキーム C、工程 c では、(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3a) の再結晶 (スキーム C、工程 a) からの母液または濾液は、(3a) としての (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩と (3b) としての (S) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩との本質的ラセミ混合物を含み、適当な塩基水溶液で処理して α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) を得ることができて、このものは、スキーム B、工程 a で使用するために再循環させることができる。

10

【0043】

例えば、(3a) としての (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩と (3b) としての (S) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩との本質的ラセミ混合物を含む (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3a) の再結晶 (スキーム C、工程 a) からの母液または濾液を、典型的には、トルエン、水性トルエン、メタノール/トルエン、メタノール水溶液、テトラヒドロフランまたはテトラヒドロフラン水溶液のような適当な有機溶媒中で、0 ないし 75 の温度で約 15 分ないし約 5 時間、アンモニア、水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなどのような適当な塩基水溶液と接触させる。本質的ラセミ混合物の α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) は、典型的には当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収して、スキーム B、工程 a で使用する前に 1 回以上再結晶させることによって精製することができる。

20

30

【0044】

スキーム C、工程 c では、塩酸のような適当な酸で塩基性の水性相を処理することによって (2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸を塩基性水性相から回収することができる。この回収した (2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸は、典型的には濾過によって反応領域から回収して、スキーム B、工程 a で使用するために再循環させることができる。

【0045】

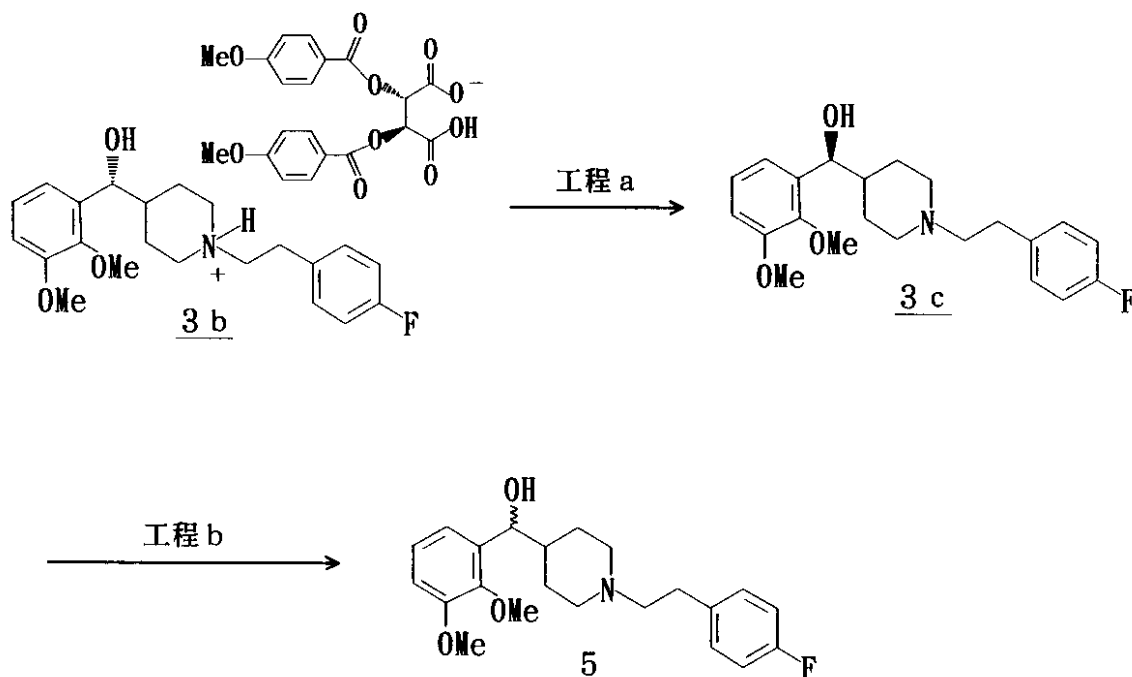
スキーム D では、スキーム B、工程 b における (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩の分割の結果得られる母液または濾液は、その主成分として (S) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3b) を含み、このものを α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) に変換して、スキーム B、工程 a で使用するために再循環させることができる。

40

【0046】

【化 5】

スキーム D



10

20

【0047】

スキーム D、工程 a では、その主成分として (S) - α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p-アニソイル) 酒石酸塩 (3b) を含む、スキーム B、工程 b における (R) - α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p-アニソイル) 酒石酸塩の分割の結果得られる母液または濾液を、適当な塩基で処理することによって (S) - α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3c) に変換する。別法として、(S) - α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p-アニソイル) 酒石酸塩 (3b) を、上記したような適当な塩基による処理の前にスキーム B、工程 b の結果得られる母液または濾液から単離することができる。

30

【0048】

例えば、その主成分として (S) - α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p-アニソイル) 酒石酸塩 (3b) を含む、スキーム B、工程 b における (R) - α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p-アニソイル) 酒石酸塩の分割の結果得られる母液または濾液を、典型的には、トルエン、水性トルエン、メタノール/トルエン、メタノール水溶液、テトラヒドロフランまたはテトラヒドロフラン水溶液のような適当な有機溶媒中で、0 ないし 75 の温度で約 15 分ないし約 5 時間、アンモニア、水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなどのような適当な塩基で処理する。(S) - α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3c) は、濾過または当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができ、再結晶によって精製することができる。

40

【0049】

スキーム D、工程 a では、塩酸のような適当な酸で塩基性の水性相を処理することによ

50

って(2S,3S)-(+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸を塩基性水性相から回収することができる。この回収した(2S,3S)-(+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸は、典型的には濾過によって反応領域から回収して、スキームB、工程aで使用するために再循環させることができる。

【0050】

スキームD、工程bでは、(S) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3c)を適当な酸による処理によってラセミ化して、 α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)を得る。

【0051】

例えば、(S) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3c)を、テトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン水溶液、メタノール、イソプロパノール/水、グリム水溶液のような適当な溶媒中で、典型的には選択した溶媒の還流温度で約2時間ないし約40時間、塩酸または硫酸のような適当な酸と接触させる。 α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)は、典型的には濾過または当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収して、スキームB、工程aで使用する前に再結晶によって精製することができる。

【0052】

先に述べたとおり、スキームA、工程dは、ジアステレオマー塩分離技術または選択的酵素加水分解のいずれかによる α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)の(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)への光学精製を包含する。スキームB、C、およびDは、 α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)を(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)に変換するためのジアステレオマー塩分離技術を説明しており、一方スキームEは、 α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)を、その酪酸エステルを経由して(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)に変換するための選択的酵素エステル加水分解技術を説明している。

【0053】

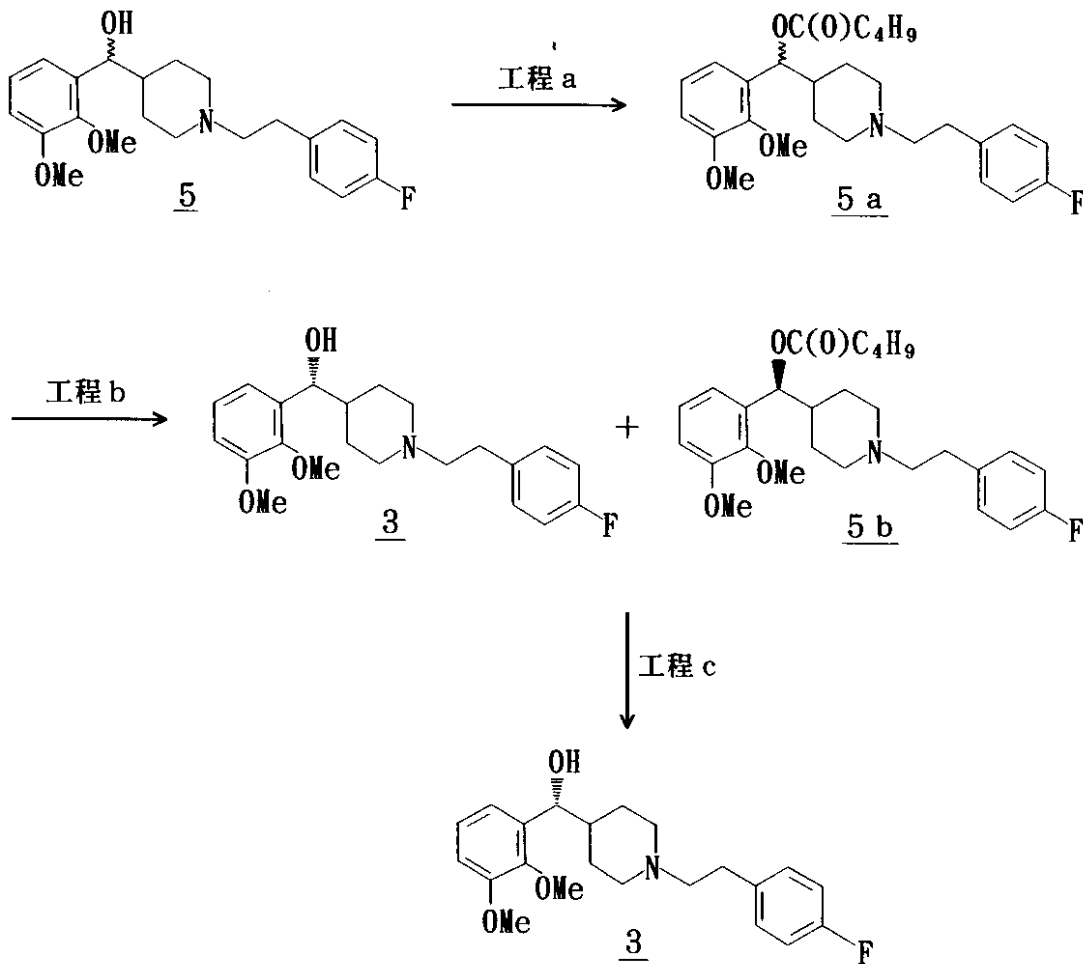
10

20

30

【化 6】

スキーム E



10

20

30

【 0 0 5 4 】

スキーム E、工程 a では、 α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) を、当業者には周知の技術および手順を使用してその酪酸エステルに変換する。

例えば、 α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) を、好ましくはトリエチルアミンのような適当な酸捕捉剤、およびジメチルアミノピリジンのような適当な触媒の存在下において、クロロホルムのような適当な溶媒中で、還流温度で 2 時間ないし 2 4 時間、塩化ブチリルと接触させる。 α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、酪酸エステル (5 a) は、典型的には当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収して、クロマトグラフィーによって精製することができる。

40

【 0 0 5 5 】

スキーム E、工程 b では、0.1 M リン酸塩緩衝剤 (pH 7.0) のような適当な媒質中で、例えばカンジダ・シリンドラセア (*Candida cylindracea*) のリパーゼを使用して、約 35 から約 50 までの温度で約 5 時間ないし 5 日間、 α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、酪酸エステル (5 a) に酵素加水分解を行う。この酵素は、(R) - 酪酸エステルを選択的に加水分解して、(R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) と (S) - α - (2 , 3 - ジメ

50

トキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、酪酸エステル (5 b) との混合物を与える。

【 0 0 5 6 】

スキーム E、工程 c では、例えばクロマトグラフィーによって、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、酪酸エステル (5 b) から分離する。

【 0 0 5 7 】

スキーム A で使用するための出発物質は、種々の方法によって製造することができる。例えば、スキーム A、工程 a で使用するための (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール (1) は、スキーム F に示すとりの種々の方法によって製造することができる。スキーム A、工程 b で使用するための 4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) は、スキーム J におけるようにして製造することができる。スキーム A、工程 c で使用するための α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) は、米国特許第 5, 169, 096 号に記載されたようにして、スキーム C、スキーム D またはスキーム I で説明するようにして製造することができる。

10

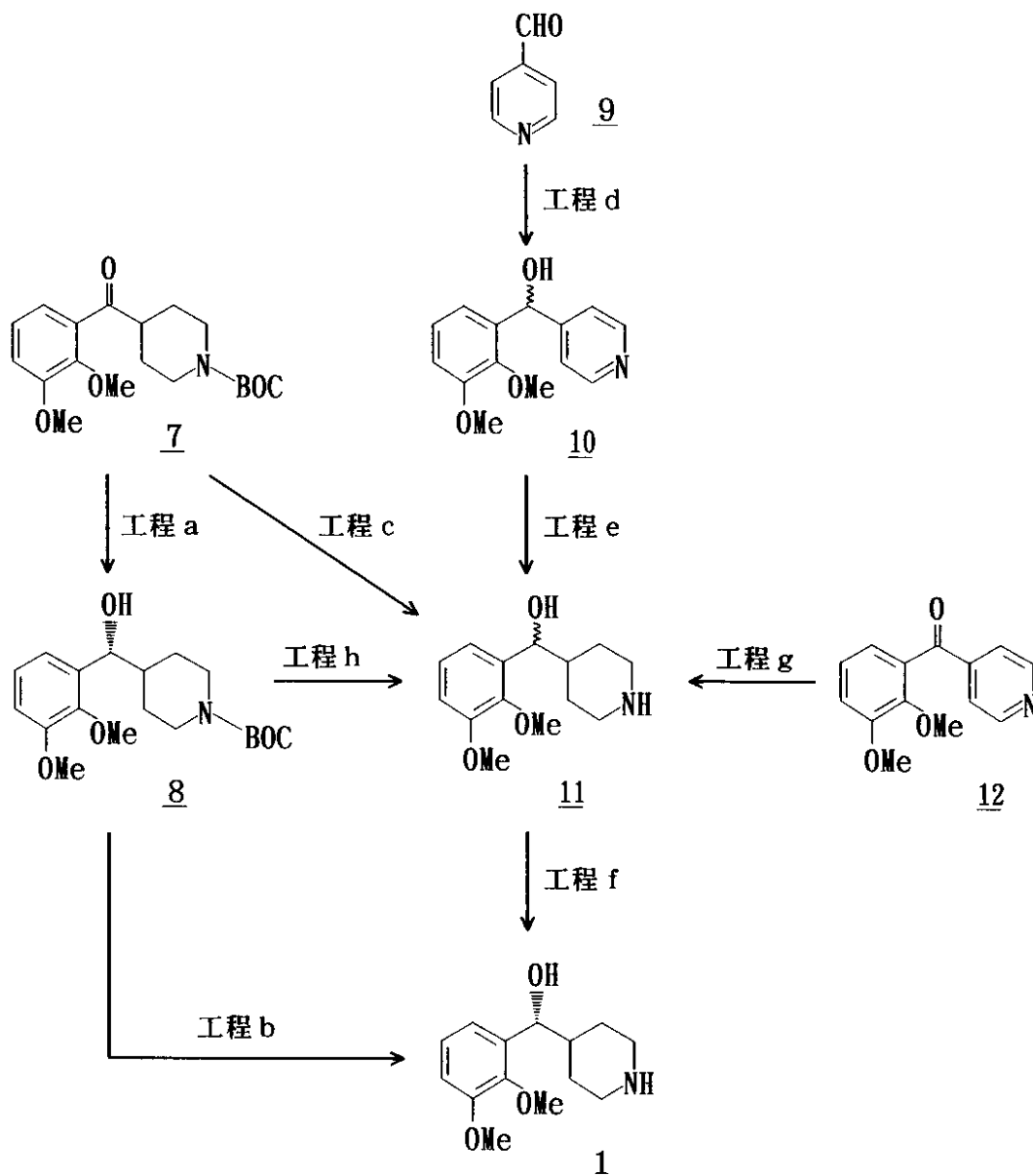
上に述べたように、スキーム A、工程 a で使用するための (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール (1) は、スキーム F で説明するようにして製造することができる。

20

【 0 0 5 8 】

【化 7】

スキーム F



【 0 0 5 9 】

スキーム F、工程 a では、4 - (2 , 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル (7) のケトン官能基を選択的に還元して、(R) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル (8) を得る。

【 0 0 6 0 】

例えば、4 - (2 , 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル (7) を、(+) - β - クロロジイソピノカンフェニルボランまたはカリウム 9 - O - (1 , 2 - イソプロピリジン - 5 - デオキシ - α - D - キシロフラノシル) - 9 - ボラビシクロ [3 . 3 . 1] ノナンのような適当なキラル還元剤と接触させる。典型的には、これらの試薬をテトラヒドロフランのような適当な溶媒中で、約 - 5 0 ないし室温で 1 0 時間ないし約 1 0 日間、接触させる。(R) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル (8) は、当技術分野で周知の抽出法によって反応領域から回収することができ、典型的には約 8 0 % ないし > 9 9 % の鏡像体過剰率を有する (R) - 4 - (1 - ヒ

ドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、 1, 1 - ジメチルエチルエステル (8) を得ることができる。

【 0 0 6 1 】

スキーム F、工程 b では、(R) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、 1, 1 - ジメチルエチルエステル (8) の 1, 1 - ジメチルエチルエステル保護基を除去して、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール (1) を得る。

例えば、(R) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、 1, 1 - ジメチルエチルエステル (8) を約 5 から約室温までの温度範囲で約 5 分ないし 5 時間、塩酸水溶液またはトリフルオロ酢酸のような適当な酸と接触させる。(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール (1) は、濾過または当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収して、再結晶によって精製することができる。

【 0 0 6 2 】

スキーム F、工程 c では、4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、 1, 1 - ジメチルエチルエステル (7) のケトン官能基を還元し、 1, 1 - ジメチルエステル保護基を除去して、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (1 1) を得る。

例えば、4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、 1, 1 - ジメチルエチルエステル (7) を、テトラヒドロフランのような適当な溶媒中で、約 0 ないし室温で約 3 0 分ないし 1 0 日間、水素化ホウ素ナトリウムと接触させる。中間体の 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン、 1, 1 - ジメチルエチルエステル (示されていない) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができ、そしてクロマトグラフィーによって精製することができる。中間体の 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン、 1, 1 - ジメチルエチルエステル上の 1, 1 - ジメチルエステル保護基は、除去することができ、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - メチル] ピペリジン (1 1) を本質的にスキーム F、工程 b において上記したようにして反応領域から回収することができる。別法として、4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、 1, 1 - ジメチルエチルエステル (7) の 1, 1 - ジメチルエチルエステル官能基を上記したように酸で処理することによって最初に除去して 4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンを得ることができ、これを次に上記したように還元して、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - メチル] ピペリジン (1 1) を得る。

【 0 0 6 3 】

スキーム F、工程 d では、4 - ピリジンカルボキシアリアルデヒド (9) をリチオ化したベラトロールと反応させて、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピリジン (1 0) を得る。

例えば、4 - ピリジンカルボキシアリアルデヒド (9) を、ヘキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ヘキサンとテトラヒドロフランとの混合物、ヘキサンとトルエンとの混合物、テトラヒドロフランとトルエンとの混合物、またはヘキサン、テトラヒドロフランおよびトルエンの混合物のような適当な非プロトン性溶媒の存在下において、約 - 2 5 から 3 0 を超えるまでの温度で約 3 0 分ないし 1 0 時間、リチオ化したベラトロールと反応させる。4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピリジン (1 0) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収して、再結晶によって精製することができる。

【 0 0 6 4 】

スキーム F、工程 e では、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピリジン (1 0) のピリジン官能基を還元して、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (1 1) を得る。

例えば、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピリジン (10) に、メタノール、トルエン、酢酸、またはこれらの混合物類のような適当な溶媒中で触媒として 5 % 炭素上ロジウムまたはアルミナ上ロジウムを使用して接触水素化を行う。この反応は、典型的には約 55 ないし約 150 psig で、約室温ないし 80 の温度で約 2 時間ないし約 20 時間、実施する。4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (11) は、触媒を濾過し、続いて濃縮することによって反応領域から回収することができる。

【 0065 】

スキーム F、工程 f では、ジアステレオマー塩分離技術を使用して (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール (1) をラセミ体の 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (11) から分離する。

10

【 0066 】

例えば、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (11) を、イソプロパノールのような適当な溶媒の存在下において還流温度で (2 R, 3 R) - (-) - ジ - (p - トルオイル) 酒石酸または (2 R, 3 R) - (-) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸のような適当なキラル酸と接触させる。冷却後に、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール、酸塩が選択的に結晶化し、先にスキーム B において一般的に説明したような濾過によって (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール、酸塩から分離することができる。

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール、酸塩の鏡像体過剰率は、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) について先にスキーム C、工程 a において説明したような再結晶によってさらに増大させることができる。(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) について先にスキーム C、工程 b において説明したように適当な塩基で処理することによって、典型的には約 85 % から > 99 % までの範囲の鏡像体過剰率を有する (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール (1) が得られる。(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール (1) の鏡像体過剰率は、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) について先にスキーム E において説明したような選択的酵素加水分解技術によってさらに増大させることができる。さらに、先にスキーム B、C および D において説明したものと同様の技術を、分割試薬の回収、および再結晶および塩形成母液からのラセミ体 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (11) の回収のために使用することができる。

20

30

【 0067 】

スキーム F、工程 g では、4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピリジン (12) のピリジンおよびケトン官能基を還元して、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (11) を得る。

40

例えば、4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピリジン (12) に、メタノールのような適当な溶媒中で炭素上ロジウムまたはアルミナ上ロジウムのような適当な触媒を使用して接触水素化を行う。この水素化は、典型的にはほぼ 55 psig、室温で約 10 時間ないし 48 時間、実施する。4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (11) は、典型的には触媒の濾過および濃縮によって反応領域から回収する。

【 0068 】

スキーム F、工程 h では、(R) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - ピペリジincarボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル (8) を、約

50

35 から約 100 までの温度範囲に加熱しながら約 15 分ないし 15 時間、塩酸またはトリフルオロ酢酸のような適当な酸で処理することによってラセミ化して、4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル (11) とすることができる。4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル (11) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができる。

【0069】

スキーム F、工程 a および c で使用するための 4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル (7) は、スキーム G で説明するようにして製造することができる。スキーム F、工程 g で使用するための 4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル) ピリジン (12) は、スキーム H で説明するようにして製造することができる。

10

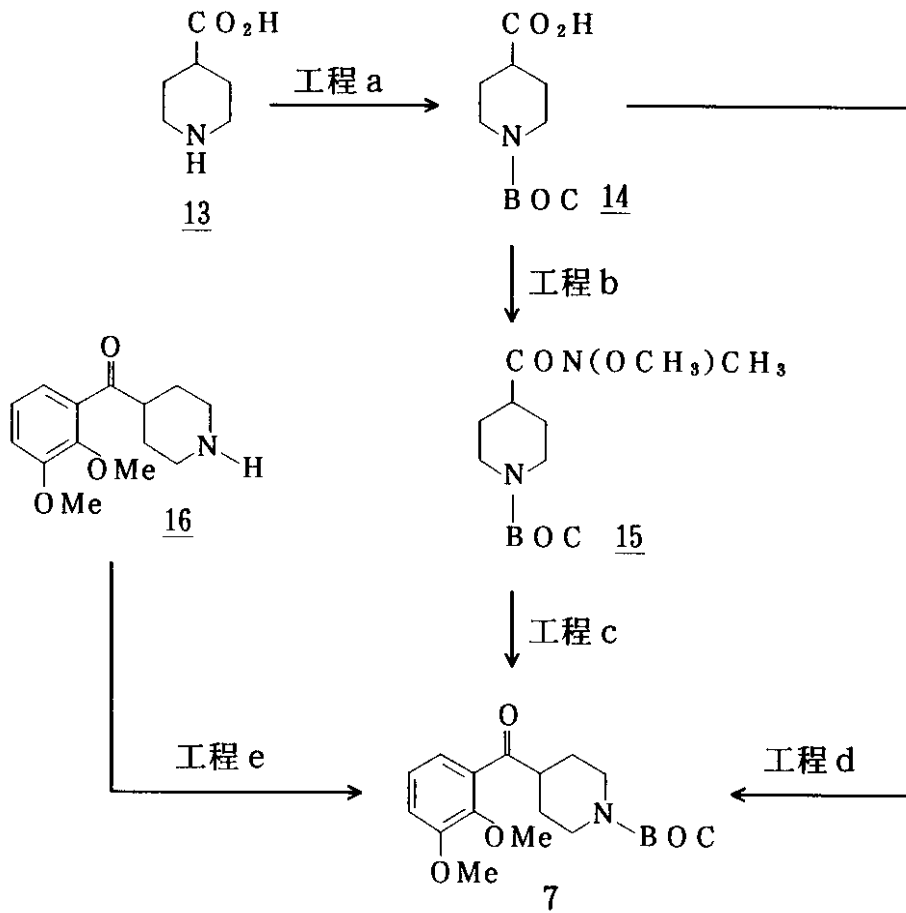
上述したように、スキーム F、工程 a および c で使用するための 4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル (7) は、スキーム G に記載するようにして製造することができる。

【0070】

【化 8】

スキーム G

20



30

40

【0071】

スキーム G、工程 a では、4 - ピペリジンカルボン酸 (13) のピペリジン官能基を保護して、1,4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1,1 - ジメチルエチル) エステル (14) を得る。

例えば、4 - ピペリジンカルボン酸 (13) を、t - ブタノール、エタノール水溶液、またはエタノールのような適当な溶媒中で水酸化ナトリウムのような適当な塩基の存在下

50

において、約 0 から約 50 までの温度範囲で約 30 分ないし 24 時間、ジ - tert - ブチルジカーボネートと接触させる。塩酸のような適当な酸で注意深くクエンチした後、1,4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1,1 - ジメチルエチル) エステル (14) を、典型的には当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収する。

【0072】

スキーム G、工程 b では、1,4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1,1 - ジメチルエチル) エステル (14) の 4 - カルボン酸官能基を N,O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させて、4 - [(メトキシメチルアミノ) カルボニル] - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル (15) を得る。

【0073】

例えば、1,4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1,1 - ジメチルエチル) エステル (14) を、最初に、1,1' - カルボニルジイミダゾールまたは塩化オキサリルのような、活性化された形の 1,4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1,1 - ジメチルエチル) エステル (14) を形成させるために適する試薬と接触させる。1,1' - カルボニルジイミダゾールを使用するときは、適当な溶媒は、塩化メチレンなどであって、これらの反応体を典型的には、室温で約 30 分ないし 5 時間接触させる。塩化オキサリルを使用するときは、適当な溶媒は、トルエンなどであって、好ましくは N,N - ジメチルホルムアミドのような適当な触媒の存在下において接触させる。これらの反応体を典型的には、約 15

から約 50 までの温度範囲で約 10 分ないし 2 時間接触させる。活性化された形の 1,4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1,1 - ジメチルエチル) エステルを、次に室温で約 3 時間ないし 15 時間、N,O - ジメチルヒドロキシルアミンと接触させる。使用する試薬に関係なく、4 - [(メトキシメチルアミノ) カルボニル] - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル (15) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができ、ヘプタンまたはヘプタン類の混合物のような適当な溶媒から結晶化させることができる。

【0074】

スキーム G、工程 c では、4 - [(メトキシメチルアミノ) カルボニル] - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル (15) をリチオ化したベラトロールと反応させて、4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル (7) を得る。

例えば、4 - [(メトキシメチルアミノ) カルボニル] - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル (15) を、典型的には、約 - 78 から約室温までの温度範囲で約 6 時間ないし 24 時間、テトラヒドロフラン中のリチオ化したベラトロールの溶液と接触させる。4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル (7) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができ、クロマトグラフィーによって精製することができる。

【0075】

スキーム G、工程 d では、1,4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1,1 - ジメチルエチル) エステル (14) をリチオ化したベラトロールと反応させて、4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル (7) を得る。

例えば、1,4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1,1 - ジメチルエチル) エステル (14) を最初に、約 - 78 から 0 までの温度範囲で約 15 分ないし 2 時間、テトラヒドロフランのような適当な溶媒中の n - ブチルリチウムの溶液と接触させる。次にこの反応混合物を約 - 5 から約室温までの温度範囲で約 2 時間ないし 24 時間、典型的にはテトラヒドロフラン溶液のようなリチオ化したベラトロールで処理する。4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル (7) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応から回収することができ、クロマトグラフィーによって精製することができる。

【0076】

10

20

30

40

50

スキーム G、工程 e では、4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン (1 6) を保護して、4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル (7) を得る。

例えば、4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン (1 6) を、水酸化ナトリウムのような適当な塩基、およびエタノール水溶液のような適当な溶媒の存在下において、室温で約 3 0 分ないし 1 0 時間、ジ - tert - ブチルジカーボネートと接触させる。4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル (7) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができる。

【 0 0 7 7 】

10

スキーム G、工程 e で使用するための 4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン (1 6) は、米国特許第 5, 1 6 9, 0 9 6 号に記載されたようにして、またはスキーム L で説明するようにして製造することができる。

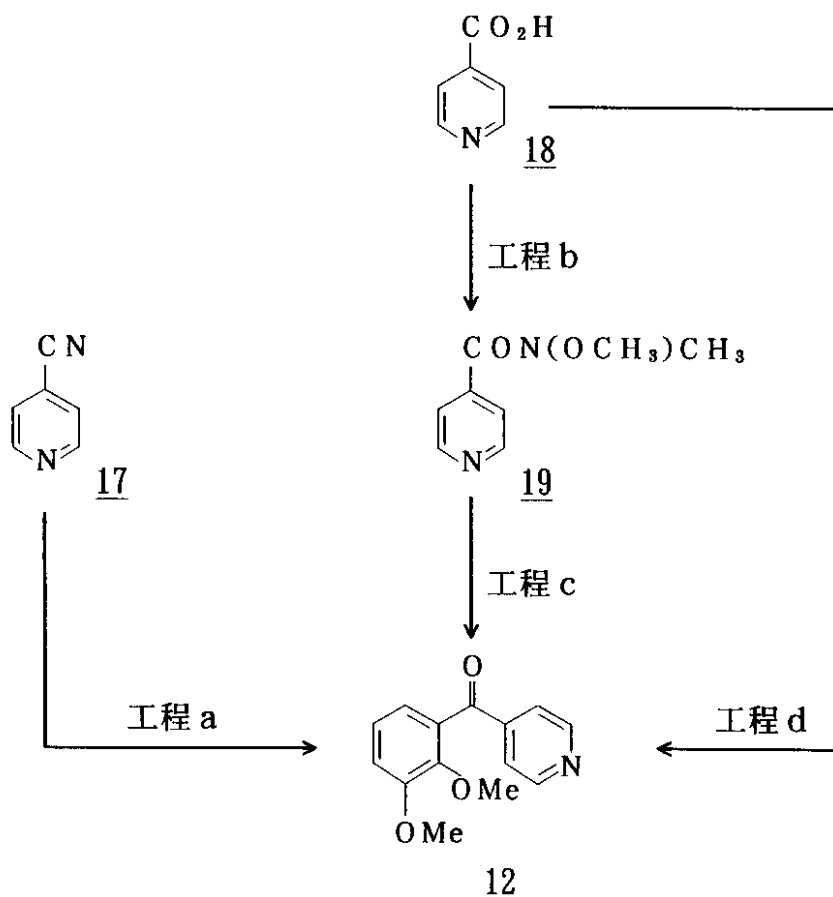
先に述べたように、スキーム F、工程 g で使用するための 4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピリジン (1 2) は、スキーム H に記載するようにして製造することができる。

【 0 0 7 8 】

【 化 9 】

スキーム H

20



30

40

【 0 0 7 9 】

スキーム H、工程 a では、4 - シアノピリジン (1 7) をリチオ化したベラトロールと反応させて、4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピリジン (1 3) を得る。

例えば、4 - シアノピリジン (1 7) を、6 より低い温度ないし室温で 3 0 分ないし 5 時間、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、トルエン、またはこれらの

50

混合物類のような適当な溶媒中でリチオ化したベラトロールと接触させる。塩酸のような適当な酸でクエンチした後、4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル)ピリジン(13)を当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収する。

【0080】

スキームH、工程bでは、4 - ピリジンカルボン酸(18)をN,O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させて、4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル]ピリジン(19)を得る。

例えば、4 - ピリジンカルボン酸(18)を、最初に、1,1' - カルボニルジイミダゾールまたは塩化オキサリルのような、活性化された形の4 - ピリジンカルボン酸(18)を形成させるために適する試薬と接触させる。1,1' - カルボニルジイミダゾールを使用するときは、適当な溶媒は、塩化メチレンなどであって、これらの反応体を典型的には、室温で約30分ないし5時間接触させる。塩化オキサリルを使用するときは、適当な溶媒は、トルエンなどであって、好ましくはN,N - ジメチルホルムアミドのような適当な触媒の存在下において接触させる。これらの反応体を典型的には、約15 から約50 までの温度範囲で約10分ないし12時間接触させる。活性化された形の4 - ピリジンカルボン酸を、次に室温で約3時間ないし15時間、N,O - ジメチルヒドロキシルアミンと接触させる。使用する試薬に関係なく、4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル]ピリジン(19)は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができ、蒸留によって精製することができる。

10

20

【0081】

スキームH、工程cでは、4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル]ピリジン(19)をリチオ化したベラトロールと反応させて、4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル)ピリジン(12)を得る。

例えば、4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル]ピリジン(19)を、約 - 78 から室温までの温度範囲で約1時間ないし24時間、テトラヒドロフランのような適当な溶媒中でリチオ化したベラトロールと接触させる。酢酸または塩酸のような適当な酸でクエンチした後、4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル)ピリジン(12)を当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収する。

【0082】

スキームH、工程dでは、4 - ピリジンカルボン酸(18)をリチオ化したベラトロールと反応させて、4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル)ピリジン(12)を得る。

例えば、4 - ピリジンカルボン酸(18)を、約 - 78 から室温までの温度範囲で約6時間ないし24時間、テトラヒドロフランのような適当な溶媒中でリチオ化したベラトロールと接触させる。酢酸または塩酸のような適当な酸でクエンチした後、4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル)ピリジン(12)を当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収する。

30

【0083】

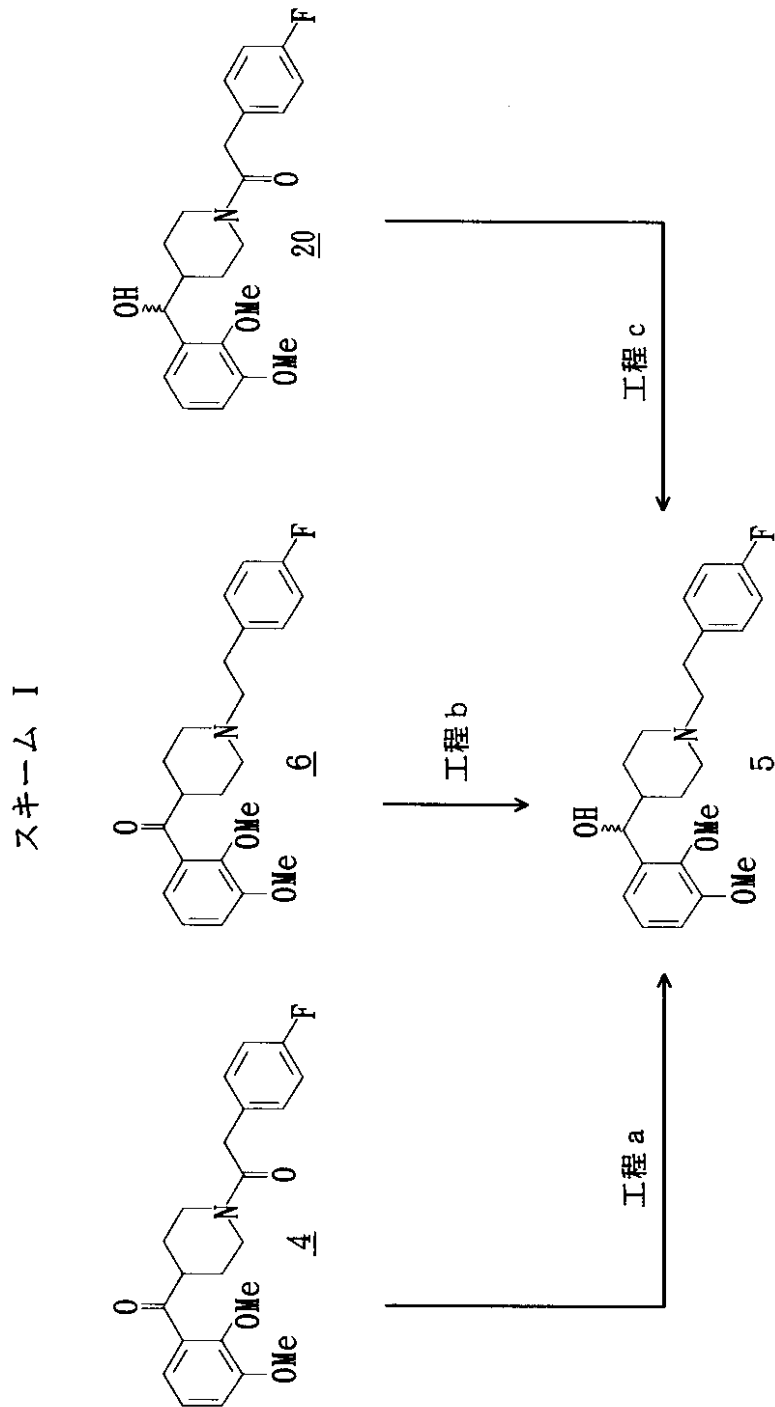
先に述べたように、スキームA、工程cで使用するための α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)は、米国特許第5,169,096号に記載されているか、またはスキームC、スキームDまたはスキームIで説明するようにして製造することができる。

40

上述したように、スキームA、工程cで使用するための α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)は、スキームIに記載するようにして製造することができる。

【0084】

【化 10】



【0085】

スキーム I、工程 a では、4 - [1 - オキソ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) - ピペリジン (4) を還元して、 α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) を得る。

例えば、4 - [1 - オキソ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) - ピペリジン (4) を、約 - 15 から約 60 までの温度範囲で約 30 分ないし約 10 時間、トルエン、テトラヒドロフラン、またはトルエン / テトラヒドロフランの混合物類のような適当な溶媒中で水素化ビス (2 - メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウムまたはボランのような適当な還元剤と接触させる。水酸化ナトリウムまたはジエチレントリアミンのような適当な塩基でクエンチした後、 α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル

]-4-ピペリジンメタノール(5)を当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができ、再結晶によって精製することができる。

【0086】

スキームI、工程bでは、4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニルエチル)-ピペリジン(6)を還元して、 α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)を得る。

例えば、4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニルエチル)-ピペリジン(6)を、約0 から室温までの温度範囲で約2時間ないし24時間、水素化ホウ素ナトリウムに対してはエタノールそして水素化アルミニウムリチウムに対してはテトラヒドロフラン、のような適当な溶媒中で水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化アルミニウムリチウムのような適当な還元剤と接触させる。 α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができ、再結晶によって精製することができる。

10

【0087】

スキームI、工程cでは、4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(20)を還元して、 α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)を得る。

20

例えば、4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(20)を、約-20 から約60 までの温度範囲で約1時間ないし5時間、トルエン、テトラヒドロフランなどのような適当な溶媒中でボランまたはボラン-ジメチルスルフィド錯体のような適当な還元剤と接触させる。ジエチレントリアミンのような適当な塩基でクエンチした後、 α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)を当技術分野で公知の抽出法または濾過によって反応領域から回収することができる。

【0088】

スキームI、工程aで使用するための4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)は、スキームJに記載するようにして製造することができる。スキームI、工程bで使用するための4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニルエチル)ピペリジン(6)は、米国特許第5,169,096号に記載されているか、またはスキームKに記載するようにして製造することができる。スキームI、工程cで使用するための4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(20)は、スキームMに記載するようにして製造することができる。

30

【0089】

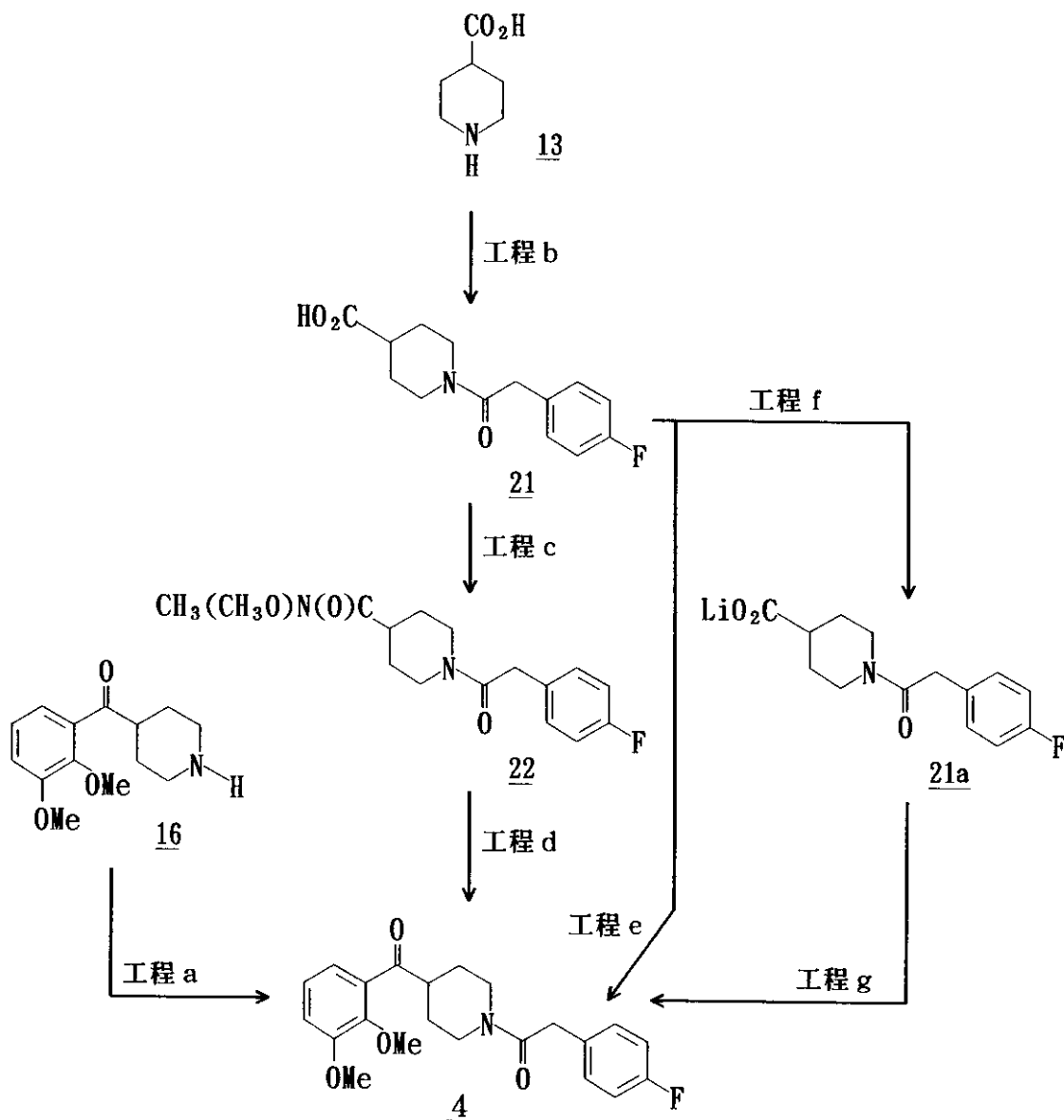
上述したように、スキームI、工程aで使用するための4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)は、スキームJで説明するようにして製造することができる。

40

【0090】

【化 1 1】

スキーム J



【0091】

スキーム J、工程 a では、4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン (16) を適当な 4 - フルオロフェニルアセチル化試薬と反応させて、4 - [1 - オキソ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) を得る。

例えば、4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン (16) を、水酸化物 (例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム) および有機アミン塩基 (例えばジエチルアミンおよびジイソプロピルエチルアミン) のような適当な塩基性捕捉剤の存在下において、約 - 15 から約室温までの温度範囲で約 30 分ないし 5 時間、トルエンまたは水性トルエンのような適当な溶媒中で塩化 4 - フルオロフェニルアセチルのような適当な 4 - フルオロフェニルアセチル化試薬と接触させる。4 - [1 - オキソ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができる。

【0092】

スキーム J、工程 b では、4 - ピペリジンカルボン酸 (13) を適当な 4 - フルオロフ

ェニルアセチル化試薬と反応させて、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン (2 1) を得る。

例えば、4 - ピペリジンカルボン酸 (1 3) を、水または水とアセトンとの混合物類のような適当な水性媒質中で水酸化物 (例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム) および炭酸塩 (例えば炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウム) のような適当な塩基性捕捉剤の存在下において、約 0 から 5 0 までの温度範囲で約 1 0 分ないし 5 時間、塩化 4 - フルオロフェニルアセチルのような適当な 4 - フルオロフェニルアセチル化試薬と接触させる。N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン (2 1) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができる。

【 0 0 9 3 】

スキーム J、工程 c では、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン (2 1) を N , O - ジメチルヒドロキシルアミンと反応させて、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - (N , O - ジメチルヒドロキシアミノカルボキシ) ピペリジン (2 2) を得る。

例えば、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン (2 1) を最初に、1, 1' - カルボニルジイミダゾールまたは塩化オキサリルのような、活性化された形の N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン (2 1) を形成させるために適する試薬と接触させる。1, 1' - カルボニルジイミダゾールを使用するときは、適当な溶媒は、塩化メチレンなどであって、これらの反応体を典型的には、室温で約 3 0 分ないし 5 時間接触させる。塩化オキサリルを使用するときは、適当な溶媒は、トルエンなどであって、好ましくは N , N - ジメチルホルムアミドのような適当な触媒の存在下において接触させる。これらの反応体を典型的には、約 1 5 から約 5 0 までの温度範囲で約 1 0 分ないし 1 2 時間接触させる。活性化された形の N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジンを、次に、室温で約 3 時間ないし 1 5 時間、N , O - ジメチルヒドロキシルアミンと接触させる。使用する試薬に関係なく、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - (N , O - ジメチルヒドロキシアミノカルボキシ) ピペリジン (2 2) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができ、蒸留によって精製することができる。

【 0 0 9 4 】

スキーム J、工程 d では、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - (N , O - ジメチルヒドロキシアミノカルボキシ) ピペリジン (2 2) をリチオ化したベラトロールと反応させて、4 - [1 - オキソ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) を得る。

【 0 0 9 5 】

例えば、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - (N , O - ジメチルヒドロキシアミノカルボキシ) ピペリジン (2 2) を、約 - 7 8 から室温までの温度範囲で 2 時間ないし 1 2 時間、テトラヒドロフランのような適当な溶媒中でリチオ化したベラトロールと接触させる。4 - [1 - オキソ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができ、クロマトグラフィーによって精製することができる。

【 0 0 9 6 】

スキーム J、工程 e では、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン (2 1) をリチオ化したベラトロールと反応させて、4 - [1 - オキソ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) を得る。

例えば、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン (2 1) を、約 - 7 8 から室温までの温度範囲で約 2 時間ないし 1 2 時間、テトラヒドロフランのような適当な溶媒中でリチオ化したベラトロールと接触させる。4 - [1 - オキソ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オ

10

20

30

40

50

キソ - エチル) ピペリジン (4) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができ、クロマトグラフィーによって精製することができる。

【 0 0 9 7 】

スキーム J、工程 f では、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン (2 1) を水酸化リチウムと反応させて、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン、リチウム塩 (2 1 a) を得る。

例えば、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン (2 1) を、約 0 から約 5 0 までの温度範囲で約 5 分ないし約 5 時間、テトラヒドロフラン水溶液のような適当な水性溶媒系中で水酸化リチウム - 水和物と接触させる。N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン、リチウム塩 (2 1 a) は、トルエンとの共沸蒸留のような当技術分野で公知の方法によって反応領域から回収することができる。

10

【 0 0 9 8 】

スキーム J、工程 g では、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン、リチウム塩 (2 1 a) をリチオ化したベラトロールと反応させて、4 - [1 - オキソ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) を得る。

例えば、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン、リチウム塩 (2 1 a) を、約 - 2 5 から約室温までの温度範囲で約 1 5 分ないし約 1 2 時間、テトラヒドロフランのような適当な溶媒中でリチオ化したベラトロールと接触させる。4 - [1 - オキソ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができ、クロマトグラフィーによって精製することができる。

20

【 0 0 9 9 】

スキーム J、工程 a で使用するための 4 - (2 , 3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン (1 6) は、米国特許第 5 , 1 6 9 , 0 9 6 号に記載されているようにするか、またはスキーム L に記載するようにして製造することができる。

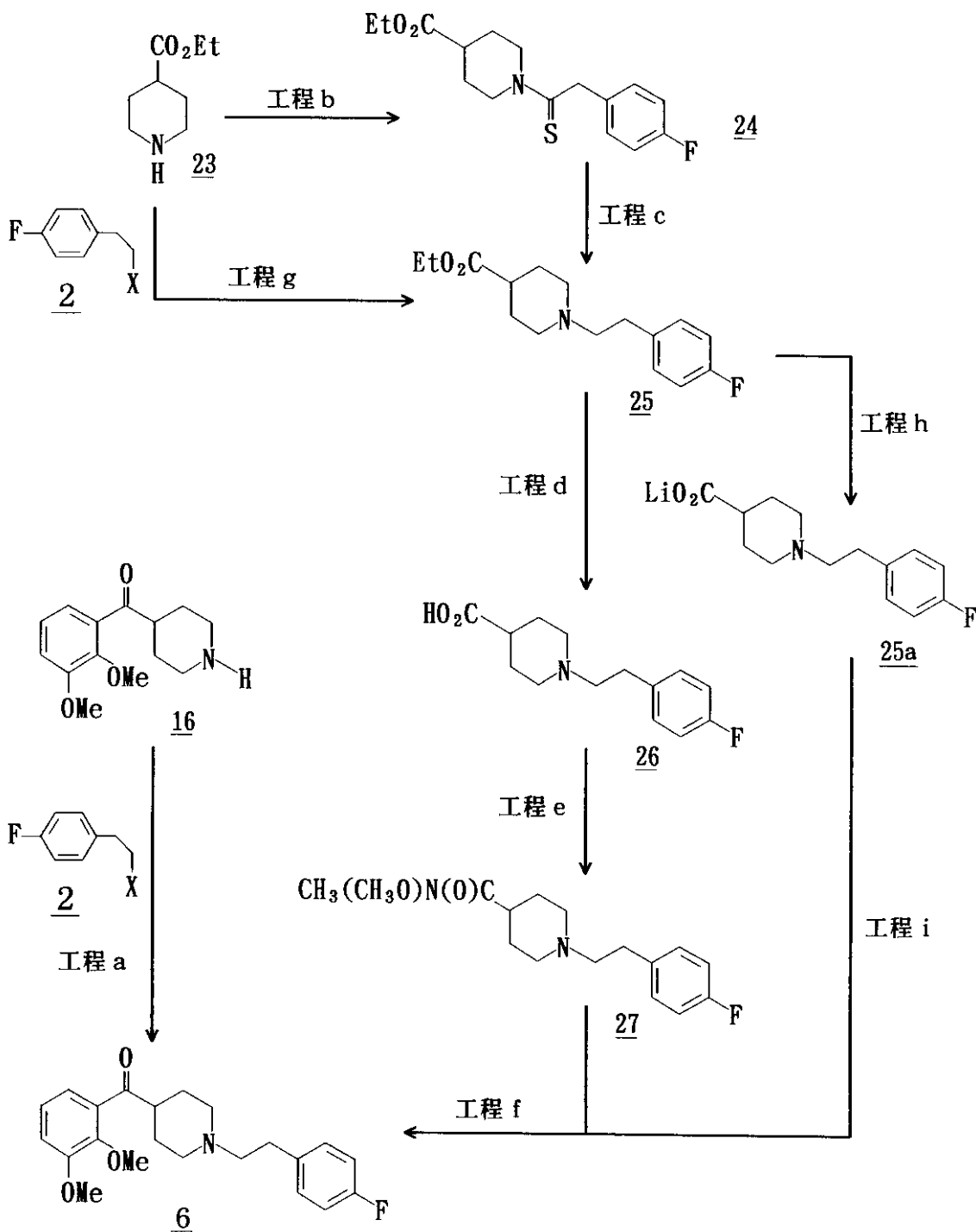
先に述べたように、スキーム I、工程 b で使用するための 4 - [1 - オキソ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニルエチル) ピペリジン (6) は、米国特許第 5 , 1 6 9 , 0 9 6 号に記載されたようにするか、またはスキーム K に記載するようにして製造することができる。

30

【 0 1 0 0 】

【化 1 2】

スキーム K



【0101】

スキーム K、工程 a では、当業者には周知の技術および手順を使用して、4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)ピペリジン (16) を構造 (2) の 4-フルオロフェニルエチルアルキル化剤と反応させて、4-[1-オキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニルエチル)ピペリジン (6) を得る。

【0102】

例えば、4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)ピペリジン (16) を、場合によりヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムのような適当な触媒の存在下において、炭酸カリウムのような適当な塩基の存在下において、アセトニトリルまたはテトラヒドロフラン水溶液

のような適当な有機溶媒中で構造(2)(式中、Xは、ハライド、メタンスルホネートなどのような適当な脱離基である)の4-フルオロフェニルエチルアルキル化剤と反応させることができる。これらの反応体を典型的には、約室温から選択した溶媒の還流温度までの温度で約2時間ないし約25時間、一緒に攪拌する。得られる4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニルエチル)ピペリジン(6)は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができる。

【0103】

スキームK、工程bでは、4-ピペリジincarボン酸、エチルエステル(23)をp-フルオロアセトフェノンおよび硫黄と反応させて、エチルN-(4-フルオロフェニルチオアセチル)-4-カルボキシルピペリジン(24)を得る。

10

例えば、4-ピペリジincarボン酸、エチルエステル(23)を、水を共沸させて除去するのに十分な温度で、トルエンのような適当な溶媒中で触媒量のp-トルエンスルホン酸の存在下において、p-フルオロアセトフェノンおよび硫黄と接触させる。水を約3時間ないし7時間かけて除去する。エチルN-(4-フルオロフェニルチオアセチル)-4-カルボキシルピペリジン(24)は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができ、蒸留またはクロマトグラフィーによって精製することができる。

【0104】

スキームK、工程cでは、エチルN-(4-フルオロフェニルチオアセチル)-4-カルボキシルピペリジン(24)を還元して、1-(4-カルボエトキシピペリジン)-2-(4-フルオロフェニル)エタン(25)を得る。

20

例えば、エチルN-(4-フルオロフェニルチオアセチル)-4-カルボキシルピペリジン(24)を、室温で約15分ないし3時間、テトラヒドロフランのような適当な溶媒中でボラン・ジメチルスルフィド錯体のような適当な還元剤と接触させる。メタノールでクエンチした後、1-(4-カルボエトキシピペリジン)-2-(4-フルオロフェニル)エタン(25)を溶媒の濃縮によって反応領域から回収して、蒸留によって精製することができる。

【0105】

スキームK、工程dでは、1-(4-カルボエトキシピペリジン)-2-(4-フルオロフェニル)エタン(25)を加水分解して、1-(4-カルボキシピペリジン)-2-(4-フルオロフェニル)エタン(26)を得る。

30

例えば、1-(4-カルボエトキシピペリジン)-2-(4-フルオロフェニル)エタン(25)を、還流温度で約30分ないし5時間、塩酸水溶液および/または酢酸水溶液のような適当な加水分解剤と接触させる。1-(4-カルボキシピペリジン)-2-(4-フルオロフェニル)エタン(26)は、溶媒の濃縮によって反応領域から回収することができ、結晶化によって精製することができる。

【0106】

スキームK、工程eでは、1-(4-カルボキシピペリジン)-2-(4-フルオロフェニル)エタン(26)をN,O-ジメチルヒドロキシルアミンと反応させて、1-(4'-((N,O-ジメチルヒドロキシルアミノカルボキシ)ピペリジノ))-2-(4'-フルオロフェニル)エタン(27)を得る。

40

例えば、1-(4-カルボキシピペリジン)-2-(4-フルオロフェニル)エタン(26)を最初に、1,1'-カルボニルジイミダゾールまたは塩化オキサリルのような、活性化された形の1-(4-カルボキシピペリジン)-2-(4-フルオロフェニル)エタン(26)を形成させるために適する試薬と接触させる。1,1'-カルボニルジイミダゾールを使用するときは、適当な溶媒は、クロロホルム、塩化メチレンなどであって、これらの反応体を典型的には、室温で約30分ないし5時間接触させる。塩化オキサリルを使用するときは、適当な溶媒は、トルエンなどであって、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドのような適当な触媒の存在下において接触させる。これらの反応体を典型的には、約15 から約50 までの温度範囲で約10分ないし12時間接触させる。活性

50

化された形の 1 - (4 - カルボキシピペリジン) - 2 - (4 - フルオロフェニル) エタンを、次に、室温で約 3 時間ないし 15 時間、N, O - ジメチルヒドロキシルアミンと接触させる。使用する試薬に関係なく、1 - (4' - (N, O - ジメチルヒドロキシルアミノカルボキシ) ピペリジノ) - 2 - (4' - フルオロフェニル) エタン (27) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができ、蒸留によって精製することができる。

【 0 1 0 7 】

スキーム K、工程 f では、1 - (4' - (N, O - ジメチルヒドロキシルアミノカルボキシ) ピペリジノ) - 2 - (4' - フルオロフェニル) エタン (27) をリチオ化したベラトロールと反応させて、4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニルエチル) - ピペリジン (6) を得る。

10

【 0 1 0 8 】

例えば、1 - (4' - (N, O - ジメチルヒドロキシルアミノカルボキシ) ピペリジノ) - 2 - (4' - フルオロフェニル) エタン (27) を、- 20 から室温までの温度範囲で 30 分ないし 8 時間、テトラヒドロフランのような適当な溶媒中でリチオ化したベラトロールと接触させる。4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニルエチル) - ピペリジン (6) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができる。

【 0 1 0 9 】

スキーム K、工程 g では、当業者には周知の技術および手順を用いて、4 - ピペリジンカルボン酸、エチルエステル (23) を構造 (2) の 4 - フルオロフェニルエチルアルキル化剤と反応させて、1 - (4 - カルボエトキシピペリジン) - 2 - (4 - フルオロフェニル) エタン (25) を得る。

20

例えば、4 - ピペリジンカルボン酸、エチルエステル (23) を、場合によりヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムのような適当な触媒の存在下において、炭酸カリウムのような適当な塩基の存在下において、アセトニトリルまたはテトラヒドロフラン水溶液のような適当な有機溶媒中で構造 (2) (式中、X は、ハライド、メタンスルホネートなどのような適当な脱離基であり、メタンスルホネートが好ましい) の 4 - フルオロフェニルエチルアルキル化剤と反応させることができる。これらの反応体を、典型的には約室温から選択した溶媒の還流温度までの温度で約 2 時間ないし約 2.5 時間、一緒に攪拌する。得られる 1 - (4 - カルボエトキシピペリジン) - 2 - (4 - フルオロフェニル) エタン (25) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができる。

30

【 0 1 1 0 】

スキーム K、工程 h では、1 - (4 - カルボエトキシピペリジン) - 2 - (4 - フルオロフェニル) エタン (25) を水酸化リチウムと反応させて、1 - (4 - カルボキシピペリジン) - 2 - (4 - フルオロフェニル) エタン、リチウム塩 (25 a) を得る。

例えば、1 - (4 - カルボエトキシピペリジン) - 2 - (4 - フルオロフェニル) エタン (25) を、約室温から約 80 までの温度範囲で約 1 時間ないし約 2.4 時間、テトラヒドロフラン水溶液のような適当な水性溶媒系中で水酸化リチウム一水和物と接触させる。1 - (4 - カルボキシピペリジン) - 2 - (4 - フルオロフェニル) エタン、リチウム塩 (25 a) は、共沸蒸留のような当技術分野で公知の方法によって反応領域から回収することができる。

40

【 0 1 1 1 】

スキーム K、工程 i では、1 - (4 - カルボキシピペリジン) - 2 - (4 - フルオロフェニル) エタン、リチウム塩 (25 a) をリチオ化したベラトロールと反応させて、4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニルエチル) - ピペリジン (6) を得る。

例えば、1 - (4 - カルボキシピペリジン) - 2 - (4 - フルオロフェニル) エタン、リチウム塩 (25 a) を、約 - 20 から約 20 までの温度範囲で約 30 分ないし約 2.4 時間、テトラヒドロフランのような適当な溶媒中でリチオ化したベラトロールと接触さ

50

せる。4 - [1 - オキシ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニルエチル) - ピペリジン (6) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができる。

【 0 1 1 2 】

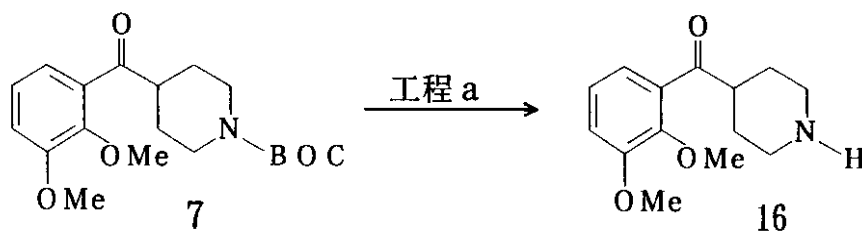
先に述べたように、スキーム J、工程 a およびスキーム K、工程 a で使用するための 4 - (2 , 3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン (1 6) は、米国特許第 5 , 1 6 9 , 0 9 6 号に記載されているようにするか、またはスキーム L に記載するようにして製造することができる。

【 0 1 1 3 】

【 化 1 3 】

10

スキーム L



20

【 0 1 1 4 】

スキーム L、工程 a では、4 - (2 , 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジincarボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル (7) を脱保護して、4 - (2 , 3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン (1 6) を得る。

例えば、4 - (2 , 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジincarボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル (7) を、室温から 6 0 までの温度範囲で約 3 0 分ないし 2 4 時間、場合によりテトラヒドロフランのような適当な溶媒の存在下において、トリフルオロ酢酸または塩酸水溶液のような適当な酸と接触させる。4 - (2 , 3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン (1 6) は、水酸化ナトリウムのような適当な塩基での処理とそれに続く当技術分野で周知の抽出法によって反応領域から回収することができる。

30

【 0 1 1 5 】

スキーム L、工程 a で使用するための 4 - (2 , 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジincarボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル (7) は、スキーム G に記載したようにして製造することができる。スキーム L、工程 b で使用するための 4 - [(メトキシメチルアミノ) - カルボニル] - 1 - ピペリジincarボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル (1 5) は、スキーム G、工程 b に記載したようにして製造することができる。

【 0 1 1 6 】

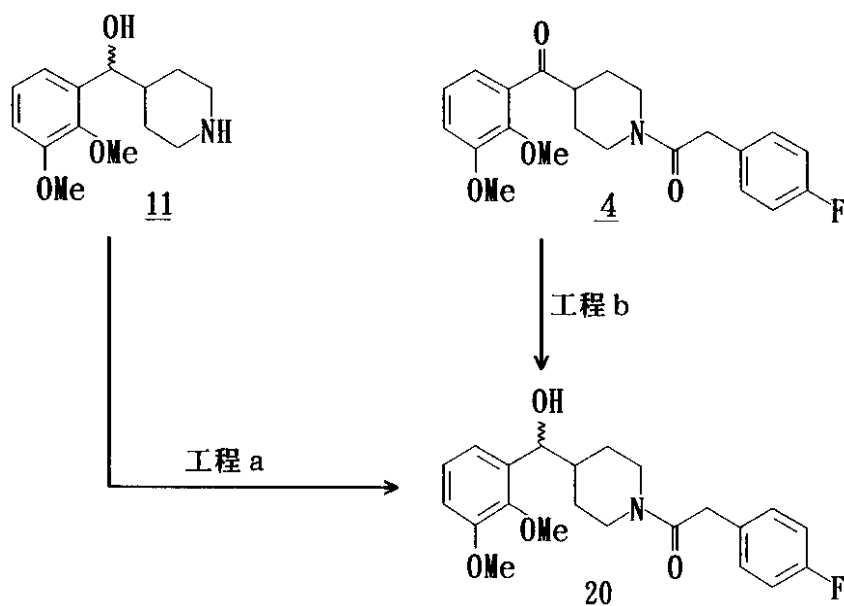
先に述べたように、スキーム I、工程 c で使用するための 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキシ - エチル) ピペリジン (2 0) は、スキーム M に記載するようにして製造することができる。

40

【 0 1 1 7 】

【化 1 4】

スキーム M



10

20

【0118】

スキームM、工程aでは、4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)を適当な4-フルオロフェニルアセチル化試薬と反応させて、4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(20)を得る。

【0119】

例えば、4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)を、水酸化ナトリウムのような適当な塩基の存在下において、0 から50 までの温度範囲で15分ないし5時間、メタノール、トルエン、トルエン/メタノール、水性トルエン、メタノール/酢酸、メタノール/酢酸/トルエン、またはトルエン/酢酸のような適当な溶媒中で塩化4-フルオロフェニルアセチルのような適当な4-フルオロフェニルアセチル化試薬と接触させる。4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(20)は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができ、蒸留によって精製することができる。

30

【0120】

スキームM、工程bでは、4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)を還元して、4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(20)を得る。

40

【0121】

例えば、4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)を、場合により水酸化ナトリウムのような適当な触媒の存在下において、室温で約2時間ないし24時間、エタノールのような適当な溶媒中で水素化ホウ素ナトリウムのような適当な還元剤と接触させる。4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(20)は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収して、クロマトグラフィーによって精製することができる。

50

【 0 1 2 2 】

スキーム M、工程 a で使用するための 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (11) は、スキーム F、工程 c、e、および f で説明したようにして製造することができる。スキーム M、工程 b で使用するための 4 - [1 - オキソ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) は、先にスキーム J で説明したようにして製造することができる。

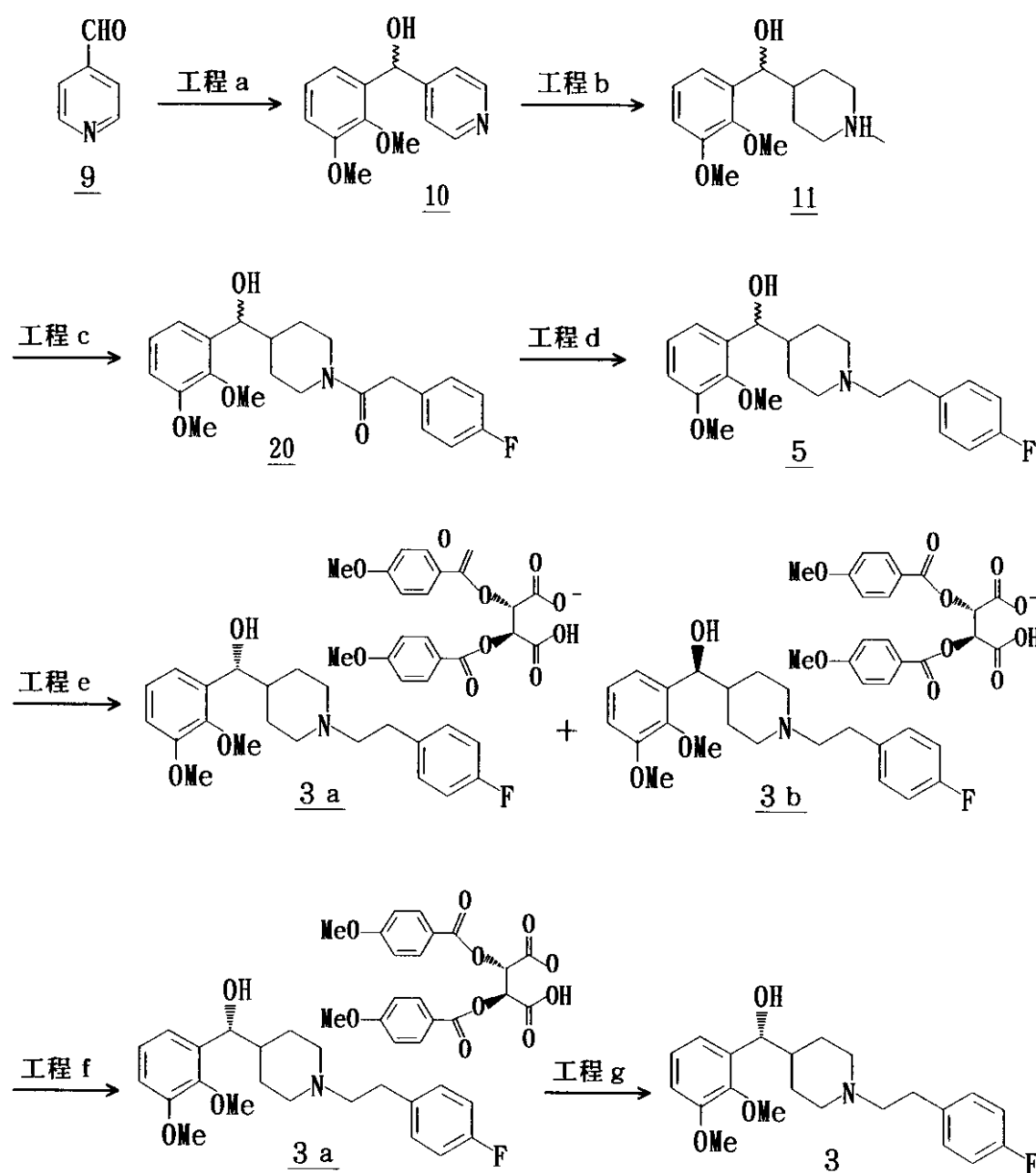
(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを製造するための好ましい方法をスキーム N に示す。

10

【 0 1 2 3 】

【 化 1 5 】

スキーム N



20

30

40

【 0 1 2 4 】

スキーム N、工程 a では、先にスキーム F、工程 d で説明したように 4 - ピリジンカル

50

ボキシアルデヒド (9) をリチオ化したベラトロールと反応させて、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピリジン (10) を得る。

【 0 1 2 5 】

スキーム N、工程 b では、先にスキーム F、工程 e で説明したように 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピリジン (10) のピリジン官能基を還元して、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (11) を得る。

【 0 1 2 6 】

スキーム N、工程 c では、先にスキーム M、工程 a で説明したように 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (11) を適当な 4 - フルオロフェニルアセチル化試薬と反応させて、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (20) を得る。

10

【 0 1 2 7 】

スキーム N、工程 d では、先にスキーム I、工程 c で説明したように 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (20) を還元して、 α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) を得る。

【 0 1 2 8 】

20

スキーム N、工程 e では、先にスキーム B、工程 a で説明したように α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) を (2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸と反応させて、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) と (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 b) の混合物を得る。

【 0 1 2 9 】

スキーム N、工程 f では、先にスキーム B、工程 b で説明したように濾過によって (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) を (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) と (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 b) との混合物から分離する。

30

【 0 1 3 0 】

スキーム N、工程 g では、先にスキーム C、工程 b で説明したように適当な塩基で処理することによって (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) を (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) に変換する。(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) の ee は、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) への変換前に、場合により先にスキーム C、工程 a で説明したように再結晶によって改善することができる。

40

【 0 1 3 1 】

50

以下の実施例は、スキーム A から M までに記載したとおりの典型的な合成を示す。これらの実施例は、単に具体的な説明となるものであって、本発明の範囲をどのようにも限定しようとするものではない。本明細書中で使用するとき、下記の用語は、指示される意味を有する：“g”は、グラムを示し；“mmol”は、ミリモルを示し；“mL”は、ミリリットルを示し；“bp”は、沸点を示し；“mp”は、融点を示し； $^{\circ}\text{C}$ は、摂氏度を示し；“mm Hg”は、水銀のミリメートルを示し；“ μL ”は、マイクロリットルを示し；“ μg ”は、マイクログラムを示し；“nm”は、ナノモルを示し；“ μM ”は、マイクロモルを示し；“HPLC”は、高速液体クロマトグラフィーを示し；そして“ee”は、鏡像体過剰率を示す。

【実施例】

10

【0132】

実施例 1

スキーム A、工程 a：(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)

窒素下で保持した適当な反応器に 4-フルオロフェネチルアルコール(2.6kg、18.6モル)および18 L の塩化メチレンを入れた。攪拌した溶液を 0 ~ 5 $^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、それを維持しながら2.85kg(28.2モル)のトリエチルアミンを迅速に加えた。反応温度を 0 ~ 5 $^{\circ}\text{C}$ に維持し、塩化メタンスルホニル(2.5kg、21.8モル)を 1 時間にわたって加えた。攪拌した反応混合物を 0 ~ 5 $^{\circ}\text{C}$ に 1 時間維持し、約 2 時間で室温に加温した。反応混合物を 10 L の水中における0.5kgの33%塩酸の溶液で希釈した。有機相を分離し、5 L の水中における0.2kgの33%塩酸の溶液で洗浄した。両方の酸抽出物を合一し、5 L の塩化メチレンで抽出した。両方の有機相を合一し、2 $\times$ 15 L の水で洗浄し、硫酸ナトリウム(2 kg)で乾燥した。乾燥剤をろ去し、2 $\times$ 5 L の塩化メチレンで洗浄した。大部分の溶媒を大気圧で沸騰させて取り除き、その残りを 35 / 500トルで留去して 4-フルオロフェネチルアルコールメタンスルホネート(4.17kg)を得た。

20

【0133】

窒素下で保持した適当な反応器に実施例45のスキーム F、工程 a および b からの (R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-4-ピペリジンメタノール(1)(3.7kg、14.7モル、95.5% ee)を入れ、炭酸カリウム(2.65kg、19.2モル)、沃化ナトリウム(0.25kg、1.67モル)および60 L のアセトニトリルを加えた。攪拌した反応混合物を15時間にわたって75 $^{\circ}\text{C}$ までゆっくりと加熱した。反応混合物を50 $^{\circ}\text{C}$ まで冷却した後、それを15 L の水で希釈した。溶媒を50 $^{\circ}\text{C}$ 以下、500 ~ 200トルで留去した。残留物を25 $^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、25 L の水を加えた。混合物を 2 $\times$ 35 L の塩化メチレンで抽出した。有機抽出物を合一し、2 $\times$ 35 L の水で洗浄し、硫酸ナトリウム(5 kg)および活性炭(0.3kg)を加えた。30分間攪拌した後、乾燥剤および活性炭をろ去し、2 $\times$ 10 L の塩化メチレンで洗浄した。溶媒を40 $^{\circ}\text{C}$ 以下、500トルで留去した。得られた残留物を30 L のイソプロパノールで希釈し、次に攪拌した混合物を52 $^{\circ}\text{C}$ まで加熱して完全な溶液を得た。攪拌した混合物を17時間にわたって室温までゆっくりと冷却し、次に17 $^{\circ}\text{C}$ まで冷却した。結晶した固体をろ過し、2 $\times$ 3 L の冷イソプロパノールで洗浄し、自然乾燥して表題化合物(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)(3.25kg、収率59%、98.5% ee)を得た。

30

40

【0134】

窒素下で保持した適当な反応器に (R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)(3.25kg)、6.8 L のエタノールおよび34 L のトルエンを入れた。溶液が得られるまで混合物を攪拌し、シリカゲル(5 kg)を加えた。混合物を18 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した。シリカゲルをろ去し、2 L のエタノール / 10 L のトルエンの混合物で 2 回洗浄した。ろ液を50 $^{\circ}\text{C}$ 以下、500 ~ 200トルで濃縮して残留物を得た。残留物を 5 L のイソプロパノールで希釈し、溶媒を50 $^{\circ}\text{C}$ 以下、200トルで留去した。得られた残留物を8.5 L のイソプロパノールで希釈した。攪拌した混合物を70 ~ 75 $^{\circ}\text{C}$ に加熱して完全な溶液を得た。攪拌した混合物を60 $^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、99%

50

eeの光学純度を有する実験物質を添加した。攪拌した混合物を20時間にわたって20℃までゆっくりと冷却した。結晶した(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)をろ去し、2×1 Lの冷イソプロパノールで洗浄し、40℃以下の循環炉で乾燥して表題化合物(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)(2.75kg、回収率85%、ee>99%)を得た。

【0135】

次の手順をシリカゲル精製の別法として使用することができる。約1 gの粗製(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)/5 mlのトルエンの溶液を0.125 gのメタ重亜硫酸ナトリウム/5 mlの水の溶液、0.04 gのメタ重亜硫酸ナトリウム/1.8 mlの水の溶液、および2×2.5 mlの飽和塩化ナトリウム溶液で連続して洗浄した。

10

【0136】

実施例 2

スキーム A、工程 b：(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)

テトラヒドロフラン(10 ml)中における4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)(1.5 g、3.8 mmol)の溶液を(+)-β-クロロジソピノカンフェニルボラン(6.0 g、18 mmol)で処理した。得られた溶液を周囲温度で60時間攪拌した。反応混合物をアセトアルデヒド(1 ml)で処理し、一晩攪拌した。混合物をNaOH(2 N)で処理し、トルエンで抽出した。有機抽出物をH₂Oで洗浄し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、3:1のEtOAc/トルエン)により処理して表題化合物(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)(0.6 g、収率40%、90:10(R:S))を得た。

20

【0137】

実施例 3

スキーム A、工程 c：(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)

30

4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン(6)塩酸塩(212 g、0.52 mol)、水性NaOH(1 N、1 L)および塩化メチレン(2 L)の混合物を室温で30分間攪拌した。相を分離し、水相を塩化メチレン(1 L)で抽出した。合一した有機溶液をブライン(1.5 L)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮(30/20トル)して残留物を得、それを無水テトラヒドロフラン(400 ml)に溶解した。得られた溶液をテトラヒドロフラン(860 ml)中における4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-エチル)ピペリジン-β-クロロジソピノカンフェニルボラン((+)-Ipc2BCl、500 g、1.56 mol)の溶液に加え、混合物を室温で3日間攪拌した。水(210 ml)、次に30% H₂O₂(260 ml)を10分間で1.5時間にわたって溶液に加えた。得られた混合物を塩化メチレン(2 L)で抽出した。有機相を10% NaHSO₃(1 L)、5% NaOH(1 L)およびブライン(1 L)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮(30/20トル)して残留物を得、それを2つの部分に分けた。それぞれの部分をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、10 cm×15 cm、2 Lのヘキサン、3 LのEtOAc:ヘキサン(1:4)、4 LのEtOAc:ヘキサン(1:1)および4 LのMeOH:EtOAc(1:19)で溶離した)により精製した。所望のフラクション(TLC、R_f 0.28、1:19のMeOH:EtOAc)を合一し、濃縮(35/20トル)して表題化合物(5)を白色の固体[(R)-体を多く含む、130 g、収率67%、82% ee]として得た。融点=105~108℃。

40

IR (KBr) 3558, 3422, 3141, 2962, 2942, 2833, 2804, 1600, 1584, 1510, 1478, 143

50

0, 1302, 1266, 1222, 1081, 1041, 1006, 836, 792, 755 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.7-7.2(m, 7H, アリール), 4.63 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, CHO), 3.87 (s, 6H, OCH_3 's), 3.1 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.5 (m, 3H), 1.8-2.1 (m, 3H), 1.7 (m, 1H), 1.2-1.6 (m, 3H)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 161.3 (d, $J_{\text{F-C}}=242.3$ Hz), 152.4, 146.5, 136.4, 136.0, 130.0, 123.9, 119.3, 115.0 (d, $J_{\text{F-C}}=10.5$ Hz), 111.4, 74.5, 60.9, 55.7, 53.7, 42.8, 32.9, 28.8, 28.7

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -118.1

MS (Cl , CH_4) m/z (相対強度) 374 (MH^+ , 65%), 356 (68), 364 (27), 342 (6), 322 (8), 264 (100), 236 (7)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}+10.3^\circ$ (c 1.04, CHCl_3)

元素分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FNO}_3$ (373.5)):

計算値 C 70.75; H 7.56; N 3.75

実測値 C 70.53; H 7.73; N 3.63

【0138】

実施例 4

スキーム B、工程 a および工程 b、並びにスキーム C、工程 a: (R) - α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p-アニソイル)酒石酸塩 (3a')

2-ブタノン (100ml) 中における α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) (16.5 g、44ミリモル) の攪拌懸濁液に、(2S,3S) - (+) - ジ - (p-アニソイル)酒石酸 (19.3 g、44ミリモル) を加えた。混合物を加熱還流し、さらに 50ml の 2-ブタノン を加えた。得られた透明な溶液を攪拌しながら室温まで冷却し、種結晶 [等モル量の α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) および (2S,3S) - (+) - ジ - (p-アニソイル)酒石酸 (3a'、3a'' または 3a''') を使用してテトラヒドロフランから得た] を加えた後、沈殿物が生成した。3 時間後、沈殿物を集め、2-ブタノンで洗浄し、乾燥して (R) - α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p-アニソイル)酒石酸塩 (3a) を多く含む物質 (13.2 g、37%、87% ee) を得た。

【0139】

(R) - α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p-アニソイル)酒石酸塩 (3a) を多く含む物質を 270ml の 2-ブタノン から再結晶してジアステレオマー的に純粋な (R) - α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p-アニソイル)酒石酸塩 (3a') (10.1 g、収率 28%) を得た。

【0140】

実施例 5

スキーム B、工程 a および工程 b、並びにスキーム C、工程 a: (R) - α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p-アニソイル)酒石酸塩 (3a')

100ml のガラス製丸底フラスコに α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) (3.41 g、9.1ミリモル)、(2S,3S) - (+) - ジ - (p-アニソイル)酒石酸 (3.98 g、9.5ミリモル) およびメチルエチルケトン (31ml) を入れた。溶液が均質になるまでスラリーを加熱還流した。得られた黄色の溶液を 1~1.5 時間にわたって室温まで冷却し、結晶させた。(R) - α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p-アニソイル)酒石

10

20

30

40

50

酸塩(3a)を多く含む物質の核形成が約30~35℃で起こった。次に、スラリーを0~5℃まで冷却し、その温度を2.5時間維持した。(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質を粗焼結ガラスロートでろ過することにより単離し、9mlの冷メチルエチルケトンで洗浄した。湿ったケーキを65℃の真空炉で恒量になるまで乾燥して3.27gの(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質を41.3%の収率で90.7%eeの生成物として得た。100mlのガラス製丸底フラスコにおいて(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質(3.1g、3.9ミリモル)をメチルエチルケトン(62ml)中で懸濁した。スラリーを加熱還流(78.8℃)し、得られた均質な溶液を10~15分わたって室温まで冷却した。精製(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a')の結晶化後、スラリーを0~5℃まで冷却し、その温度を1~1.5時間維持した。次に、精製(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a')を焼結ガラスロートでろ過することにより単離し、10mlのメチルエチルケトンで洗浄した。湿ったケーキを65℃の真空炉で恒量になるまで乾燥して精製(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a')(2.62g、収率35.9%、97.1%ee)を得た。

10

20

30

40

50

【0141】

実施例6

スキームB、工程aおよび工程b、並びにスキームC、工程a:(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a')

三つ口丸底フラスコにα-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)(36.6g、98ミリモル)、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸(42.9g、103ミリモル)およびメチルエチルケトン(330ml)を入れた。混合物を約20分間加熱還流した。内部温度が45℃の時、ほぼ均質な溶液が結晶し始めた。還流時、溶液は殆んど均質であった。ゆっくり冷却するようにフラスコを断熱した。2時間後、溶液を50℃まで冷却し、再び均質化した。精製(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a、3a'、3a''または3a''')の種結晶を加え、得られた混合物を周囲温度まで冷却した。単離する前にスラリーを氷浴中で冷却した。生成物を粗焼結ガラスロートでろ過することにより単離した。ろ過ケーキを冷メチルエチルケトン(50ml)で洗浄し、吸引乾燥した。(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質の収量は26.8gであり、92.5%eeであった。(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質をメチルエチルケトン(520ml)中で懸濁し、混合物を約15分間加熱還流した。均質な溶液を周囲温度まで冷却した。一晚攪拌した後、精製(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a'、3a''または3a''')の種結晶を加え、混合物を周囲温

度で24時間攪拌した。精製 (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩 (3a') を焼結ガラスロートでろ過することにより単離した。ろ過ケーキを冷メチルエチルケトン (50ml) で洗浄し、真空炉で乾燥して精製 (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩 (3a') を白色の固体 (14.8 g、99% ee) として得た。

【0142】

実施例 7

スキーム B、工程 a および工程 b、並びにスキーム C、工程 a : (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩 (3a'') 10

1 L のジャケット付き反応器に α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) (41.8 g、0.11 モル)、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸 (49.9 g、0.12 モル) およびメチルエチルケトン (375ml) を入れた。混合物を 30 で 1 時間攪拌すると、溶液は初めに均質になり、それから結晶した。スラリーを約 1 時間、58 ~ 60 に加熱し、この温度で一晩温浸した。スラリーを約 11 時間にわたって 5 に冷却し、(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩 (3a) を多く含む物質を焼結ガラスロートでろ過することにより単離した。ろ過ケーキを冷メチルエチルケトン (100ml) で洗浄して (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩 (3a) を多く含む物質 (34.5 g、86% ee) を得た。20

(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩 (3a) を多く含む物質 (33.8 g、43 ミリモル) をメチルエチルケトン (675ml) 中で懸濁し、51 で約 2 時間温浸した。次に、スラリーを約 7.5 時間にわたって 4 に冷却した。精製 (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩 (3a') を粗焼結ガラスロートでろ過することにより単離し、冷メチルエチルケトン (100ml) で洗浄し、吸引乾燥して精製 (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩 (3a') (30.8 g、87% ee) を得た。精製 (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩 (3a') (29.5 g、37 ミリモル) およびメチルエチルケトン (590ml) を 1 L のジャケット付き反応器に入れ、混合物を加熱還流した。均質な黄色の溶液を得、それを約 1 時間にわたって 51 に冷却した。51 で 1 時間後、精製 (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩 (3a'、3a'' または 3a''') の種結晶を加えて結晶化を誘発した。51 でさらに 1.5 時間後、スラリーを一晩 6 まで冷却した。精製 (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩 (3a'') を焼結ガラスロートでろ過することにより単離し、冷メチルエチルケトン (70ml) で洗浄し、吸引乾燥し、真空炉で一晩乾燥して精製 (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩 (3a'') (15.6 g、99% ee) を得た。30

【0143】

実施例 8

スキーム B、工程 a および工程 b : (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3a)

α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) (39.6 g、106ミリモル) を 1 L の Camille (登録商標) 制御ジャケット付き反応器において、45 でメチルエチルケトン (300ml) に溶解した。溶液を 30 まで冷却し、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸 (46.6 g、111ミリモル) を加えた。すすぎ液のメチルエチルケトン (60ml) を (2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸と一緒に加えた。(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸は 30 ですぐに溶解し、ジャケット温度は 20 まで上がった。内部温度が 24 に達した時、非常に早い核形成および結晶化が起こった。次に、混合物を 5 時間にわたって 0 に冷却し、単離するまで 0 に維持した。(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3a) を多く含む物質を焼結ガラスロートでろ過することにより単離した。ろ過ケーキを冷メチルエチルケトン (75ml) で洗浄して真空炉で一晩乾燥した後、(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3a) を多く含む物質 (48 g、79% ee) を得た。

10

20

【0144】

実施例 9

スキーム B、工程 a および工程 b、並びにスキーム C、工程 a : (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3a')

100ml のガラス製丸底フラスコに α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) (2.06 g、5.5ミリモル)、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸 (2.4 g、5.7ミリモル) およびメタノール (17ml) を入れた。スラリーを加熱還流し、溶解した。次に、透明で均質な溶液を室温まで冷却すると (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3a) を多く含む物質の結晶化が非常に急速に起こった。次に、(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3a) を多く含む物質を粗焼結ガラスロートでろ過することにより単離し、湿ったケーキを冷メタノール (10ml) で洗浄して (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3a) を多く含む物質 (2.21 g、88.4% ee) を得た。(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3a) を多く含む物質 (2.10 g、2.7ミリモル) を還流下でメタノール (21ml) から再結晶した。還流溶液を室温まで冷却し、次に氷浴中で 0 ~ 5 まで冷却した。精製 (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3a') を粗焼結ガラスロートでろ過することにより単離して 1.86 g (収率 44%、> 99% ee) を得た。

30

40

【0145】

実施例 10

スキーム B、工程 a および工程 b、並びにスキーム C、工程 a : (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジン

50

メタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩(3a')

100mlのガラス製丸底フラスコに α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)(2.14 g、5.7ミリモル)、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸(2.5 g、6.0ミリモル)および90%メタノール、10%水(9.5ml)を入れた。スラリーを加熱還流し、溶解した。次に、透明で均質な溶液を室温まで冷却すると(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質の結晶化が非常に急速に起こった。スラリーを加熱して幾らかのジアステレオマー塩を溶解し、スラリーを薄くした。混合物を周囲温度までゆっくりと冷却した。(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質の結晶化が非常に急速に起こった。スラリーを加熱して幾らかのジアステレオマー塩を溶解し、スラリーを薄くした。混合物を周囲温度までゆっくりと冷却した。(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質(2.4 g、収率52%、90%ee)を得た。(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質(2.26 g、2.9ミリモル)を還流下で90%メタノール、10%水(23ml)から再結晶した。溶液を室温まで冷却し、次に氷浴中で0 ~ 5 まで冷却した。核形成および結晶化が45 で始まった。粗焼結ガラスロートでろ過することにより単離して精製(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩(3a') (1.93 g、収率44.0%、>99%ee)を得た。

10

20

【0146】

実施例 11

スキーム B、工程 a および工程 b、並びにスキーム C、工程 a : (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩(3a')

30

100mlのガラス製丸底フラスコに α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)(2.3 g、6.2ミリモル)、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸(2.69 g、6.4ミリモル)およびエタノール(10ml)を入れた。スラリーを加熱還流し、溶解した。次に、透明で均質な溶液を室温まで冷却すると(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質の結晶化が非常に急速に起こった。(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質を粗焼結ガラスロートでろ過することにより単離し、湿ったケーキを冷エタノール(11ml)で洗浄して(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質(2.65 g、収率53%、89%ee)を得た。(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質(2.36 g、3.0ミリモル)を還流下でエタノール(108ml)から再結晶した。還流溶液を室温まで冷却し、次に氷浴中で0 ~ 5 まで冷却した。粗焼結ガラスロートでろ過することにより単離して精製(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸

40

50

塩 (3 a') (1.68 g、収率38%、96%ee)を得た。

【0147】

実施例12

スキームB、工程aおよび工程b、並びにスキームC、工程a：(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3 a')

100mlのガラス製丸底フラスコにα-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)(2.02 g、5.4ミリモル)、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸(2.5 g、6ミリモル)およびエタノール(13ml)を入れた。スラリーを加熱還流し、溶解した。次に、透明で均質な溶液を室温まで冷却すると(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3 a)を多く含む物質の結晶化が非常に急速に起こった。濃いスラリーを加熱して殆ど全ての結晶を溶解し、それから周囲温度までゆっくりと冷却した。粗焼結ガラスオートでろ過し、湿ったケーキを冷エタノール(10ml)で洗浄して(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3 a)を多く含む物質(2.13 g、収率49%、92%ee)を得た。(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3 a)を多く含む物質(1.96 g、2.4ミリモル)をエタノール(58ml)から再結晶した。還流溶液を室温まで冷却し、次に氷浴中で0~5℃まで冷却した。粗焼結ガラスオートでろ過することにより単離して精製(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3 a') (1.73 g、収率43%、>99%ee)を得た。

【0148】

実施例13

スキームB、工程aおよび工程b、並びにスキームC、工程a：(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3 a')

α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)(53.9 g、144ミリモル)、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸(63.0 g、150ミリモル)およびメタノール(563ml)を1 LのCamile(登録商標)制御ジャケット付き反応器に入れた。混合物を加熱還流して均質な溶液を調製した。混合物を約1時間還流し、3.5時間にわたって25℃まで冷却した。25℃になる途中で、内部温度が48℃の時、非常に急速な結晶化が起こった(ファイバーオプチックプローブで監視した)。内部温度が周囲温度に達した時、攪拌されない表面に堅い外皮が生じた。混合物を62℃まで加熱してスラリーを薄くした。薄いスラリーを62℃で3時間温浸し、4℃/時で4時間、次に8℃/時で0℃まで冷却した。(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3 a)を多く含む物質を粗焼結ガラスオートでろ過することにより単離して乾燥した後、58.6 g (94%ee)を得た。(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3 a)を多く含む物質(45.5 g)を還流下でメタノール(500 ml)に溶解した。混合物を30分間還流下で保持し、次に4℃/時で5時間、最後に8℃/時で0℃まで冷却した。スラリーを一晚0℃で保持し、精製(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3 a')を粗焼結ガ

ラスロートでろ過することにより単離した。ろ過ケーキを冷メタノール(75ml)で洗浄し、真空炉で乾燥して精製(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a') (37.8g、>99%ee)を得た。

【0149】

実施例14

スキームB、工程aおよび工程b、並びにスキームC、工程a:(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a')

100mlのガラス製丸底フラスコにおいて α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)(3.21g、8.6ミリモル)、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸(2.17g、5.2ミリモル)および酢酸(0.35g、5.8ミリモル)をメチルエチルケトン(29ml)中でスラリーにした。50℃まで加熱するとスラリーは均質になった。次に、溶液を室温まで冷却し、精製(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a)の種結晶を加えた。5日後、スラリーを氷浴中で冷却し、粗焼結ガラスロートでろ過することにより単離して(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質(2.76g、収率39.6%、92%ee)を得た。(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質(2.62g、3.3ミリモル)をメチルエチルケトン(52ml)と一緒に100mlのガラス製丸底フラスコに入れた。スラリーを加熱還流した。ジアステレオマー塩が溶解しないので、さらに結晶が完全に溶解するまでメチルエチルケトン(600ml)を還流下で加えた。溶解したら、350mlのメチルエチルケトンを用いて回転蒸発器で蒸発させることにより溶液を濃縮した。黄色の溶液に精製(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a')の種結晶を加え、氷浴中で冷却した。約2時間冷却した後、結晶化が起こった。スラリーを粗焼結ガラスロートでろ過し、10mlのメチルエチルケトンで洗浄して精製(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a') (0.98g、収率15%、>99%ee)を得た。

【0150】

実施例15

スキームB、工程aおよび工程b、並びにスキームC、工程a:(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a')

100mlの丸底フラスコに α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)(3.0g、8ミリモル)、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸(1.71g、4.1ミリモル)、酢酸(0.29g、4.8ミリモル)およびメタノール(12ml)を入れた。スラリーを加熱還流(65℃)し、得られた均質な溶液を約2.5時間にわたって室温まで冷却した。急速な結晶化後、核形成が起こった。スラリーを45℃で温浸し、次に室温まで冷却した。単離する前にスラリーを氷浴中で冷却し、次に粗焼結ガラスロートでろ過した。湿ったケーキを冷メタノール(6ml)で洗浄し、乾燥して(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質を白色の針状結晶(1.64g、収率25.4%、95%ee)として得た。(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-

[2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) を多く含む物質 (1.53 g 、 2 ミリモル) を 100ml のガラス製丸底フラスコ中でメタノール (18ml) から再結晶した。冷却した後、スラリーを 40 まで加熱して結晶を 1 時間温浸し、次に室温まで冷却した。混合物を氷浴中で冷却し、粗焼結ガラスロートでろ過して精製 (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a ') (1.45 g 、 収率 24 . 1 % 、 > 99 % ee) を得た。

【 0 1 5 1 】

実施例 1 6

スキーム B、工程 a および工程 b、並びにスキーム C、工程 a : (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a ')

100ml の丸底フラスコに α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) (2.87 g 、 7.7 ミリモル)、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸 (3.35 g 、 8 ミリモル) およびメタノール (31ml) を入れた。混合物を加熱還流して均質な溶液を得、それを 50 まで冷却し、結晶させた。結晶化の完了後、濃硫酸 (5 滴) を加え、混合物を 50 で約 2 時間温浸した。スラリーを周囲温度まで冷却し、氷水浴中で冷却してから (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) を多く含む物質を単離した。生成物を粗焼結ガラスロートでろ過することにより白色の固体として単離した。ろ過ケーキを冷メタノール (10ml) で洗浄して (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) を多く含む物質 (3.1 g 、 89 % ee) を得た。(R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) を多く含む物質 (3.0 g) を還流下でメタノール (35ml) に溶解した。混合物を周囲温度までゆっくりと冷却した。核形成および結晶化が 48 で起こった。スラリーを氷浴中で冷却し、粗焼結ガラスロートでろ過することにより単離して精製 (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a ') (2.8 g 、 97.6 % ee) を白色の固体として得た。

【 0 1 5 2 】

実施例 1 7

スキーム B、工程 a および工程 b、並びにスキーム C、工程 a : (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a)

1 L の Camile (登録商標) 制御底部排水 - 直壁ジャケット付き反応器にステンレス鋼熱電対を含むガラスヘッド、窒素バブラー、ファイバーオプチックプローブ、攪拌器、および水の添加管を取り付けた。水の添加管を液面の上に挿入し、水が 1 滴ずつ壁を伝うようにした。ピストンポンプによりゆっくりと一定量を供給した。攪拌器は 4 枚の羽根車であり、下流へのポンプ作用のために 45 ° の角度が付けられている。容器に α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) (72.8 g)、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸 (45.1 g) および 50 % 酢酸 (300 g) を入れた。混合物を 57 のジャケット設定温度において 350rpm で攪拌した。内容物を 53 に加熱して 10 分で完全に溶解した。0.5 時間後、55 の溶液に (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a ' または 3 a '') (94 % ee) の種結晶を加えた。1 時間後、75 g の

10

20

30

40

50

脱イオン水の添加を0.14ml / 分の速度で開始した。約 2 / 3 の水を添加した後、添加速度を0.23ml / 分に増加させた。添加は7.9時間要した。1.5時間後、スラリーを0.15 / 分で57 から35 まで冷却した。単離する前にスラリーを35 で11時間攪拌した。内容物をビーカーに排出し、すぐに350mlの温かいM (10~15 μm) ガラスろ過器で吸引ろ過により分離した。283 g の母液は透明な淡黄色であった。ロート上の湿ったケーキを112 g の40% HOAc (20) で洗浄した。合一した母液および洗浄液の重さは437 g であった。湿ったケーキ (153.5 g) を蒸発皿に移し、ヒュームフードで乾燥して72.22 g の白色結晶を得た。加えた種結晶に関して補正して、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) を多く含む物質の重量収率は91.7 % であ
 った。HPLCにより、結晶生成物は50.4重量%の (2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸および47.1重量%の α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを含んでいた。キラルHPLCにより、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) の (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3 c) に対する面積%の比率は94.3% : 5.7%、すなわち88.6% eeであった。合一した母液および洗浄液は1.56重量%の (2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸および8.82重量%の α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを含んでいた。キラルHPLCにより、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) の (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3 c) に対する比率は11.1% : 88.9%であった。質量アカウンタビリティは (2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸に対しては94%であり、α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) に対しては96% (原料を100%と想定する) であった。(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) : (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3 c) の正規化したモルアカウンタビリティは50.7 : 49.3であった。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 3 】

実施例 1 8

スキーム B、工程 a および工程 b、並びにスキーム C、工程 a : (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a ')

実施例38の母液のラセミ化から回収した α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) (39.5 g、0.1 モル) および (2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸 (46.46 g、0.1 モル) を 1 L の丸底フラスコにおいて還流下でメタノール (400ml) に溶解した。透明な溶液を吸引ろ過して全ての不溶の硫酸ナトリウムを除去し、周囲温度までゆっくりと冷却した。40 で結晶化が起こった。スラリーを氷浴中で冷却し、次にろ過により単離し、冷メタノール (50ml) で洗浄し、乾燥して恒量 (46.5 g、55%、87.5% ee) にした。(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) を多く含む物質 (45.38 g) を還流下でメタノール (460ml) に溶解し、冷却し、ろ過により単離した。白色の固体を冷メタノール (50ml) で洗浄し、恒量になるまで乾燥して精製 (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a ') (40.58 g、収率49.6%、98.6% ee) を得た。

【 0 1 5 4 】

実施例 1 9

スキーム B、工程 a および工程 b、並びにスキーム C、工程 a : (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a ")

冷水凝縮器、加熱マントル、磁気攪拌器および窒素ラインを備えた500mlのガラス製丸底フラスコにおいて、 α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) (17.68 g、47ミリモル ; 実施例37の母液のラセミ化から回収した)、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸 (20.79 g、50ミリモル) およびメタノール (197ml) を合一し、加熱還流した。室温まで冷却する間に溶液は55 で結晶した。スラリーを氷浴中で0 まで冷却した。結晶を吸引ろ過し、メタノール (25ml) で洗浄し、真空炉で乾燥して恒量にした。(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) を多く含む物質 (15.22 g) を収率40.6% (最大収率は50%) で単離し、その光学純度は79.9%であった。

10

【 0 1 5 5 】

次に、乾燥した結晶を再結晶した。500mlのガラス製丸底フラスコ中で (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) を多く含む物質 (15.0 g) をメタノール (195ml) と混合した。スラリーを加熱還流し、室温までゆっくりと冷却し、その間に結晶化が約50 で起こった。スラリーを氷浴中で30分間冷却し、吸引ろ過した。結晶をメタノール (20 ~ 25ml) で洗浄し、真空炉で乾燥して恒量にした。精製 (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a ') (12.94 g) の単離は収率35% (最初の結晶化の収率に基づく) であり、その光学純度は96.5%であった。精製 (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a ') の純度は所望の > 99% よりまだ低く、2回目の再結晶を行なった。

20

30

【 0 1 5 6 】

96.5% eeの精製 (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a ') (12.75 g) をメタノール (200ml) と混合し、加熱還流した。溶液を室温まで冷却し、結晶させた。スラリーを氷浴中で30分間冷却し、粗焼結ガラスロートで吸引ろ過した。2回再結晶した精製 (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a ") (10.53 g) の単離は収率28.9% (2回目の結晶化の収率に基づく) であり、その光学純度は98.9%であった。

40

【 0 1 5 7 】

実施例 2 0

スキーム B、工程 a および工程 b、並びにスキーム C、工程 a : (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a ')

アルゴン雰囲気下で保持した適当な反応器中で p - アニス酸 (39.5kg、260モル) を約51kgのキシレンでスラリーにした¹⁾。温度を約60 以下に維持しながら塩化オキサリル (27.7kg) を加えた。均質な溶液が生成するまで混合物を50 ~ 60 に約1時間加熱した。混合物を約100 まで加熱し、残留する塩化オキサリルを蒸留により除去した。次に、混合物を60 ~ 70 まで冷却した。第2の適当な反応器中で (2 S, 3 S) - (-) - 酒石酸 (1

50

2.7kg、85モル)を約45kgのキシレンでスラリーにした²⁾。塩化p-アニソイルの温(約70)溶液を加え、混合物を約3時間約135に加熱した。次に、混合物を約60まで冷却した。約13kgの塩化オキサリルを加え、混合物を少なくとも1時間約65に加熱した。反応混合物を約70まで加熱して酸無水物を部分的に溶解することができる³⁾。次に、混合物をその温度で約1時間保持した。混合物を約1時間約-10まで冷却することにより結晶化を完了させ、ろ過により酸無水物を単離した。湿ったケーキを約38kgの冷キシレンで洗浄して典型的に22~36kg(13~20%キシレン)の酸無水物(収率70~91%)を得た⁴⁾。

【0158】

適当な反応器にキシレンを含む湿ったケーキとしての酸無水物(28kg、60モル)、アセトン(78kg)および26kgの水を入れた。混合物を約2時間加熱還流(60)した。(約60で)混合物に約190kgの水を加えて(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸を沈殿させた。混合物の温度が約80に達するまでアセトンを蒸留により除去した。混合物を約5まで冷却し、生成物をろ過により単離した。反応器および移送ラインを約38kgの水で洗浄した。湿ったケーキを約170kgの水で洗浄して典型的に23~33kg(5~30%の溶媒を含む)の(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸(収率64~104%)を得た⁵⁾。生成物を約70~80(真空下)で乾燥した⁶⁾。

【0159】

適当な反応器にイソプロパノールを含む湿ったケーキとしてのα-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)(40.0kg、107モル)および(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸(46.8kg、112モル)を入れた。約285kgのメタノールを加え、混合物を約65に加熱した。混合物を少なくとも1時間5以下に冷却し、(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質(85~90%ee)をろ過により回収した。湿ったケーキを約28kgのメタノールで洗浄して典型的に48~49kgの(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質(収率45~50%)を得た⁷⁾。

【0160】

適当な反応器に(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質および約383kgのメタノールを入れた⁸⁾。混合物を約65に加熱した。混合物を少なくとも1時間5以下に冷却し、精製(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a')(98~100%ee)をろ過により単離した⁹⁾。ろ過ケーキを約43kgの冷メタノールで洗浄して典型的に37.4~39.3kgの精製(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a')(収率90~95%)をメタノールを含む湿ったケーキとして得た⁹⁾。

【0161】

1) 前バッチの酸無水物をろ過して得られる母液は塩化p-アニソイルおよび酸無水物を含有し、再利用することができる。それぞれのバッチで使用されるp-アニス酸の厳密な量は母液の純度(assay)に従って決定される。

2) 脚注1の前バッチの酸無水物をろ過して得られる母液を使用するバッチを使用する場合、酒石酸をスラリーにするために使用するキシレンの量を減らす。加えるキシレンの量は結晶化工程で酸無水物の濃度を維持するように調整される。

3) 結晶化を促進するために酸無水物の種結晶を混合物に加えることができる。

4) 収率はHPLC純度(assay)および乾燥減量により決定される。

5) 収率は乾燥減量およびHPLC純度を組み合わせて決定される。

10

20

30

40

50

6) 他のバッチからの生成物を合わせて乾燥することができる。

7) (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3a) を多く含む物質の重量はHPLC純度に基づく。%eeはキラルHPLC分析により決定される。

8) (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3a) を多く含む物質の乾量は加えるメタノールの基準量として使用される。

9) 収率はHPLC純度により決定される。%eeはキラルHPLC分析により決定される。

10

【0162】

実施例 2 1

スキーム B、工程 a および工程 b、並びにスキーム C、工程 a : (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3a')

不活性雰囲気下で保持した適当な反応器中で p - アニス酸 (361kg、2376モル) を約 385kg のキシレンでスラリーにした¹⁾。温度を約 60℃ 以下に維持しながら塩化オキサリル (約 329kg) を加えた。均質な溶液が生成するまで混合物を 50 ~ 60℃ に約 1 時間加熱した。混合物を約 100℃ まで加熱し、残留する塩化オキサリルを蒸留により除去した。次に、混合物を 60 ~ 70℃ まで冷却した。第 2 の適当な反応器中で (2S,3S) - (-) - 酒石酸 (117kg、783モル) を約 340kg のキシレンでスラリーにした²⁾。塩化 p - アニソイルの温 (70℃ 以上) 溶液を加え、混合物を約 3 時間または塩化水素発生が終わるまで約 135℃ に加熱した。混合物を約 60℃ までゆっくりと冷却した。約 155kg の塩化オキサリルを加え、混合物を少なくとも 1 時間約 65℃ に加熱した。反応混合物を約 70℃ まで加熱して酸無水物を部分的に溶解した³⁾。次に、混合物をその温度で約 1 時間保持した。混合物を約 -10℃ まで冷却することにより結晶化を完了させた。スラリーを約 -10℃ で約 1 時間保持して酸無水物をろ過により単離した。湿ったケーキを約 290kg の冷キシレンで洗浄して典型的に 200 ~ 330kg の酸無水物を約 13 ~ 20% のキシレンを含む湿ったケーキとして得た (収率 70 ~ 96%)⁴⁾。

20

【0163】

30

適当な反応器にキシレンを含む湿ったケーキとしての酸無水物 (256kg、549モル)、アセトン (710kg) および約 240kg の水を入れた。混合物を約 2 時間加熱還流 (60℃) した。約 1740kg の水を約 60℃ で混合物に加えて (2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸を沈殿させた。混合物の温度が約 80℃ に達するまでアセトンを蒸留により除去した。混合物を約 5℃ まで冷却し、生成物をろ過により単離した。反応器および移送ラインを約 350kg の水で洗浄した。湿ったケーキを約 1550kg の水で洗浄して典型的に 210 ~ 302kg の (2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸を 5 ~ 30% の溶媒を含む湿ったケーキとして得た (収率 64 ~ 104%)⁵⁾。6 個のバッチから得られた生成物を合一し、70 ~ 80℃ (真空下) で乾燥した。

【0164】

40

適当な反応器にイソプロパノールを含む湿ったケーキとしての α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) (40.0kg、107モル) および (2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸 (46.8kg、112モル) を入れた。約 285kg のメタノールを加え、混合物を約 65℃ に加熱した。混合物を 5℃ 以下に冷却し、(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3a) を多く含む物質 (85 ~ 90% ee) をろ過により回収した。湿ったケーキを約 10kg のメタノールで洗浄して典型的に 48 ~ 49kg の (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒

50

石炭酸塩(3a)を多く含む物質(収率45~50%)を得た⁶⁾。適当な反応器に(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質および約380kgのメタノールを入れた⁷⁾。混合物を約65℃に加熱した。混合物を5℃以下に冷却し、精製(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a')をろ過により単離した⁸⁾。ろ過ケーキを約40kgの冷メタノールで洗浄して典型的に37.4~39.3kgの精製(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a') (収率90~95%、98~100%ee)をメタノールを含む湿ったケーキとして得た⁹⁾。

10

【0165】

1) 前バッチの酸無水物をろ過して得られる母液は塩化p-アニソイルおよび酸無水物を含有し、再利用することができる。それぞれのバッチで使用されるp-アニス酸の厳密な量は母液の純度に従って決定される。

2) 脚注1の前バッチの酸無水物をろ過して得られる母液を使用するバッチを使用する場合、酒石酸をスラリーにするために使用するキシレンの量を減らす。加えるキシレンの量は結晶化工程で酸無水物の濃度を維持するように調整される。

3) 結晶化を促進するために酸無水物の種結晶を混合物に加えることができる。

4) 収率はHPLC純度および乾燥減量により決定される。

20

5) 収率は乾燥減量およびHPLC純度を組み合わせて決定される。

6) (R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a)を多く含む物質の重量はHPLC純度に基づく。%eeはキラルHPLC分析により決定される。

【0166】

7) イソプロパノールを含む湿ったケーキとしてスキームB、工程cで(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a)の(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)への変換から得られたろ液から回収した(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールおよびスキームB、工程cで(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールの再結晶から得られたろ液から回収した(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールもまた1:1のモル比で(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸と一緒に反応器に入れることができる。回収した(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールは典型的に(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールに関して95%のエナンチオマー過剰率を有する。(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(または回収した(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールに対応する等価物)の乾量は加えるメタノールの基準量として使用される。

30

40

8) この反応工程で再使用のためにメタノールを蒸留により両方の分別結晶のろ液から回収することができる。

9) 収率はHPLC純度により決定される。%eeはキラルHPLC分析により決定される。

【0167】

50

実施例 2 2

スキーム B、工程 a および工程 b、並びにスキーム C、工程 a : (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a ')

不活性雰囲気下で保持した適当な反応器中で p - アニス酸 (361kg、2.37キロモル) を約385kgのキシレンでスラリーにした¹⁾。温度を約60 に維持しながら塩化オキサリル (約330kg) を加えた。溶液が生成するまで混合物を約1時間約60 に保持した。混合物を約100 まで加熱し、残留する塩化オキサリルを常圧蒸留により除去した。次に、混合物を約70 まで冷却した。第2の適当な反応器中で (2 S, 3 S) - (-) - 酒石酸 (117kg、0.78キロモル) を約340kgのキシレンでスラリーにした²⁾。塩化 p - アニソイルの溶液をスラリーに加え、混合物を約3時間または塩化水素発生が終わるまで約135 に加熱した。混合物を約60 まで冷却した。約155kgの塩化オキサリルを加え、混合物を少なくとも1時間約65 に加熱した。混合物を約70 まで加熱して酸無水物を部分的に溶解した。次に、混合物をその温度で少なくとも1時間保持した³⁾。混合物を約 - 10 まで冷却することにより結晶化を完了させた。次に、混合物をろ過し、湿ったケーキを約290kgの冷キシレンで洗浄して典型的に約280kg (約17%のキシレン) の酸無水物を得た (収率約80%)⁴⁾。

【 0 1 6 8 】

適当な反応器にキシレンを含む湿ったケーキとしての酸無水物 (256kg、639モル)、アセトン (710kg) および240kgの水を入れた。混合物を少なくとも2時間加熱還流 (約60) した。約1740kgの水を約60 で混合物に加えた。混合物の温度が約80 に達するまでアセトンを常圧蒸留により除去した。混合物を約5 まで冷却した。約350kgの水を使用して混合物をろ過し、反応器を洗浄した。湿ったケーキを約1550kgの水で洗浄して典型的に約250kg (約5 ~ 30%の溶媒を含む) の (2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸を得た (収率約80%)⁵⁾。6個のバッチからの (2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸を合一し、約70 で真空乾燥した。

【 0 1 6 9 】

適当な反応器にイソプロパノールを含む湿ったケーキとしての α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) (40.0kg、107モル) および (2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸 (46.8kg、112モル) を入れた。約285kgのメタノールを加え、混合物を約65 に加熱した⁶⁾。混合物を約5 に冷却し、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) を多く含む物質 (約85 ~ 90% ee) をろ過により回収した。湿ったケーキを約10kgのメタノール (約5) で洗浄して典型的に40kgの (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) を多く含む物質 (収率約47%) を得た^{7, 8)}。ろ液は主に (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 b) を多く含有する⁷⁾。適当な反応器に (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) を多く含む物質および約380kgのメタノールを入れた^{6, 9)}。混合物を約65 に加熱した。混合物を約5 に冷却した。混合物をろ過し、ろ過ケーキを約40kgの冷メタノールで洗浄して典型的に約38kgの精製 (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a ') (収率約90 ~ 95%、約98 ~ 100% ee) をメタノールを含む湿ったケーキとして得た¹⁰⁾。ろ液は主に α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (

p - アニソイル) 酒石酸塩 (本質的に 3 a および 3 b のラセミ混合物) を含有する⁷⁾。

【0170】

1) 前バッチの最終ろ過から得られる母液は塩化 p - アニソイルおよび (2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸を含有し、再利用することができる。それぞれのバッチで使用される p - アニソイルの厳密な量は母液の HPLC 純度に従って決定される。

2) 前バッチの最終ろ過から得られる母液を使用するバッチを使用する場合 (脚注1を参照)、酒石酸をスラリーにするために使用するキシレンの量を減らす。加えるキシレンの量は結晶化工程で酸無水物の濃度を維持するように調整される。

3) 結晶化を促進するために酸無水物の種結晶を混合物に加えることができる。

4) 収率は HPLC 純度および乾燥減量により決定される。

10

5) 収率は乾燥減量および HPLC 純度を組み合わせて決定される。

6) 両方の分別結晶 (スキーム B、工程 b) のろ液から蒸留により回収したメタノールをこの工程で使用することができる。

7) ろ液はスキーム C、工程 a で使用するために約 5 で保存した。

8) (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩を多く含む物質の重量は HPLC 純度に基づく。% ee はキラル HPLC 分析により決定される。

【0171】

9) スキーム B、工程 c のろ液を約 14 ~ 30 重量 % 溶液になるまで蒸留し、結晶させ、ろ過し、そして (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) の最終再結晶により回収したイソプロパノールを含む湿ったケーキとしての (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) もまた 1 : 1 のモル比で (2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸と一緒に反応器に入れることができる。回収した (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) は典型的に約 95 % のエナンチオマー過剰率を有する。(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a) (または回収した (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) に対応する等価物) の乾量は加えるメタノールの基準量として使用される。

20

30

10) 収率は HPLC 純度により決定される。% ee はキラル HPLC 分析により決定される。

【0172】

実施例 23

スキーム C、工程 b : (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3)

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a') (10.1 g) を 100 ml の 6.5 N アンモニアおよび 100 ml のトルエンと一緒に室温で 2 時間攪拌した。トルエン層を分離し、水層を 50 ml のトルエンで 2 回抽出した。合一したトルエン層を 30 ml の 10 % KOH 溶液および 30 ml のブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、蒸発させて表題化合物 (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を白色の固体として得た (> 99 % ee) ; [α]₅₇₈ + 23.8° (c = 0.5, MeOH)。

40

【0173】

実施例 24

スキーム C、工程 b : (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3)

50

(R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸塩 (3 a ' または 3 a ") (9.1kg、乾量8.0kg) を 50 L の丸底反応器において攪拌しながらトルエン (20.1kg) 中で懸濁した。水性炭酸カリウム (13.7kg の 12.8 重量 % 溶液) を 18 ~ 38 ° で約 60 分にわたって加えた。混合物を攪拌しながら約 30 分間 40 ~ 45 ° の範囲で加熱した。攪拌を停止し、相を分離した。温度をデカントのために 40 ~ 45 ° の範囲に維持した。相をデカントし、水相 (約 18.5kg) を (2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸の回収のため、製造中に冷却した¹⁾。トルエン溶液を追加の水性炭酸カリウム (4 kg の 12.5 重量 % 溶液) で抽出した。40 ~ 45 ° の範囲で約 1 時間攪拌を続けた。相を沈殿させ、水相を 40 ~ 45 ° の温度範囲でデカントした。水相 (約 4.4kg) を捨てた。残留する (2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸を除去する必要がある場合、トルエン溶液を追加の水性炭酸カリウム (4 kg の 12.5 重量 % 溶液) で抽出することができる。40 ~ 45 ° の温度範囲で約 1 時間攪拌を続けた。相を沈殿させ、水相を 40 ~ 45 ° の温度範囲でデカントした。水相を捨てた。トルエン相 (約 23.6kg) を (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) の重量 % (典型的な範囲は 12 ~ 16 重量 %) および (2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸の重量 % (典型的な範囲は 0.2 重量 % ~ 0.04 重量 % で検出不可) について分析してから次の処理を行なった。トルエン相 (23.6kg、約 3.5kg の (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を含有する) を 20 L の回転蒸発器に 1 回で加えるかまたは連続的に加えて適当な作業容量を維持した。供給が行なわれ、オーバーヘッドの溶媒の量が減るまで溶媒を < 40 ° および 35 ~ 65mmHg で除去した。2 - プロパノール (10.5kg) を加え、オーバーヘッドの溶媒を < 40 ° および約 35mmHg で除去して残留するトルエンを共沸蒸留により除去した。2 - プロパノール (7.5kg) を加え、20 L のポットを窒素下で約 75 ° まで加熱して (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を溶解した。溶液を 50 L の結晶化装置に移しながら、0.2 μ m のフィルターを通して磨きろ過した。結晶化装置を < 0.2 ° / 分で周囲温度まで冷却しながら、窒素雰囲気下で攪拌した。1 個の 50 L 結晶化装置のバッチについて 20 L の回転蒸発からの 3 個のバッチを合一した。50 L のフラスコを約 62 ° に加熱して薄いスラリーにし、> 6 時間で < 10 ° まで冷却することにより (R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を再結晶した。(R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) の結晶をポリプロピレンろ布 (0.5 μ m の粒子保持) を用いた直径 14 インチのセラミックろ過で真空ろ過することにより単離した。湿ったケーキを約 2.6kg の冷却し、ろ過 (0.2 μ m) した 2 - プロパノールで洗浄し、乾燥皿に移し、真空炉において 32 ~ 36 ° および 35 ~ 65mmHg で恒量になるまで乾燥した。(R) - α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) の乾燥結晶 (乾燥減量 = 8 ~ 13 %) は大きい白色の三角形であり、約 9.5kg (単離収率 90 %) の重さであった。

【 0 1 7 4 】

1) 最初の攪拌からの水相を 2 - プロパノール (6.9kg) で希釈した。塩酸 (5 重量 % 、 19.9kg) を (2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸カリウム塩のよく攪拌した水溶液に約 1.5 時間にわたって加えた。この添加の間、混合物の温度を約 30 ° 以下に維持した。沈殿した (2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸をろ過により単離した。ろ過ケーキを約 16kg の水で洗浄し、吸引乾燥した。回収した (2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸 (6 ~ 16kg) を残留するアニス酸 (典型的には検出されない) について分析し、乾燥減量の値を得た (35 ~ 82 %) 。

【 0 1 7 5 】

実施例 2 5

スキーム C、工程 b：(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3)

実施例 18 からの (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩 (3a') (40.58 g、98.6% ee) をトルエン (206ml) 中で懸濁し、12.8% の水性炭酸カリウム (61 g) で中和した。相を 60 で約 30 分間攪拌した。相を分離し、有機相を 12.8% の炭酸カリウム (30 g および 14 g) で 2 回抽出した。トルエンを回転蒸発器で除去した。残留する固体を 2 - プロパノールに溶解し、回転蒸発により濃縮し、次に 2 - プロパノール (28ml) に溶解し、結晶させた。スラリーを氷浴中で冷却し、ろ過した。(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を収量 16.2 g (99.8% ee、純度 102%) で単離した。最初のトルエン中における実施例 38 の (S) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3c) からの (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) の収率は 32.5% であった。

【0176】

実施例 26

スキーム C、工程 b：(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3)

加熱マントル、冷水凝縮器、磁気攪拌器および窒素ラインを備えた 500ml のガラス製丸底フラスコにおいて、実施例 19 からの 98.8% ee の (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩 (3a'') (10.41 g、13.2 ミリモル) をトルエン (54ml) 中で懸濁した。懸濁液に 12.8 重量% の炭酸カリウム (15.6 g) 水溶液を加えた。相を 60 で 45 分間攪拌し、分離した。上部の有機相を追加の炭酸塩溶液 (4.2 g) でもう 1 度抽出した。再び相を 60 で 30 分間攪拌し、分離した。上部の有機相を分析し、9.5 重量% (4.57 g、12.2 ミリモル) の (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を含有することがわかった。溶液をストリップして油状物にし、それを 2 - プロパノールに溶解した。次に、溶液を濃縮して白色の残留物を得た。残留物を 2 - プロパノール (10.6 g) に溶解して (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) の 30 重量% 溶液を得た。溶液を加熱還流し、室温まで冷却し、結晶させた。結晶を 60 で 45 分間温浸した。次に、スラリーを室温まで冷却し、氷浴中で冷却し、吸引ろ過した。湿ったケーキを 4 ~ 6 ml の冷 2 - プロパノールで洗浄した。母液を分析して 2.2 重量% (0.26 g) の (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) であることがわかった。結晶の単離は収率 83.1% (使用した (R) - ジアステレオマー塩の重量に基づく) であり、生成物の光学純度は 99.9% であった。

【0177】

実施例 27

スキーム C、工程 b：(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3)

トルエン (20kg) 中における実施例 20 からの (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩 (3a') (メタノールを含む湿ったケーキとして、98 ~ 100% ee) (8.9kg、11.2 モル) の混合物を適当な反応器において約 25 で製造した。約 14kg の 13% 炭酸カリウム水溶液を加えることにより塩を中和した¹⁾。混合物を約 40 に加熱し、相を分離した。水相を別の反応器に移し、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸を相から回収した²⁾。(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノ

ール(3)を含有するトルエン溶液を約4kgの13%炭酸カリウム水溶液で抽出し、水相を捨てた。トルエン溶液³⁾を真空蒸留により濃縮した⁴⁾。約11kgのイソプロパノールを加え、混合物を約40℃に加熱し、イソプロパノールおよび残留トルエンを真空蒸留により除去した⁴⁾。残留物を約70℃で約8kgのイソプロパノールに溶解し、洗浄液として約0.2kgのイソプロパノールを使用して溶液を清澄化ろ過した。ろ液を約62℃に加熱し、約10℃に冷却し、(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)をろ過により単離した⁵⁾。ろ過ケーキを約3kgのイソプロパノールで洗浄し、(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を約30℃で真空乾燥した。(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の収量はHPLC分析により測定して典型的に10kg(収率91%)であった。

10

【0178】

1) 約2.3kgの無水炭酸カリウムを15.7kgの水に溶解することにより13%の炭酸カリウム水溶液を製造した。

2) 水溶液を約10kgのイソプロパノールで希釈し、約19kgの約5%塩酸溶液(約3.4kgの32%塩酸水溶液を約15.6kgの水で希釈することにより製造した)を加えることにより酸性にした。沈殿した(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩をろ過により単離した。湿ったケーキを約19kgの水で洗浄した。回収した固体は典型的に10kgの重さであり、典型的な乾燥減量は35~82%である。この混合物をHPLCによりp-アニス酸の存在について分析した。

20

3) 得られたトルエン中の(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の濃度範囲はHPLC分析により測定して11.6~16重量%であった。(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸はHPLC分析により測定して非検出~0.2%と変動し、そのエナンチオマー過剰率はキラルHPLC分析により測定して98~99%と変動した。

4) 溶媒がそれ以上凝縮しなくなるまで蒸留を続けた。

5) 3回の作業からのイソプロパノール有機相を適当な反応器中で合一し、1つのバッチとして処理した。

30

【0179】

実施例28

スキームC、工程b:(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)

トルエン(74kg)中における実施例21からの(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a')(メタノールを含む湿ったケーキとして、98~100%ee)(29.5kg、37.2モル)の混合物を適当な反応器において約50℃で製造した。約59kgの13%炭酸カリウム水溶液を加えることにより塩を中和した¹⁾。混合物を約50℃で保持し、相を分離した。水相を別の反応器に移し、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸を相から回収した²⁾。(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を含有するトルエン溶液を約50℃で約13kgの13%炭酸カリウム水溶液と混合し、水相を捨てた。(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を含有するトルエン溶液を約50℃で約30kgの水と混合し、水相を捨てた。洗浄液として8.9kgの水と混合した約35.4kgのイソプロパノールを使用してトルエン溶液をろ過した。蒸留により約245kgの溶媒を除去して溶媒をトルエンからイソプロパノールおよび水に換えた。最初の4つの49kgの蒸留物を除去する毎に、さらに35.4kgのイソプロパノールおよび8.9kgの水を溶液に加えて全部で141.6kgのイソプロパノールおよび35.6kgの水とした。温度を70℃以上に維持しながら約9.3kgの水を溶液に加えた。次に、溶液を0℃以下に冷却し、(R)-α-(2,

40

50

3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) をろ過により単離した。ろ過ケーキを約9.1kgのイソプロパノールで洗浄した。(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) の収量は典型的に12.3kg (HPLC 分析により測定して収率89%) であった。そのエナンチオマー過剰率を改善するために、ろ液³⁾に残留する(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を回収し、スキーム B の工程 a に戻ることができる⁴⁾。

【 0 1 8 0 】

適当な容器に約0.6kg (乾量基準) の (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) (イソプロパノール / 水を含む湿ったケーキとして) を入れた。約3.6kgのメタノールを加え、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を溶解した⁵⁾。溶液をろ過した。素早く混合しながら一定速度でメタノール溶液および約57kgの水を適当な不活性容器中に連続して添加することにより種結晶のスラリーを生成した。約0.2kgのイソプロパノールを使用してメタノール溶液をフラッシュし、約33kgの水を使用して種結晶を容器中にフラッシュした⁶⁾。スラリーを15 ~ 20 で保持した。別の不活性容器において、約0.9kg (乾量基準) の (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) (イソプロパノール / 水を含む湿ったケーキとして) を約54kgのイソプロパノールに溶解した。溶液を攪拌し、加熱して (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を溶解し、次に15 ~ 20 で保持した。イソプロパノール溶液を種結晶スラリー中にろ過した。別の不活性容器において約10.8kg (乾量基準) の (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を約39.1kgのイソプロパノールおよび約9.7kgの水に溶解した。溶液を攪拌し、加熱して (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を溶解し、次にそれを約65 で保持した。スラリーを15 ~ 25 で保持しながらイソプロパノール溶液を種結晶スラリー中にろ過した。洗浄液として約6.5kgのイソプロパノールを使用した。温度を15 ~ 25 に維持しながら約58.2kgの水をスラリーに加えた。スラリーを0 に冷却し、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) をろ過により単離した。ろ過ケーキを約18kgの水で洗浄し、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を約70 で真空乾燥した。(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) の収量は典型的に約11.4kg (HPLC 分析により測定して収率93%) であった。そのエナンチオマー純度を改善するために、ろ液⁷⁾に残留する(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を回収し、スキーム B の工程 a に戻ることができる⁸⁾。

【 0 1 8 1 】

1) 約9.2kgの無水炭酸カリウムを62.8kgの水に溶解することにより13%の炭酸カリウム水溶液を製造した。

2) 約21kgの水溶液を約10kgのイソプロパノールで希釈し、約19kgの約5%塩酸溶液 (約3.4kgの32%塩酸水溶液を約15.6kgの水で希釈することにより製造した) を加えることにより酸性にした。沈殿した (2 S, 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸をろ過により単離した。湿ったケーキを約19kgの水で洗浄した。回収した固体は典型的に10kgの重さであり、典型的な乾燥減量は35 ~ 82%であった。この混合物をHPLC分析により p - アニス酸の存在について分析した。

3) このろ液を (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フル

オロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の最終再結晶からのろ液と合
一して、再利用するために(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フル
オロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を回収することができる。

【0182】

4) (必要に応じて)イソプロパノールを加えて沸点を90 以下に維持しながら溶液を濃縮し、約0 まで冷却し、ろ過して単離することにより、ろ液に残留する(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を回収することができる。ろ過ケーキをイソプロパノールで洗淨した。この工程、スキームBの工程cからのろ液および(R)- α -(2,3-ジメ
トキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタ
ノール(3)の最終再結晶からのろ液を合一した場合、(R)- α -(2,3-ジメトキ
シフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の収量は典型的に約1.0kgである(HPLC分析により測定して収率41%であり、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)のエナンチオマー過剰率はキラルHPLC分析により測定して95%である)。

5) メタノールの一部を保存してろ過後のフラッシュ液として使用することができる。

6) より多くの水をメタノール溶液と混合する場合、メタノール溶液と混合する水の全量が変わらないようにフラッシュ液の量を減らす。

【0183】

7) ジアステレオマー塩の塩基性加水分解からの(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の単離からのイソプロパノールろ液を最終再結晶からのろ液と合一して、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を回収して再利用することができる。

8) (必要に応じて)イソプロパノールを加えて沸点を90 以下に維持しながら溶液を濃縮し、約0 まで冷却し、ろ過して単離することにより、ろ液に残留する(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を回収することができる。ろ過ケーキをイソプロパノールで洗淨した。ジアステレオマー塩の塩基性加水分解からの(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の単離からのイソプロパノールろ液を最終再結晶からのろ液と合一する場合、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の収量は典型的に約1.0kgである(HPLC分析により測定して収率41%であり、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)のエナンチオマー過剰率はHPLC分析により測定して95%である)。

【0184】

実施例 29

スキームC、工程b:(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)

メタノールを含む湿ったケーキとしての(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール、(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸塩(3a') (100kg、126モル) (98~100% ee、実施例22から)およびトルエン(250kg)を適当な反応器に入れ、混合物を約50 まで加温した。約195kgの13%炭酸カリウム水溶液¹⁾を加え、相を分離した²⁾。(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を含有するトルエン溶液を約50 において約50kgの13%炭酸カリウム水溶液¹⁾で抽出し、水相を捨てた。トルエン溶液を約50 において約10

10

20

30

40

50

0kgの水で抽出し、水相を捨てた。有機相をろ過した。約120kgのイソプロパノールおよび約30kgの水の混合物をフィルター洗浄液として使用した。イソプロパノールおよび水を少しずつ加えて全部で480kgのイソプロパノールおよび120kgの水とすることにより、溶媒をトルエンからイソプロパノールおよび水に換えた。温度を約65℃に維持しながら約30kgの水を混合物に加えた。溶液を約0℃まで冷却し、(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)をろ過により単離した。ろ過ケーキを約30kgの冷イソプロパノールで洗浄した。(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の収量は典型的に約42g(HPLC分析により測定して収率89%)であった³⁾。

10

【0185】

適当な容器に約2.0kg(乾量基準)の(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)(イソプロパノール/水を含む湿ったケーキとして)を入れた。約12.2kgのメタノールを加え⁶⁾、溶液をろ過した。適当な容器に(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)溶液および約30kgの水を一定の速度で連続して供給することにより種結晶のスラリーを生成した⁷⁾。種結晶スラリーを約15℃で保持した(溶液A)。約3.1kg(乾量基準)の(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)(イソプロパノール/水を含む湿ったケーキとして)および約180kgのイソプロパノールを別の容器に入れた(溶液B)。溶液を約25℃以上に加熱し、約20℃で保持した。溶液Bを種結晶スラリー(溶液A)中にろ過し、溶液Cを生成した。約35.6kg(乾量基準)の(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)(イソプロパノール/水を含む湿ったケーキとして)、約85kgのイソプロパノールおよび約22kgの水を別の容器に入れた(溶液D)。混合物を約65℃に加熱した。温度を約25℃に維持しながら、この溶液(溶液D)を溶液C中にろ過した。約22kgのイソプロパノールを洗浄液として使用した。温度を約15~25℃に維持しながら約138kgの水をスラリーに加えた。混合物を約0℃まで冷却し、(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)をろ過により単離した。ろ過ケーキを約80kgの水で洗浄した。(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を約70℃で真空乾燥した。(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の収量は典型的に約38.7kg(HPLC分析により測定して収率95%)であった⁸⁾。

20

30

【0186】

1) 約32kgの無水炭酸カリウムを214kgの水に溶解することにより13%の炭酸カリウム水溶液を製造した。

2) 適当な反応器に(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸、カリウム塩(61.8kg)を含有する最初の炭酸カリウム水溶液を入れた(脚注4を参照)。次に、約186kgの水および塩酸(106kg、32%)を加え、添加ラインを約9kgの水でフラッシュした。混合物を少なくとも1時間ガス抜きし、溶液のpHを測定してpH#2であることを確認した(脚注5を参照)。アセトン(62kg)をスラリーに加え、混合物を約70℃まで加温した。次に、pHを再び測定してpH#2であることを確かめた(脚注5を参照)。混合物を約70℃まで冷却し、その温度で約2時間保持してから約15℃まで冷却した。回収した(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸をろ過により集めた。湿ったケーキを約185kgの水で洗浄して約45kgの回収した(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸を得た(HPLC分析により測定して収率80%)。

40

【0187】

3) この工程からのろ液を(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-

50

(4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)の最終結晶化からのものと合ーして、(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)を回収してスキームBの工程aで再利用することができる。

4) 複数のバッチからの水溶液を合ーして処理することができる。溶液中の(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸の重量%はHPLC分析により測定して典型的に約12重量%である。

5) 必要に応じて追加の塩酸を加えて所望のpHとすることができる。

6) メタノールの一部を保存してろ過後のフラッシュ液として使用することができる。

7) 水の一部(典型的に30kg)は保存され、種結晶を容器にフラッシュするのに使用される。

10

【0188】

8) (必要に応じて)イソプロパノールを加えて沸点を90℃以下に維持しながら溶液を濃縮し、約0℃まで冷却し、ろ過して単離することにより、この工程からのろ液およびジアステレオマー塩の塩基性加水分解からの(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)の単離からのろ液に残留する(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)を回収することができる。ろ過ケーキをイソプロパノールで洗浄した。この工程からのろ液およびジアステレオマー塩の塩基性加水分解からの(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)の単離からのろ液の場合、(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)の収量は典型的に約1.0kgである(HPLC分析により測定して収率41%であり、(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)のエナンチオマー過剰率はキラルHPLC分析により測定して95%である)。

20

【0189】

実施例30

スキームC、工程c: α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)

30

スキームC、工程aの(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸(3a)の第2の再結晶からの母液(ろ液)を回転蒸発器で濃縮して泡状にした。残留物(3.6g、4.6ミリモル)をメタノール(4.25g)および水(5.4g)中でスラリーにした。このスラリーに、水(5.4ml)中における炭酸カリウム(0.8g、4ミリモル)の溶液を滴加した。スラリーを約30分間攪拌し、白色の結晶スラリーを得、それを50℃で1時間温浸し、次に冷却し、ろ過により白色固体を単離した。固体のろ過ケーキを冷2-プロパノール(1.6ml)で洗浄した。単離した生成物を恒量になるまで乾燥した(1.4g、98%純度および収率83%)。キラルHPLCにより、これが α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)であることを確認した。

40

水性メタノールろ液を水(7.2ml)中における32% HCl(1ml)の溶液に加え、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸をろ過により単離し、恒量になるまで乾燥した(1.5g、92%純度、回収率79%)。

【0190】

実施例31

スキームD、工程aおよびb: α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)

スキームBの工程b¹⁾からの分離母液および洗浄液の試料(287.18g)を46gのテトラヒドロフランおよび125gの50%水酸化ナトリウムと一緒に1Lのジャケット付き底部排

50

水反応器に入れ、混合物を40℃まで加温した。391.7 gの塩基性水相を除去した。有機相を30 gのブラインで洗浄し、45.86 gの水相を除去した。45.66 gの有機相²⁾を22.5 gの水および14.76 gの硫酸と一緒に100mlのジャケット付き底部排水反応器に入れた。混合物を一晩加熱還流した。キラルHPLCによる分析は混合物がラセミ体であることを示した。混合物を20℃まで冷却し、44 gのトルエン、24 gの50%水酸化ナトリウムおよび10 gの水で希釈した。68.8 gの水相を除去した。有機相を15 gの水で洗浄し、16 gの水相を除去した。有機相を115℃の内部温度まで加熱して32.2 gの蒸留物を除去し、次に70℃まで冷却し、種結晶を加え、0℃まで冷却した。固体をろ過により集め、3 gの2-プロパノールで洗浄して9.35 gのα-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)(収率62%)を得た。母液を蒸発させて4.15 g(理論量の28%)の残留物を得た。

10

【0191】

1) 30.0 gのα-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)、18.0 gの(2S,3S)-(+) -ジ-(p-アニソイル)酒石酸、81 gの酢酸、189 gの水、および洗浄液としての47 gの30%酢酸水溶液を使用する結晶化から; HPLC分析により5.14重量%(15 g)のα-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール異性体。

2) HPLC分析により13.7 gのα-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール異性体を含む。

20

【0192】

実施例32

スキームD、工程a: (S)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3c)

スキームB、工程bからの分離メタノール母液(ろ液)の一部(465.44 g)を濃縮して0.67 g/mlにした¹⁾。濃縮溶液をトルエン(590ml)、水(304ml)および炭酸カリウム固体(44.34 g、0.32モル)の攪拌懸濁液に1~1.5時間にわたって滴加した。相を50~60℃で15分間攪拌した。2つの相が生成し、2 Lの分液ロートを使用して分離した。下部の水相をデカントし、残留する(S)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3c)について分析した。HPLC分析は溶液中に1.3重量%(8.7 g)の(S)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3c)が存在することを示した。水相をトルエン(290ml)でもう1度抽出した。相を60℃で30分間攪拌し、分離した²⁾。2回抽出した水相の分析は溶液中に0.42重量%(2.76g)の(S)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3c)および8.65重量%(56.6 g)の(2S,3S)-(-)-ジ-(p-アニソイル)酒石酸が存在することを示した。

30

【0193】

2つの上部の有機相を合一し、(S)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3c)について分析した³⁾。真空下でトルエンを蒸発させることにより有機相を濃縮して油状物を得た。残留する油状物を2-プロパノールに溶解し、もう1度蒸発させて残留トルエンを除去した。84.7 gの(S)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3c)が有機相に存在すると推測され、濃縮した油状物を30重量%溶液になるまで2-プロパノール(350ml)に溶解した。次に、溶液を加熱還流し、ゆっくりと冷却し、結晶させた。スラリーを氷浴中で0~5℃に冷却し、粗焼結ガラスロートで吸引ろ過した。湿ったケーキを冷2-プロパノール(100ml)で洗浄し、恒量になるまで乾燥した。スラリーを単離して55.6 gの(S)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3c)の白色結晶を66.8%の収率で得た。ろ液からの母液を分析して溶液

40

50

中に9.0重量% (24.2 g) の (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3 c) が存在することがわかった。母液から結晶を再び採取することにより、8.7 g の (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3 c) を得た。回収した (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3 c) の全収率は68.7%であった。

【0194】

1) 溶液の分析は溶液中に約44重量%の (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3 b) が存在することを示した。全ての単位の割合は溶液中の (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3 c) の計算量 (201 g、0.25モル) に基づく。

2) (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを回収して得られる水相を32% HCl (73.13 g、0.64モル) および水 (400ml) からなる希酸溶液に滴加した。(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸がタフィーのような物質として沈殿するのを避けるために最初はゆっくりと添加した。結晶が生成してから添加速度を増加させることができる。白色の結晶が生成し、それを50~60 °Cで1時間温浸した。結晶を粗焼結ガラスロートで吸引ろ過し、水 (200ml) で洗浄した。単離した結晶を60 °Cの真空炉で恒量になるまで乾燥した (73.58 g)。(2S, 3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸を収率69%で単離した。

3) HPLC分析は溶液中に9.5重量% (84.7 g) の (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3 c) が存在することを示した。

【0195】

実施例 3 3

スキーム D、工程 b : α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5)

冷水凝縮器、磁気攪拌器および窒素ラインを備えた100mlのガラス製丸底フラスコ中で (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3 c) (4.82 g、13ミリモル)、メタノール (18ml)、水 (6ml) および37% HCl (5.46 g、55ミリモル) を混合し、加熱還流 (76 °C) した。(S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3 c) の α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) への変換をチェックするために、反応溶液の試料を周期的に採取した。還流下で24時間後、反応は完了した。溶液を室温まで冷却し、50% NaOH (4.2 g) で中和した。相を10分間攪拌した後、メタノールを回転蒸発により除去した。トルエン (29ml) を混合しながら残留物に加え、相を分離し、有機相をデカントし、ストリップして固体を得た。乳濁液が生成するため、相の分かれ目はあまり良くなかった。トルエン相を濃縮して得られた白色の残留物を分析した。分析結果は僅か10.4重量%の α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) が存在することを示した。

【0196】

実施例 3 4

スキーム D、工程 a および b : α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5)

スキーム B、工程 b からの分離メタノール母液の一部を濃縮して固体 (185.6 g の塩) を得た。残留物をメタノールに溶解し、0.67 g/ml の濃度にした。次に、メタノール溶液

をトルエン (464 g)、水 (280 g) および炭酸カリウム (40.86 g、0.3モル) の攪拌懸濁液に滴加した。相を50 で30分間攪拌し、分離した。下部の水相をトルエン (250ml) でもう1度抽出した。2つの有機相を合一し、回転蒸発器で濃縮して固体を得た。次に、固体 (分析により82 g、0.22モルの (S) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3c)) をイソプロパノール (382ml) および水 (127ml) に溶解した。溶液に37% HCl (138 g、1.4モル) を加えた。溶液を合計17時間加熱還流した。溶液を室温まで冷却し、50% NaOH (112.8 g、1.41モル) で中和した。添加をゆっくりと行なって、発熱を制御した。相を10分間攪拌し、回転蒸発器でイソプロパノールを除去した。トルエン (500ml) を残留物に加えた。相を10分間攪拌し、分離した。下部の水相をトルエン (200ml) でもう1度抽出した。次に、有機相を合一し、約30重量%の α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) となるまで回転蒸発器で濃縮した。スラリーを加熱還流し、40 までゆっくりと冷却し、種結晶を加えた。溶液を結晶させ、室温まで冷却した。スラリーを氷浴中で30分間冷却し、粗焼結ガラスロートで吸引ろ過した。湿ったケーキを50mlの冷イソプロパノールで洗浄し、恒量になるまで乾燥した。スラリーを単離して19.96 gの α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) (収率23.6%、95%純度) を得た。母液は3.3% (4.22 g) の α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) を含んだ。

10

20

【0197】

実施例35

スキームD、工程b: α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5)

磁気攪拌器、冷水凝縮器および窒素ラインを備えた250mlのガラス製丸底フラスコ中で97.5%純度の (S) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3c) (10.49 g、28ミリモル)、水 (13ml)、グリム (40ml) および37% HCl (13.86 g、140ミリモル) を混合し、加熱還流した。溶液を最初に分析した結果、溶液中に14.4重量% (10.39 g) の (S) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3c) が存在することがわかった。透明で均質な溶液を4~5時間加熱した。ラセミ化終了時の反応溶液の分析により、(S) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3c) の光学純度は1.1%であった。溶液を室温まで冷却し、50% NaOH (11.25 g、140ミリモル) で中和した。溶液を冷却し、添加中の発熱を制御するために塩基を加えた。反応混合物を5~10分間攪拌した。グリムを回転蒸発により除去した。残留物にトルエン (53ml) を加えた。相を攪拌し、70 まで加熱した。相を60 で分離した。下部の水相を除去し、トルエン (27ml) でもう1度抽出した。相を加熱し、15分間攪拌し、分離した。有機相を合一し、分析して溶液中に9.5重量% (8.2 g) の α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) が存在することがわかった。水相には本質的に生成物は残っていなかった。有機溶液を回転蒸発器でストリップして固体を得た。残留物を2 - プロパノール (15 g) に溶解して α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) の35重量%溶液を得た。溶液を加熱還流し、室温まで冷却した。溶液を結晶させ、スラリーを加温し、結晶を45~50 で30分間温浸した。次に、スラリーを室温まで冷却し、氷浴中で30分間冷却した。結晶を粗焼結ガラスロートで吸引ろ過した。湿ったケーキを17mlの2 - プロパノールで洗浄し、真空炉において60 で乾燥した。母液を分析して溶液中に2.6重量% (0.66 g) の α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) が存在することがわかった。使用した (S) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 -

30

40

50

(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3c)の初期量に基づいて収率69.7%で α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)結晶の単離を行なった。結晶の純度は>100%であり、光学純度1.2%の(S)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3c)であった。
【0198】

実施例 3 6

スキームD、工程b： α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)

冷水凝縮器、磁気攪拌器および窒素ラインを備えた250mlのガラス製一口丸底フラスコ中で97.5%の(S)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3c)(10.4g、28ミリモル)、水(16ml)、グリム(37ml)および98% H_2SO_4 (9.75g、97ミリモル)を混合し、加熱還流した。透明で均質な溶液を最初に分析した。分析結果は溶液中に15.5重量%(10.38g)の(S)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3c)が存在することを示した。還流下で5時間後、溶液の分析は13.9重量%(8.97g)の α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)が存在することを示した。反応混合物を室温まで冷却し、50%NaOH(15.59g)で中和した。生成した硫酸ナトリウム塩を溶解するのに追加の水(15ml)が必要であった。グリムを回転蒸発により反応混合物から除去した。残留物にトルエン(53ml)を加えた。2つの相が生成し、70℃まで加熱しながら攪拌した。相を60℃に冷却し、分離した。下部の水相をトルエン(26ml)でもう1度抽出した。2つの有機抽出物を合一し、分析した。溶液中に11.1重量%(8.84g)の α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)が存在した。溶液をストリップして固体を得、それを2-プロパノール(20g)に溶解して α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)の30重量%溶液を得た。溶液を加熱還流し、冷却し、結晶させた。結晶を50℃で30分間温浸し、氷浴中で約0℃まで冷却した。結晶を粗焼結ガラスロートを通して単離し、10mlの2-プロパノールで洗浄した。湿ったケーキを恒量になるまで真空炉で乾燥した。母液の分析は溶液中に4.4重量%(1.13g)の α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)が存在することを示した。 α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)の単離を収率76.6%で行なって98.7%純度の白色結晶を得た。

【0199】

実施例 3 7

スキームD、工程b： α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)

冷水凝縮器、磁気攪拌器および窒素ラインを備えた500mlのガラス製一口丸底フラスコ中で97.5%純度の(S)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3c)(20.43g、55ミリモル)、テトラヒドロフラン(71.5ml)、水(35ml)および硫酸(19.27g、196ミリモル)を混合した。溶液を最初に分析し、溶液中に14.7重量%(20.4g)の(S)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3c)が存在することがわかった。溶液を12時間加熱還流した。溶液を室温まで冷却し、氷浴中で中和のため冷却した。反応溶液に50%NaOH(30.1g、0.38モル)をゆっくりと加えた。添加により発熱した。次に、テトラヒドロフランを回転蒸発により除去した。残留物をトルエン(72ml)に溶解した。過剰の水(30ml)を混合物に加え、ナトリウム塩が溶解するのを助けた。相を攪拌し、70℃に30分間加熱した。相を分離し、

下部の水相をトルエン（37ml）でもう1度抽出した。有機相を合一し、分析した。相の分かれ目は α -（2,3-ジメトキシフェニル）-1-[2-（4-フルオロフェニル）エチル]-4-ピペリジンメタノール（5）が溶液中に留まり、硫酸ナトリウム塩が水相に溶解したままであることを確実にするために温めなければならない。上部の有機相の分析は溶液中に16.8重量%（19.6g）の α -（2,3-ジメトキシフェニル）-1-[2-（4-フルオロフェニル）エチル]-4-ピペリジンメタノール（5）が存在することを示した。2回目の抽出後、水相には生成物は残っていなかった。トルエン溶液を回転蒸発によりストリップして白色固体を得た。固体残留物を2-プロパノール（25.5g）に溶解して α -（2,3-ジメトキシフェニル）-1-[2-（4-フルオロフェニル）エチル]-4-ピペリジンメタノール（5）の30重量%溶液を得た。溶液を加熱還流し、ゆっくりと室温まで冷却した。溶液を結晶させ、氷浴中で30分間冷却した。スラリーの単離を吸引ろ過により行なった。湿ったケーキを15mlの冷2-プロパノールで洗浄し、恒量になるまで乾燥した。母液の分析は9.0重量%（5.71g）の α -（2,3-ジメトキシフェニル）-1-[2-（4-フルオロフェニル）エチル]-4-ピペリジンメタノール（5）が存在することを示した。次に、溶液を回転蒸発器で元の重量の半分まで濃縮し、結晶させた。結晶を氷浴中で冷却し、粗焼結ガラスロートで吸引ろ過した。2回目を得られた母液の分析は溶液中に4.0重量%（1.11g）の α -（2,3-ジメトキシフェニル）-1-[2-（4-フルオロフェニル）エチル]-4-ピペリジンメタノール（5）が存在することを示した。2つの収集した結晶を合一し、恒量になるまで乾燥した。スラリーを単離して100%純度の α -（2,3-ジメトキシフェニル）-1-[2-（4-フルオロフェニル）エチル]-4-ピペリジンメタノール（5）結晶を収率87.4%で得、それは光学純度16.3%の（S）- α -（2,3-ジメトキシフェニル）-1-[2-（4-フルオロフェニル）エチル]-4-ピペリジンメタノール（3c）を含む。母液に残った重量を考慮すると収率は92.8%まで上がった。

10

20

30

40

50

【0200】

実施例38

スキームD、工程aおよびb： α -（2,3-ジメトキシフェニル）-1-[2-（4-フルオロフェニル）エチル]-4-ピペリジンメタノール（5）

スキームB、工程bからの濃縮した分離母液（302.3g、分析により38.5重量%のジアステレオマー塩（116g、147ミリモルの塩））を回転蒸発器で濃縮して約0.67g/mlの溶液を得た。この溶液をトルエン（250ml）、水（175ml）および炭酸カリウム（25.58g、0.185モル）の懸濁液に滴加した。混合物を40℃で約30分間攪拌した（有機相は分析により14.1重量%、49.8gの（S）- α -（2,3-ジメトキシフェニル）-1-[2-（4-フルオロフェニル）エチル]-4-ピペリジンメタノール（3c）を含んだ。水相¹⁾は分析により1.3重量%、5gの（S）- α -（2,3-ジメトキシフェニル）-1-[2-（4-フルオロフェニル）エチル]-4-ピペリジンメタノール（3c）を含んだ）。トルエンを蒸発により除去して白色固体（60g）を得た。この残留物をテトラヒドロフラン（174ml）、水（75ml）および硫酸（47.6g、0.48モル）に溶解した。（淡黄色の溶液を分析した結果、14.8重量%、50.3gの（S）- α -（2,3-ジメトキシフェニル）-1-[2-（4-フルオロフェニル）エチル]-4-ピペリジンメタノール（3c）であった）。

【0201】

混合物を32時間加熱還流した。16時間後、追加部分（6.5g、66ミリモル）の硫酸を加えた。反応混合物を周囲温度まで冷却し、注意しながら50%水酸化ナトリウム水溶液（87.92g、1.1モル）で中和した。テトラヒドロフランを回転蒸発器で真空蒸留により除去し、トルエン（175ml）および水（55ml）を加え、混合物を60~70℃で約30分間攪拌した。相を60℃でデカントし、水相をトルエン（80ml）でもう1度抽出した。トルエン相を合一し、回転蒸発器で濃縮して水を除去した。溶液を分析（29.7%、43.2gの α -（2,3-ジメトキシフェニル）-1-[2-（4-フルオロフェニル）エチル]-4-ピペリジンメタノール（5））し、加熱還流し、ゆっくりと冷却した。50℃で種結晶を加えることが必

要であった。スラリーを50℃で温浸し、0～5℃に冷却し、ろ過により単離した。ろ過ケーキを冷トルエン（30ml）で洗浄し、恒量になるまで乾燥してα - （2,3 - ジメトキシフェニル） - 1 - [2 - （4 - フルオロフェニル）エチル] - 4 - ピペリジンメタノール（5）（40.25 g、81%、純度97.5%）を得た。

【0202】

1) （2S,3S） - （+） - ジ - （p - アニソイル）酒石酸を含有する水相を40℃で32% HCl（42.57 g、0.37モル）および水（234ml）の溶液に滴加した。（2S,3S） - （+） - ジ - （p - アニソイル）酒石酸は白色の固体として沈殿した。溶液を一晚室温まで冷却し、氷浴中で45分間冷却してからろ過により単離した。回収した固体を冷水で洗浄し、吸引ろ過し、最後に真空炉で恒量になるまで乾燥して47.55 gの生成物（回収率77%）を得た。

10

【0203】

実施例39

スキームD、工程aおよびb：α - （2,3 - ジメトキシフェニル） - 1 - [2 - （4 - フルオロフェニル）エチル] - 4 - ピペリジンメタノール（5）

適当な反応器に約88.7kgのジアステレオマー塩を含有する実施例21のスキームB、工程bからの分離ろ液を入れた。混合物をHPLC分析により測定して約46%まで蒸留により濃縮した。約220kgのトルエンおよび150kgの13%炭酸カリウム水溶液¹⁾を濃縮したろ液に加えた。溶液の温度を約50℃に制御し、相を分離した。有機相を保持し、水相を捨てた²⁾。有機溶液を蒸留物が取れなくなるまで蒸留により濃縮した。約130kgのテトラヒドロフランを反応器に加えて蒸留残留物を溶解した。約60kgの水および約39kgの硫酸（98%）を反応器に加えた。溶液を約18時間または混合物のエナンチオマー過剰率がキラルHPLC分析により測定して4%以下になるまで加熱還流（約75℃）した。溶液を40℃以下に冷却し、約62kgの50%水酸化ナトリウムを加えて硫酸を中和した。溶液のpHをチェックして確実に#7になるようにした。約113kgの溶媒を蒸留により除去し、約125kgのトルエンを加えた。次に、約170kgの溶媒を蒸留し、約65kgのトルエンを加えてトルエンへの溶媒交換を完了し、HPLC分析により測定して20～30重量%の濃度のα - （2,3 - ジメトキシフェニル） - 1 - [2 - （4 - フルオロフェニル）エチル] - 4 - ピペリジンメタノール（5）を得た。次に、溶液を約70℃で保持した。約355kgの水を加えて塩を溶解し、相を分離した³⁾。水相を捨てた。溶液を-10℃以下に冷却し、α - （2,3 - ジメトキシフェニル） - 1 - [2 - （4 - フルオロフェニル）エチル] - 4 - ピペリジンメタノール（5）をろ過により集めた⁴⁾。湿ったケーキを約5kgの冷イソプロパノールで洗浄して典型的に約31kgのα - （2,3 - ジメトキシフェニル） - 1 - [2 - （4 - フルオロフェニル）エチル] - 4 - ピペリジンメタノール（5）（HPLC分析により測定して収率74%）を得た。

20

30

【0204】

1) 約20kgの炭酸カリウムを130kgの水に溶解することにより13%の炭酸カリウム溶液を製造した。

2) 回収率を改善するために、水相をそれぞれ約65kgのトルエンでさらに2回抽出することができる。すべての有機相を合一し、水相を捨てる。

3) 有機相は共沸[トルエン、イソプロパノールおよび水]蒸留し、次に相を分離して乾燥することができる。

40

4) α - （2,3 - ジメトキシフェニル） - 1 - [2 - （4 - フルオロフェニル）エチル] - 4 - ピペリジンメタノール（5）はろ液（228kg）を真空下で約11重量%まで濃縮し（脚注1を参照）、次に約25℃において約3.4当量の1 N HCl（50kg）で酸性にすることにより回収することができる。有機相を捨て、水相をNaOHで中和した。α - （2,3 - ジメトキシフェニル） - 1 - [2 - （4 - フルオロフェニル）エチル] - 4 - ピペリジンメタノール（5）をトルエン（85kg）で抽出し、水相を捨てた。トルエン溶液をHPLC分析により測定して約25～30重量%まで蒸留により濃縮した。溶液を-10℃以下に冷却し、α - （2,3 - ジメトキシフェニル） - 1 - [2 - （4 - フルオロフェニル）エチル] - 4 - ピペリジンメタノール（5）をろ過により集めた。湿ったケーキを約5kgの冷イソプロパノ

50

ールで洗浄してキラルHPLC分析により測定して典型的に約2.3kgの α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) を得た。

【 0 2 0 5 】

実施例 4 0

スキーム D、工程 a および b : α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5)

適当な反応器に約277kgのジアステレオマー塩 (0.35キロモル) を含有する実施例22のスキーム B、工程 b からの分離液およびスキーム C、工程 a からの再結晶液を入れた。混合物を約25 で真空濃縮した。約1600kgのトルエンおよび1110kgの13重量%炭酸カリウム水溶液¹⁾を加えた。混合物を約50 で保持し、相を分離した。水相を保持し²⁾、それは (2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸を含んだ。有機溶液を蒸留により濃縮した。

10

【 0 2 0 6 】

テトラヒドロフラン (940kg) を加え、次に約450kgの水および硫酸 (98 %、274kg、2.74キロモル) を加えた。混合物を約18時間または混合物のエナンチオマー過剰率がキラルHPLC分析により測定して4%以下になるまで加熱還流 (約75) した。50%水酸化ナトリウム溶液 (444kg、5.56キロモル) および約1080kgのトルエンを加えながら溶液を約25 まで冷却した。次に、混合物を約50 まで加温した。相を分離し、水相を捨てた。温度が約105 になるまで溶媒を常圧蒸留により除去した。次に、混合物を約70 まで冷却した。約276kgの水を加え、相を分離した。水相を捨てた。温度が約110 になるまでトルエンを常圧蒸留により除去した³⁾。溶液を約 - 10 まで冷却し、 α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) をろ過により集めた⁴⁾。湿ったケーキを約220kgの冷トルエンで洗浄して典型的に約100kgの α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) (HPLC分析により測定して収率77%) を得た。

20

【 0 2 0 7 】

1) 約144kgの炭酸カリウムを約966kgの水に溶解することにより13重量%の炭酸カリウム溶液を製造した。

2) 回収率を改善するために、水相をそれぞれ約65kgのトルエンでさらに2回抽出することができる。すべての有機相を合して (2 S , 3 S) - (+) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸を回収した。

30

3) α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) の濃度はマスバランスにより推定した。必要に応じて (HPLC分析により測定して) 15 ~ 30 % の α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) 濃度とするためにトルエンを戻すことができる。

【 0 2 0 8 】

4) α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) はろ液を真空下で (HPLC分析により測定して) 約11重量%まで濃縮し、次に約25 において1 N 塩酸で酸性にすることにより回収することができる。有機相を捨て、水相を水酸化ナトリウム溶液で中和した。 α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) をトルエンで抽出し、水相を捨てた。トルエン溶液を (HPLC分析により測定して) 約25 ~ 30重量%まで常圧蒸留により濃縮した。溶液を約 - 10 まで冷却し、 α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) をろ過により集めた。湿ったケーキを冷イソプロパノールで洗浄して (HPLC分析により測定して) 追加の α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) を得た。

40

【 0 2 0 9 】

50

実施例 4 1

スキーム E、工程 a : α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、ブチレートエステル (5 a)

塩化ブチリル (140ml、1.34モル) を窒素下で10分にわたってクロロホルム (1.8 L) 中における α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) (100 g、0.27モル)、トリエチルアミン (75ml、54 g、0.54モル) およびジメチルアミノピリジン (1.64 g、0.01モル) の溶液に加えた。得られた溶液を還流しながら16時間攪拌した。室温まで冷却し、5 % 炭酸ナトリウム水溶液 (3 × 2 L)、飽和重炭酸ナトリウム (2 L)、ブライン (2 L) で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮 (35 / 20トル) し、残留物をフラッシュ 10
 ユクロマトグラフィー (SiO_2 、10cm × 15cm、ヘキサン (2 L)、1 : 4 の EtOAc : ヘキサン (4 L) および 1 : 2 の EtOAc : ヘキサン (4 L) で溶離) により精製した。所望のフラクションを合一し、濃縮 (35 / 20トル) して α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、ブチレートエステル (5 a) を得た。

【 0 2 1 0 】

実施例 4 2

スキーム E、工程 b および工程 c : (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3)

400ml の蒸留水中におけるカンジダ・シリンドラセア (*Candida cylindracea*) からの 20 20
 g のリパーゼ (Sigma ; 665 単位 / mg の固体 ; 4780 単位 / mg のタンパク質) の懸濁液を室温で30分間攪拌した。溶液を12000 g で20分間遠心した。上澄み液を集め、 $(NH_4)_2SO_4$ (140 g) を攪拌しながら少しずつ加えた。混合物を 2 時間攪拌し、遠心 (12000 g ; 20分) した。上澄みを捨て、30ml の蒸留水中における沈殿物の溶液を蒸留水に対して一晚透析した。透析した溶液をさらに実験に使用した。

【 0 2 1 1 】

t - B u O M e (10ml) 中における α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、ブチレートエステル (5 a) (2.77 g、6.2ミリモル) の溶液にベーカーシリカ (8.3 g、40 μ) を加えた。エーテルを蒸発させた後、シリカを180ml の 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH7.0) に移し、25ml の部 30
 分的に精製したリパーゼ (100 g 粗製 = 230ml の溶液) を加えた。懸濁液を45 で4日間攪拌した。反応混合物をろ過することにより反応を停止した。ろ液およびシリカを共に酢酸エチル (300ml) で抽出した。有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空下で蒸発させて残留物を得、それをカラムクロマトグラフィー (60 g のベーカーシリカ (40 μ) ; EtOAc / ヘプタン = 3 : 1) により精製した。 (R_f は (S) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、ブチレートエステル (5 b) については 0.45 であり、 (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) については 0.06 である)。エステルを溶離した後、溶離剤を MeOH / EtOAc = 3 : 7 に換えて (40
 (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を黄色の油状物 (1.08 g、46 %、98 % ee) として回収した。EtOAc / ヘプタンから2回再結晶して (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を白色の結晶性化合物 (770mg、33 %、99 % ee) として得た ; 融点 = 114 ~ 116 ; [α]_D = 14.3 (c = 1; $CHCl_3$) 。

1H NMR (($CDCl_3$)) δ 1.2-1.6 (m, 3H), 1.7 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 3H), 2.35 (brd, 1 H), 2.5 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.93 (brd, 1H), 3.07 (brd, 1H), 3.88 (s, 6H), 4.63 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H, J=1.5, 8.1 Hz), 6.89 (dd, 1H, J=1.5, 7.8 Hz), 6.94 (dd, 2 H, J=8.8, J=8.8 Hz), 7.05 (dd, 1H, J=9, 7.9 Hz), 7.13 (dd, 2H, J=5.4, 8.7 Hz)

^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282.2 MHz) δ 118.5 (brs, プロトンカップリングは分離していない 50

)

IR (KBr) 3150, 1430, 1222 cm^{-1}

MS: m/e (相対強度): 402 (23), 374 (100), 356 (62), 264 (60)

元素分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FNO}_3$ (MW 373.5)):

計算値 C 70.75; H 7.56; N 3.75

実測値 C 70.47; H 7.84; N 3.86

【0212】

実施例43

スキームE、工程a: α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、ブチレートエステル(5a)

塩化ブチリル(140ml、1.34モル)をクロロホルム(1.8L)中における(R)-体を多く含む α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)(100g、0.27モル)、トリエチルアミン(75ml、54g、0.54モル)およびジメチルアミノピリジン(1.64g、0.01モル)の溶液に窒素雰囲気下、10分にわたって加えた。得られた溶液を還流下で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、溶液を5%炭酸ナトリウム水溶液(3×2L)、飽和重炭酸ナトリウム(2L)、ブライン(2L)で洗浄し、乾燥(MgSO_4)した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮(35/20トル)して残留物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、10cm×15cm、ヘキサン(2L)、1:4のEtOAc:ヘキサン(4L)および1:2のEtOAc:ヘキサン(4L)で溶離)により精製した。所望のフラクション(TLC、 R_f 0.45、1:1のEtOAc:ヘキサン)を合一し、濃縮(35/20トル)して(R)-体を多く含む α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、ブチレートエステル(5a)を油状物(116g、82%ee、収率98%)として得た。

IR (neat) 3069, 3040, 2941, 2877, 2803, 1735, 1643, 1601, 1588, 1510, 1482, 1374, 1268, 1221, 1180, 1089, 1005, 827, 752 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.8-7.2 (m, 7H, アリール), 5.85 (d, 1H, $J=7.5$ Hz, CHO), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.0 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.30 (t, 2H, $J=7.5$ Hz, CH_2CO), 1.9 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.5 (m, 4), 0.90 (t, 3H, $J=7.5$ Hz, CH_3)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 172, 161.3 (d, $J_{\text{F-C}}=243.0$ Hz), 152.4, 146.4, 133.6, 130.0 (d, $J_{\text{F-C}}=8.0$ Hz), 123.9, 118.6, 115.1 (d, $J_{\text{F-C}}=21.3$ Hz), 111.3, 73.6, 60.4, 55.6, 53.4, 40.9, 36.4, 32.7, 27.8, 18.4, 13.7

 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -117.9MS (CI, CH_4) m/z (相対強度) 444 (MH^+ , 57%), 424 (35), 356 (100), 334 (98) $[\alpha]_D^{20} +4.8^\circ$ (c 1.03, CHCl_3)元素分析 ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{FNO}_4 \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$ (448.9)):

計算値 C 69.55; H 7.77; N 3.12

実測値 C 69.49; H 7.90; N 2.94

【0213】

実施例44

スキームE、工程bおよび工程c: (R)- α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)

シリカゲル(EMサイエンス、230~400メッシュ、215g)をt-BuOMe(320ml)中における(R)-体を多く含む α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、ブチレートエステル(5a)(72g、0.16モル、82%ee)の溶液に加えた。得られたスラリーを濃縮(35/20トル)して薄黄色の粉末を得た。リン酸塩緩衝液(0.1M、pH7、5.2L)中における粉末、部分的に精製したカンジダ・シリンドラセア(*Candida cylindracea*)リパーゼ(17.1g、Sigma社製の522gの粗製酵素と同等)の混合物を45℃で4日間攪拌した。EtOAc(4L)を加

え、混合物を室温で1時間攪拌した。固体物質をろ過により除去し、ろ液中の2つの相を分離した。固相および水相を共にEtOAc(2L)で抽出した。合一した有機溶液を濃縮(35/20トル)して残留物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、10cm×15cm、1:1のEtOAc:ヘキサン(8L)および1:19のEtOAc:MeOH(8L)で溶離)により精製した。所望のフラクション(TLC、 R_f 0.16、アセトン)を合一し、濃縮(35/20トル)して残留物を得、それを塩化メチレン(800ml)に溶解した。溶液を0.5N NaOH(2×600ml)、ブライン(600ml)で洗浄し、乾燥(MgSO_4)した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮(30/20トル)して固体を得、それをシクロヘキサン(2L)から再結晶して(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を白色の固体(31g、収率52%、99.9%ee)として得た; 融点113~114; $[\alpha]_D^{20} +14.0^\circ$ (c 0.49、 CHCl_3)。 10

元素分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FNO}_3$ (373.5)):

計算値 C 70.75; H 7.56; N 3.75

実測値 C 70.62; H 7.60; N 3.61

【0214】

実施例45

スキームF、工程aおよびb:(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(1)

アルゴン下で保持した適当な反応器に(+)- β -クロロジイソピノカンフェニルボラン(18.2kg、56.7モル)および4Lのテトラヒドロフランを入れた。この攪拌混合物を4Lのテトラヒドロフラン中における4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペリジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル(7)(15.05kg、39.8モル、理論量13.03kg)の溶液を2時間にわたって加えながら-10以下に冷却し、保持した。攪拌混合物を-10以下で20時間、次に-5以下で20時間、次に+5以下で30時間保持し、最後に15で4日間保持した。反応混合物を11Lのテトラヒドロフランで希釈し、反応温度を20 20

以下に維持しながら18Lのテトラヒドロフラン中におけるジエタノールアミン(6kg、57.1モル)の溶液を加えた。反応混合物を大きな反応器に移し、19Lのテトラヒドロフランを大気圧で留去した。混合物を30Lの水で希釈し、残留するテトラヒドロフランを300トルにおいて45以下で留去した。反応温度を15に維持しながら40Lの水中における5kgの33%塩酸の溶液を5分にわたって加えた。反応混合物を75Lのヘプタンで抽出した。有機相を分離し、20Lの水中における2.2kgの33%塩酸の溶液、次に5Lの水中における0.55kgの33%塩酸の溶液で連続して抽出した。酸抽出物を合一し、20%水酸化ナトリウム(23.9kg、119.5モル)および5Lの水の混合物で希釈した。塩基性水溶液を室温で17時間攪拌すると生成物が結晶した。攪拌混合物を冷却し、5で1時間保持し、生成物をろ去し、3Lの水で洗浄した。周囲温度で乾燥した後、得られた量は6.45kg(72.9%ee)であった。6.45kgを43Lのアセトンおよび86Lの水の溶液に加えた。攪拌混合物を30分間加熱還流し、20時間にわたって室温までゆっくりと冷却した。3まで冷却した後、生成物をろ去し、2×3Lの水で洗浄し、40で自然乾燥して4.6kg(93%ee)を得た。4.6kgを11Lのアセトンおよび22Lの水の溶液に加えた。攪拌混合物を30分間加熱還流し、20時間にわたって室温までゆっくりと冷却した。3まで冷却した後、生成物をろ去し、2×2Lの水で洗浄し、40で自然乾燥して(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(1)(収率34%、95.5%ee)を得た。 30 40

【0215】

実施例46

スキームF、工程a:(R)-4-(1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル(8)

1,2:3,5-ジ-O-イソプロピリデン-D-キシロフラノース(70.66g、0.30モル)を H_2SO_4 (0.1M、300ml)で処理した。攪拌しながらキシロースをゆっくり溶解した。30分後、反応混合物を NH_4OH (pH9.0)で急冷し、半分の水を減圧下で除去した。水相をブライン(100ml)で希釈し、酢酸エチル(3×200ml)で抽出した。通常の後処理により油 50

状物を得た。クーゲルロア蒸留により 1, 2 - O - イソプロピリデン - D - キシロフラノース (40 g、68.5%) を得た; 沸点120~135 / 0.4mmHg。

【0216】

1, 2 - O - イソプロピリデン - D - キシロフラノース (8.35 g、43.9ミリモル) をピリジン (50ml) に溶解した; 得られた溶液を 0 まで冷却し、塩化トシル (10.0 g、52.5ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (0.5 g) で処理した。0 で16時間反応させた後、溶液を水 (50ml) で急冷し、トルエン (50ml) で希釈した。有機相を分離し、乾燥し、ろ過し、減圧下 (<40) で濃縮した (ピリジンは有機相中にまだ存在する)。油状物を酢酸エチル (100ml) に溶解し、10% 酢酸で抽出し、水で洗浄し、NaHCO₃ (飽和) で抽出した。有機相を乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して白色の固体を得た。固体を加熱しながら酢酸エチル (50ml) に溶解し、ヘキサン (50ml) で希釈し、セライトろ過助剤を通してろ過し、0 まで冷却して 1, 2 - O - イソプロピリデン - 5 - (p - トルエンスルホニル) - D - キシロフラノースを白色の結晶 (10.1 g、収率67%) として得た; 融点137~8 。

10

【0217】

1, 2 - O - イソプロピリデン - 5 - (p - トルエンスルホニル) - D - キシロフラノース (10.0 g、29ミリモル) を 0 で NaOMe の溶液 (1.3 g、56ミリモルのNaを50ml のMeOHに加えて製造した) に加えた。反応混合物を一晩室温に加温した。反応混合物を塩化アンモニウム (飽和、20ml) で急冷し、減圧下で濃縮してMeOHを除去した。スラリーを水 (30ml) で希釈し、酢酸エチル (4 × 50ml) で抽出した。合一した有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して油状物を得た。クーゲルロア蒸留により 3, 5 - アンヒドロ - 1, 2 - O - イソプロピリデンキシロフラノースを透明な油状物 (4.1 g、収率82%) として得た; 沸点55~70 / 0.5mmHg。

20

3, 5 - アンヒドロ - 1, 2 - O - イソプロピリデンキシロフラノース (4.0 g、23ミリモル) をエーテルに溶解し、LiAlH₄ 固体 (1.76 g、46ミリモル) を少しずつ加えて処理した。添加終了後、反応混合物を16時間加熱還流した。反応混合物をアセトン (4 ml) 、次に10% 酢酸 / 水 (35ml) をゆっくりと加えることにより急冷した。混合物を酢酸エチル (50ml) で希釈し、ろ過助剤で処理した。30分間攪拌した後、懸濁液を遠心した; 上澄み液をろ過助剤を通してろ過し、相を分離した。水相をNaHCO₃、次に飽和NaCl で中和した。混合物をEtOAc (2 × 50ml) で抽出した。遠心管からのペレットを50% H₂O / EtOAc 混合物 (100ml) 中で再懸濁した。30分間攪拌した後、混合物を再び遠心した。上澄み液をろ過し、相を分離した。水相を元の水相と合一し、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。合一した有機相をブラインで洗浄し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して油状物を得た。クーゲルロア蒸留により 5 - デオキシ - 1, 2 - O - イソプロピリデン - D - キシロフラノースを固体 (3.05 g、収率76%) として得た; 融点70~72 。

30

【0218】

9 - BBN (0.5 M、45ml、22.5ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液を 5 - デオキシ - 1, 2 - O - イソプロピリデン - D - キシロフラノース (3.90 g、22.4ミリモル、15ml のテトラヒドロフラン) の溶液で処理し、周囲温度で2時間攪拌し、1時間還流して 9 - O - (1, 2 - イソプロピリデン - 5 - デオキシ - α - D - キシロフラノシル) - 9 - ポラビシクロ [3.3.1] ノナンの生成を完了した。溶液を周囲温度まで冷却し、カニューレを通してKH 固体 (2.0 g、49ミリモル) を含有するフラスコに移した。反応混合物を混合すると温たくなった。4時間攪拌した後、反応混合物を一晩アルゴン下で放置した。透明な溶液 (0.35mM、ハウ水素化物試薬) を 4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル (7) を還元するために使用した。

40

【0219】

テトラヒドロフラン (5 ml) 中における 4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル (7) (1.0 g、2.9ミリモル) の溶液を -40 まで冷却し、ハウ水素化物試薬の -40 溶液 (10ml、0.35 M、3.5ミリモル

50

）で処理した。反応混合物を -15℃ まで加温し、その温度で18時間反応させた。反応混合物をMeOH、次にNH₄Cl（飽和）で急冷した。生成物をトルエンで抽出した。通常の後処理後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより処理して（R）-4-（1-ヒドロキシ-1-（2,3-ジメトキシフェニル）-1-ピペリジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル（8）（0.64 g、63%、80% ee）を得た。

【0220】

実施例 47

スキーム F、工程 c：4-[1-ヒドロキシ-1-（2,3-ジメトキシフェニル）メチル]ピペリジン（11）

窒素バブラーを備えた50mlのフラスコに0.19 g（0.54ミリモル）の4-（2,3-ジメトキシベンゾイル）-1-ピペリジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル（7）および10mlのテトラヒドロフランを加えた。溶液を0℃まで冷却し、次に0.10 g（2.6ミリモル）のホウ水素化ナトリウムペレットを加えた。反応混合物を0℃で1時間、次に室温で5日間攪拌した。反応混合物を分液ロートで50mlのテトラヒドロフランおよび10mlの水に注いだ。次に、テトラヒドロフラン溶液をブライン（3×15ml）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶液をろ過し、蒸発させて0.22 gの無色の油状物を得た。粗製中間体4-[1-ヒドロキシ-1-（2,3-ジメトキシフェニル）メチル]ピペリジン、1,1-ジメチルエチルエステルをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離剤としてトルエン中の20%酢酸エチル）により精製して表題化合物（11）を無色の油状物（0.15 g、79%）として溶媒除去後に得た。

10

20

【0221】

中間体4-[1-ヒドロキシ-1-（2,3-ジメトキシフェニル）メチル]ピペリジン、1,1-ジメチルエチルエステルを0℃まで冷却し、トリフルオロ酢酸（～10ml）で処理し、周囲温度で1時間攪拌した。真空下で濃縮し、残留物を水（～30ml）に溶解し、ヘキサン（～2×10ml）で洗浄し、水酸化ナトリウム固体（～1.8 g）で処理した。得られた水溶液を塩化メチレン（3×20ml）で抽出した。有機抽出物を合一し、ブライン（～20ml）で洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、真空下で濃縮した。得られた残留物をエタノール（～10ml）に溶解し、0℃まで冷却し、無水塩化水素気体で酸性になるまで処理し、エーテル（～10ml）で希釈し、1時間攪拌した。得られた固体をろ過により集めて4-[1-ヒドロキシ-1-（2,3-ジメトキシフェニル）-メチル]ピペリジン（11）を得た。

30

【0222】

実施例 48

スキーム F、工程 d：4-[1-ヒドロキシ-1-（2,3-ジメトキシフェニル）メチル]ピリジン（10）

機械攪拌器、窒素バブラー、添加ロートおよび熱電対を備えた2 Lの三口丸底フラスコに58.52 g（0.42モル）のベラトロールおよび350mlのテトラヒドロフランを入れた。得られた溶液を-14℃まで冷却した。添加ロートにヘキサン中におけるn-ブチルリチウム（400ミリモル）の2.5 M溶液（160ml）を入れた。反応混合物の温度を-10～-15℃に維持しながらブチルリチウムを反応容器に15分にわたって加えた。ブチルリチウム添加が終わる頃に白色の固体が反応容器中で沈殿し始めた。反応混合物を室温まで加温した。リチウム化ベラトロールスラリーは攪拌しにくいため、さらに100mlのテトラヒドロフランで希釈した。反応混合物を窒素下、室温で2時間攪拌し、氷浴中で2℃まで冷却した。

40

【0223】

添加ロートに200mlのテトラヒドロフラン中における40.45 g（0.38モル）の4-ピリジンカルボキシアリデヒド（9）の溶液を入れた。反応混合物の温度を10℃以下に維持しながら、4-ピリジンカルボキシアリデヒドの溶液を反応容器に1時間にわたって加えた。反応混合物を室温まで加温し、3.5時間攪拌した。

反応混合物を1℃まで冷却し、285.78 gの20%塩化ナトリウム水溶液で7分間急冷した。急冷中に反応混合物の温度は8℃まで上昇した。急冷した溶液を5分間攪拌した。混合物を分液ロートに移し、相を分離した。水相の重さは277.54 gであった。有機相を286.73

50

g の20%塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。水相の重さは296.98 gであった；有機相の重さは853.65 gであり、9.2%の表題化合物(10)(収率85%)を含んだ。

【0224】

別の実験において、表題化合物(10)を固体として単離できることがわかった。抽出後、有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、中型焼結ガラスロートでろ過し、回転蒸発器および真空炉を使用して室温で一晩蒸発乾固した。黄色の粗製固体(14.77 g)を200mlの混合ヘプタン中でスラリーにし、70℃に加熱した。固体がほぼ溶解するまで酢酸エチルを25 mlずつ加えた；200mlの酢酸エチルを要した。溶液を磁気攪拌棒で攪拌しながら室温まで冷却した。溶液を-5℃の冷蔵庫で一晩保存した。反応混合物を中型焼結ガラスロートで真空ろ過することにより固体を単離した。固体を50mlの混合ヘプタンで洗浄し、真空炉において室温で一晩乾燥して表題化合物(10)を淡黄色の固体(10.90 g)として得た；融点126~128℃。

10

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.42 (d, 2H, $J=5.5$ Hz, アロマチック), 7.32 (d, 2H, $J=5.5$ Hz, アロマチック), 7.08-6.86 (m, 3H, アロマチック), 5.97 (d, 1H, $J=5.5$ Hz, ArCH), 4.41 (d, 1H, $J=5.5$ Hz, OH), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.62 (s, 3H, OCH_3);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 153.5, 152.7, 149.5, 146.4, 136.4, 124.3, 121.3, 119.9, 112.6, 70.9, 60.5, 55.8。

【0225】

実施例 48 a

スキーム F、工程 d：4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピリジン(10)

20

2 Lのフラスコ中で72 gのベラトロールを300 gのトルエンに溶解し、トルエン中の155.3 gのブチルリチウムを-10℃~30℃以上の温度で加えた。混合物を周囲温度で1~4時間攪拌した。次に、180mlのトルエン中における40gの4-ピリジンカルボキシアリデヒド(9)を周囲温度付近で加えた。反応混合物を30分~5時間攪拌した。次に、溶液を約5℃まで冷却し、200mlの水で急冷した。次に、溶液を40~85℃に加熱し、続いて-5℃まで冷却した。生成物をろ過により集め、60 gの水および60 gのトルエンで洗浄した。約80 gの4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピリジン(10)を得た。

【0226】

30

実施例 48 b

スキーム F、工程 d：4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピリジン(10)

2 Lのフラスコ中で72 gのベラトロールを300 gのテトラヒドロフランに溶解し、トルエン中の155.3 gのブチルリチウムを-10℃~30℃以上の温度で加えた。混合物を周囲温度で1~4時間攪拌した。次に、180mlのトルエン中における40 gの4-ピリジンカルボキシアリデヒド(9)を周囲温度付近で加えた。反応混合物を30分~5時間攪拌した。次に、溶液を約5℃まで冷却し、200mlの水で急冷した。相を分離し、有機相を蒸留してテトラヒドロフランを除去した。残留物を-5℃でトルエンに取った。4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピリジン(10)をろ過により集め、60 gのトルエンで洗浄した。

40

【0227】

実施例 48 c

スキーム F、工程 d：4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピリジン(10)

2 Lのフラスコ中で48 gのベラトロールを200 gのトルエンに溶解し、138 gのブチルリチウム溶液(ヘキサン中15%)を4℃~6℃の温度で加えた。混合物を約5℃で1時間、周囲温度で3時間攪拌した。次に、120 gのトルエン中における26.7 gの4-ピリジンカルボキシアリデヒド(9)を周囲温度付近で加えた。反応混合物を約4.5時間攪拌した。次に、混合物を約5℃まで冷却し、133mlの水で急冷した。次に、混合物を約80℃に加熱した

50

。有機相を分離し、67mlの水で洗浄し、分離した。残留する水を共沸蒸留により除去した。次に、溶液を -15 ~ -5 まで冷却した。生成物をろ過により集め、27 g の冷トルエンで洗浄した。約50 g の 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピリジン(10)(収率81%)を得た。

【0228】

実施例 48d

スキーム F、工程 d : 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピリジン(10)

機械攪拌槽、熱電対、窒素パプラーおよび添加ロートを備えた 2 L の三口丸底フラスコに 70.51 g (0.51モル)のベラトロールおよび 469.64 g のテトラヒドロフランを入れた。得られた溶液を -14 まで冷却した。添加ロートにヘキサン中におけるブチルリチウムの 24.6重量%溶液(125.50 g、0.48モル)を入れた。反応混合物の温度を -13 ~ -16 に維持しながら、ブチルリチウム溶液を反応容器に 7 分にわたって加えた。反応混合物を 0 まで 1時間加温し、次に室温まで 3.3時間加温した。

【0229】

反応混合物を -13 まで冷却した。添加ロートに 177.15 g のテトラヒドロフラン中における 39.59 g (0.37モル)の 4 - ピリジンカルボキシアリデヒドの溶液を入れた。反応混合物の温度を -9 ~ -14 に維持しながらアルデヒド溶液を反応容器に 1.3時間にわたって加えた。反応混合物を -10 で 1時間攪拌し、次に 0 まで 1時間にわたって加温した。反応混合物を 201.58 g の水道水で急冷した。水を添加する間、反応混合物の温度を 10 以下に維持した。10分間攪拌した後、急冷した溶液を 322.51 g のトルエンで希釈した。水相を除去した。有機相を 100.83 g の水道水で洗浄した。有機相を常圧蒸留により濃縮した。蒸留物の温度が 87 に達した時、さらに 86.06 g のトルエンを加えた。蒸留物の温度が 101 に達した時、蒸留を停止した；集めた蒸留物の重さは 812.36 g であった。反応混合物をゆっくりと -15 まで冷却した。生成物を真空ろ過により単離し、44.32 g の冷トルエンで洗浄し、真空炉において室温で一晩乾燥して 66.94 g (収率74%)の表題化合物を淡黄色の固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.42 (d, 2H, $J=5.5$ Hz, アロマチック), 7.32 (d, 2H, $J=5.5$ Hz, アロマチック), 7.08-6.86 (m, 3H, アロマチック), 5.97 (d, 1H, $J=5.5$ Hz), 4.41 (d, 1H, $J=5.5$ Hz), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.62 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR δ 153.5, 152.7, 149.5, 146.4, 136.4, 124.3, 121.3, 119.9, 112.6, 70.9, 60.5, 55.8。

【0230】

実施例 49

スキーム F、工程 d : 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピリジン(10)

不活性雰囲気下で保持した適当な反応器にベラトロール(36kg、261モル)および約240kgのテトラヒドロフランを入れた。温度を約 0 に維持しながら n - ブチルリチウム(63kg、242モル、n - ヘキサン中24.6%)を加えた。添加ラインを約 5 kgのテトラヒドロフランでフラッシュした。反応混合物を約 0 で少なくとも 1時間保持し、次に約 25 まで加熱し、その温度で約 3時間保持した。第 2 の適当な容器中で 4 - ピリジンカルボキシアリデヒド(9)(20kg、187モル)を約90kgのテトラヒドロフランと混合した。4 - ピリジンカルボキシアリデヒド/テトラヒドロフラン溶液を温度を約 -10 に維持するような速度でリチウム化ベラトロールスラリーに加えた。反応混合物を約 -15 で少なくとも 1時間保持し、次に約 1時間にわたって約 0 に加温した。温度を約 10 に維持しながら水(約100kg)を反応混合物に加えた。トルエン(約160kg)を加え、相を分離した。有機相を約50kgの水で洗浄し、相を分離した。有機相中の生成物の濃度を常圧蒸留により約20重量%に調整した。テトラヒドロフランの最適な濃度範囲は GC 分析により測定して約10~20重量%であった。溶液を約 -15 以下に冷却し、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピリジンをろ過により集めた。湿ったケーキを約20kgの冷トルエンで洗浄して表題化合物(10)(30kg、収率70%)を得た。

【 0 2 3 1 】

実施例 5 0 a

スキーム F、工程 e : 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (11)

4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピリジン (10) (10.1 g、41ミリモル) を 100ml のメタノールに溶解し、5 % ロジウム / 炭素触媒を使用して水素化した。反応の終わりに触媒をろ過により除去した。ろ液の重さは 11.51 g であった。反応器および触媒ケーキをメタノールで洗浄した。合一した洗浄液の重さは 170.27 g であり、7.6 % の表題化合物 (11) を含んだ。

【 0 2 3 2 】

実施例 5 0 b

スキーム F、工程 e : 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (11)

1 L の Parr 反応器に 12.43 g (0.051 モル) の 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピリジン (10)、5.74 g の 5 % ロジウム / 炭素触媒および 237 g のメタノールを入れた。溶液を 40 °C まで加温し、100psi の水素で 5.5 時間処理した。反応終了後、溶液をろ過し、触媒を 108 g のメタノールで洗浄し、それをろ液に加えた。ろ過溶液の重さは 310.45 g であった。高速液体クロマトグラフィーを使用してメタノール溶液を表題化合物について分析した。メタノール溶液は 3.7 重量 % の表題化合物を含有することがわかった。これは 11.5 g (収率 90 %) の表題化合物に相当する。

表題化合物のメタノール溶液の試料を室温で回転蒸発器および真空炉を使用して蒸発乾固した。表題化合物を白色の固体として単離した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.06-6.82 (m, 3H, アロマチック), 4.61 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.09 (d, 1H, $J=12.2$ Hz), 2.97 (d, 1H, $J=12.2$ Hz), 2.58-2.41 (m, 4H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.30-1.17 (m, 3H); ^{13}C NMR δ 152.5, 146.6, 136.6, 123.9, 119.7, 111.4, 74.3, 60.9, 55.7, 46.4, 43.3, 29.9, 29.7。

【 0 2 3 3 】

実施例 5 1 a

スキーム F、工程 e : 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (11)

適当な不活性反応器に約 25 L でトルエンを含む湿ったケーキとしての 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピリジン (10) (13.6kg、55.5 モル) および水を含む湿ったケーキとしての 5 % ロジウム / 炭素触媒 (2.7kg、水で 50 % 湿潤) を入れた。約 190kg のメタノールを加え、反応器を約 50 °C で約 4 ~ 12 時間、水素で約 100psig に加圧した。触媒をろ過により除去し、反応器および触媒を約 7 kg のメタノールで洗浄した。脱イオン水を触媒を含む湿ったケーキの最終洗浄液として使用した。反応器の洗浄ろ液と反応混合物のろ液を合一した。4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (11) の濃度は約 7 重量 % であり、約 13kg (平均収率 90 %) の表題化合物 (11) を得た。

【 0 2 3 4 】

実施例 5 1 b

スキーム F、工程 e : 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (11)

適当な不活性反応器に 25 L でトルエンを含む湿ったケーキとしての 118kg (481 モル) の 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピリジン (10) および 23.6kg の 5 % ロジウム / 炭素触媒を入れた。次に、850kg のメタノールおよび 29kg の氷酢酸をスラリーに加えた。次に、反応器を 40 °C で約 4 ~ 12 時間¹⁾、水素で約 100psi に加圧した。触媒をろ過により除去し、反応器および触媒を 150kg のメタノール²⁾ で洗浄した。反応器の洗浄ろ液と反応混合物のろ液を合一した。4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 3 - ジメト

10

20

30

40

50

キシフェニル)メチル]ピペリジン(11)の濃度は典型的に約10重量%であり、約116kgの4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)(収率96%)を得た³⁾。

1) 反応混合物のHPLC分析により、反応変換率が少なくとも98%であることを確認した。

2) 安全性を高めるために、脱イオン水を触媒を含む湿ったケーキの最終洗浄液として使用することができる。

3) 4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)の重量%および収率はHPLC純度に基づく。

【0235】

10

実施例 5 2

スキーム F、工程 f: (R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-4-ピペリジンメタノール(1)

p-トルイル酸(0.55モル)を100mlのSOCl₂に加え、室温で一晩攪拌した。過剰のSOCl₂を蒸発させて塩化p-トルオイルを得た。(2R,3R)-(+)-酒石酸(25g、166ミリモル)を加え、混合物を攪拌し、170℃に1時間加熱した。混合物を100℃に冷却し、200mlのトルエンを加えた。混合物を室温まで冷却し、さらに100mlのトルエンを加えた。沈殿物を集め、トルエンで洗浄し、乾燥した。粗生成物を300mlのアセトンおよび20mlの水の混合物中で2時間還流した。次に、200mlの水を加え、アセトンを蒸発させた。さらに200mlの水を加え、沈殿物を集め、水で洗浄し、乾燥した。生成物を200mlのトルエン中で15分間還流し、混合物が温かいうちに沈殿物を集めた。沈殿物を50mlの温トルエンで洗浄し、乾燥して(2R,3R)-(-)-ジ-(p-トルオイル)酒石酸を得た。

20

【0236】

4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)(11.0g、43.8ミリモル)および17.0g(40.1ミリモル)の(2R,3R)-(-)-ジ-(p-トルオイル)酒石酸を400mlの還流イソプロパノールに溶解した。混合物を室温まで冷却した。沈殿物を集め、イソプロパノールで洗浄し、乾燥して(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-4-ピペリジンメタノール、(2R,3R)-(-)-ジ-(p-トルオイル)酒石酸塩を得た。(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-4-ピペリジンメタノール、(2R,3R)-(-)-ジ-(p-トルオイル)酒石酸塩を250mlのイソプロパノールから再結晶した。

30

【0237】

(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-4-ピペリジンメタノール、(2R,3R)-(-)-ジ-(p-トルオイル)酒石酸塩(7g)を10mlの濃アンモニアおよび20mlのMeOHと一緒に攪拌した。2時間後、30mlのH₂Oを加え、MeOH/アンモニアを蒸発させた。さらに30mlのH₂Oを加え、沈殿物を集め、水で洗浄し、乾燥して典型的に85% eeの(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-4-ピペリジンメタノール(1)を得た。

水相を1N HClで酸性にし、沈殿物を集め、乾燥して(2R,3R)-(-)-ジ-(p-トルオイル)酒石酸を回収した。

【0238】

40

実施例 5 3

スキーム F、工程 f: (R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-4-ピペリジンメタノール(1)

p-アニス酸(77g、0.55モル)を100mlのSOCl₂に加え、室温で一晩攪拌した。過剰のSOCl₂を蒸発させて塩化p-アニソイルを得た。(2R,3R)-(+)-酒石酸(25g、166ミリモル)を加え、混合物を攪拌し、170℃に1時間加熱した。混合物を100℃に冷却し、200mlのトルエンを加えた。混合物を室温まで冷却し、さらに100mlのトルエンを加えた。沈殿物を集め、トルエンで洗浄し、乾燥した。粗生成物を300mlのアセトンおよび20mlの水の混合物中で2時間還流した。次に、200mlの水を加え、アセトンを蒸発させた。さらに200mlの水を加え、沈殿物を集め、水で洗浄し、乾燥した。生成物を200mlのトルエン

50

中で15分間還流し、混合物が温かいうちに沈殿物を集めた。沈殿物を50mlの温トルエンで洗浄し、乾燥して(2R, 3R) - (-) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸を得た。

【0239】

4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)(11.0g、43.8ミリモル)および17.0g(40.1ミリモル)の(2R, 3R) - (-) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸を400mlの還流イソプロパノールに溶解した。混合物を室温まで冷却した。沈殿物を集め、イソプロパノールで洗浄し、乾燥して(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール、(2R, 3R) - (-) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸を得た。(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール、(2R, 3R) - (-) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩を250mlのイソプロパノールから再結晶した。

10

【0240】

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール、(2R, 3R) - (-) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸(7g)を10mlの濃アンモニアおよび20mlのMeOHと一緒に攪拌した。2時間後、30mlのH₂Oを加え、MeOH/アンモニアを蒸発させた。さらに30mlのH₂Oを加え、沈殿物を集め、水で洗浄し、乾燥して(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール(1)(1.8g、>99%ee)を得た。

水相を1N HClで酸性にし、沈殿物を集め、乾燥して(2R, 3R) - (-) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸を回収した。

【0241】

実施例54

20

スキームF、工程g：4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)

MeOH(10ml)中における4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル)ピリジン(12)(2.10g、8.6ミリモル)の溶液を5%Rh/アルミナ(0.72g)で処理した。混合物をParr振騰器において22時間55psigで水素化した。セライト7ろ過助剤を通してろ過した後、ろ液を減圧下で濃縮して表題化合物(11)を固体(2.0g、収率92%)として得た。

【0242】

実施例55

スキームF、工程g：4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)

30

4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル)ピリジン(12)(10.09g、42ミリモル)を100mlのメタノールに溶解し、5%ロジウム/炭素触媒を使用して水素化した。反応終了後、触媒をろ過により除去した。ろ液の重さは113.90gであった。反応器および触媒ケーキをメタノールで洗浄した。合一した洗浄液の重さは165.26gであった。

メタノール溶液の試料を室温で回転蒸発器および真空炉を使用して蒸発乾固した。表題生成物(11)を白色の固体として単離した；融点171~173。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.06-6.82 (m, 3H, アロマチック), 4.61 (d, 1H, J=7.8 Hz, ArCH), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.09 (d, 1H, J=12.2 Hz), 2.97 (d, 1H, J=12.2 Hz), 2.58-2.41 (m, 4H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.30-1.17 (m, 3H) ;

40

¹³C NMR (CDCl₃) δ 152.5, 146.6, 136.6, 123.9, 119.7, 111.4, 74.3, 60.9, 55.7, 46.4, 43.3, 29.9, 29.7。

【0243】

実施例56

スキームG、工程a：1, 4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1, 1 - ジメチルエチル)エステル(14)

機械攪拌器を備えた4接合ヘッド、上部に窒素バブラーのある還流冷却器、熱電対のあるサーモウェル、および窒素源に連結したニードルのある中隔を取り付けた500mlのジャケット付き底部排水樹脂ポットに4 - ピペリジンカルボン酸(13)(15.0g、0.12モル)、水酸化ナトリウム(10.4g、0.13モル)の50%水溶液、水(90g)およびエタノール2B(79.5

50

g)を入れた。反応混合物を50℃まで加温し、ジ - t - ブチルジカーボネート(26.7 g、0.122モル)をシリンジで一度に加え(6℃発熱)、反応混合物を1.25時間攪拌した。反応混合物を50℃まで冷却し、塩酸水溶液(15.0 g、37%)を加えて生成物を沈殿させた。濃厚なスラリーに水(130 g)を加え、生成物を吸引ろ過により集め、72時間真空乾燥(28Hg、58℃)して表題化合物(14)を白色の結晶性物質(23.9 g、91%)として得た；融点150～151℃。

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.10(m, 2H), 2.84(t, 2H, $J=11.7\text{Hz}$), 2.47(m, 1H), 1.90(m, 2H), 1.62(m, 2H), 1.45(s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 180.0, 154.8, 79.8, 43.1, 40.9, 28.5, 27.5。

【0244】

実施例57

スキームG、工程a：1,4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1,1 - ジメチルエチル) エステル(14)

0℃で水酸化ナトリウム水溶液(1 M、150ml)およびt - ブタノール(100ml)中における4 - ピペリジンカルボン酸(13)(16.2 g、0.125モル)の溶液に、t - ブタノール(50ml)中におけるジ - t - ブチルジカーボネート(30.0 g、0.137モル)の溶液を加えた。得られた混合物を周囲温度で一晩攪拌した。0℃で塩酸(3 M、75ml)を加えることにより反応混合物を急冷し、エーテル(3 × 200ml)で抽出した。合一した有機抽出物を乾燥(MgSO_4)し、真空下で濃縮して表題化合物(14)をふわふわした白色の固体(28.4 g、99%)として得た；融点149～150℃。

【0245】

実施例58

スキームG、工程a：1,4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1,1 - ジメチルエチル) エステル(14)

1.0 L (1モル)の1 N NaOHを含有する3 Lの三口フラスコを0℃まで冷却した。次に、4 - ピペリジンカルボン酸(13)(108 g、0.84モル)および500mlのt - ブタノールを水溶液に加え、それを0℃で保持した。500mlのt - ブタノール中における200 g (0.92モル)のジ - t - ブチルジカーボネートの溶液を均圧添加ポートに入れ、温度を5℃以下に維持しながら45分間にわたって反応混合物に加えた。添加終了後、反応混合物を室温まで加温し、さらに22時間攪拌した。濁った反応混合物を40℃で回転蒸発器を使用して元の容量の半分まで減らした。得られた溶液を3 Lのフラスコ中で50℃まで冷却し、500ml(1.5モル)の3 N HClを30分間にわたって冷溶液に加えた。得られた濃厚なスラリーをテトラヒドロフラン(3 × 500ml)で抽出し、合一した抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、溶媒を蒸発(20mmHg、40℃)させて表題化合物(14)を白色の固体(189.5 g、収率99%)を得た。

【0246】

実施例59

スキームG、工程a：1,4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1,1 - ジメチルエチル) エステル(14)

ジ - t - ブチルジカーボネート固体(300 g、1.37モル)を40℃で30分にわたって水性NaOH(1 N、1.5 L)およびt - BuOH(1.5 L)中における4 - ピペリジンカルボン酸(13)(162 g、1.25モル)の溶液に加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。得られた溶液をその半分の容量まで濃縮(40℃/20トル)した。水性HCl(3 N、750ml)を40℃で30分にわたって濃縮溶液に加えた。得られたスラリーをエチルエーテル(3 × 2 L)で抽出した。合一したエーテル性溶液を乾燥(MgSO_4)した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮(30℃/20トル)し、自然乾燥して表題化合物(14)を得た(277 g、97%)；融点145～147℃。

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.01 (d, 2H, $J=12.0\text{ Hz}$, CHN's), 2.83 (dd, 2H, $J=12.0\text{ Hz}$, CHN's), 2.5 (m, 1H, CH), 1.9 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 180.2, 154.7, 79.8, 43.0, 40.8, 28.4, 27.7

MS (CI, CH_4) m/z (相対強度) 230 (MH^+ , 32%), 174 (100), 156 (71), 130 (25)

IR (KBr) 3451, 3208, 3002, 2974, 2932, 1734, 1661, 1452, 1431, 1393, 1369, 128

10

20

30

40

50

3, 1170, 1159, 1035, 924, 862 cm^{-1}

元素分析 ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (229.3)) :

計算値 C 57.62; H 8.35; N 6.11

実測値 C 57.68; H 8.62; N 6.00

【0247】

実施例 60

スキーム G、工程 a : 1, 4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1, 1 - ジメチルエチル) エステル(14)

0 で水性 NaOH (1 N、6.5 L) および t - ブタノール (6.5 L) 中における 4 - ピペリジンジカルボン酸 (13) (700 g、5.42 モル) の溶液にジ-t-ブチルジカーボネート (1295.8 g、5.94 モル) を 30 分にわたってゆっくりと加えた。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。得られた溶液をその半分の容量まで濃縮 (48 / 20 トル) し、HCl (10%、2.6 L) を加えることにより急冷した。沈殿した白色の固体をろ過し、水 (1 L) で洗浄し、自然乾燥して表題化合物 (14) (1178 g、収率 100%) を得た; 融点 144 ~ 146 。

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.1 (d, 2H, $J=12.0$ Hz), 2.91 (t, 2H, $J=12.0$ Hz), 2.5 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

【0248】

実施例 61

スキーム G、工程 a : 1, 4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1, 1 - ジメチルエチル) エステル(14)

4 - ピペリジンジカルボン酸 (10kg、77.4 モル) および 50 L の水を窒素下で保持した適当な容器に入れた。攪拌混合物を 5 まで冷却した。反応温度を 5 に維持しながら 20% 水酸化ナトリウム (17kg、85 モル) および 70 L のエタノールを入れた。攪拌した反応混合物に 65 L のエタノール中におけるジ-t-ブチルジカーボネート (17.8kg、81.6 モル) の溶液を 15 分にわたって入れた。冷却をやめ、反応混合物を全部で 22 時間攪拌した。全部で 150 L の溶媒を 50 以下 / 150 トルで反応混合物から蒸留した。残留物を 110 L の水で希釈し、攪拌混合物を 5 まで冷却した。攪拌混合物を 22 L の水および 33% 塩酸 (10kg) で希釈した。5 で 2 時間攪拌した後、生成物をろ過し、2 x 5 L で洗浄し、40 以下 / 150 トルで乾燥して 16.5kg (収率 93%) を得た。

【0249】

実施例 62

スキーム G、工程 b : 4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピペリジンジカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル(15)

機械攪拌器およびバブラーに接続したガス出口を備えた 3 L の Morton フラスコに 1 L の塩化メチレンおよび 189 g (0.82 モル) の 1, 4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1, 1 - ジメチルエチル) エステル(14) を入れた。溶液を 1 時間激しく攪拌して全ての固体を溶解し、僅かに濁った無色の溶液を得た。250ml の塩化メチレン中における 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (147 g、0.91 モル) のスラリーを 15 分にわたって滴加した。注意: 多量の気体が添加中に発生した。添加終了後、淡黄色の反応混合物を 4 時間攪拌し、その後気体発生がおさまった。N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (88.5 g、0.91 モル) を反応混合物に加え、次にそれを室温でさらに 24 時間攪拌した。次に、得られた黄色の溶液およびクリーム色の固体の混合物を 1 N HCl (2 x 1.5 L)、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1.5 L) およびブライン (1 L) で連続して洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶液をろ過し、濃縮して淡緑色の油状物を得た。油状物を蒸留 (185 、 1 mmHg) して表題化合物 (15) を得、それは室温で固化した (177 g、収率 84%)。

【0250】

実施例 63

スキーム G、工程 b : 4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピペリジンジカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル(15)

1, 1' - カルボニルジイミダゾール (200 g、1.23 モル) を室温で窒素下、塩化メチレン

中における 1, 4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1, 1 - ジメチルエチル) エステル(14) (257 g、1.12 モル) の溶液に滴加した。2 時間攪拌した後、溶液を N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(120 g、1.23 モル) で処理した。得られた混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を水性塩酸(1 N、2 × 2 L)、飽和重炭酸ナトリウム(2 L) およびブライン(2 L) で洗浄した。有機相を乾燥(MgSO₄) し、ろ過した。ろ液を濃縮(30 / 20 トル) して残留物を得、それを蒸留(150 / 0.9 トル) して表題化合物(15) (276 g、91 %) を得た。

IR (neat) 2973, 2934, 1693, 1663, 1421, 1366, 1289, 1234, 1171, 1132, 1032, 998, 939, 870, 770 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.1 (m, 2H, CHN' s), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.19 (s, 3H, NCH₃), 2.8 (m, 3H), 1.7 (m, 4H, CH₂' s), 1.47 (s, 9H, t-Bu)

¹³C NMR (CDCl₃) δ 175.6, 154.6, 79.4, 61.5, 43.3, 38.1, 32.2, 28.3, 27.9

MS (CI, CH₄) m/z (相対強度) 273 (MH⁺, 20 %), 217 (100), 199 (52), 173 (23)

元素分析 (C₁₃H₂₄N₂O₄ (272.3)) :

計算値 C 57.33; H 8.88; N 10.29

実測値 C 57.19; H 9.14; N 10.29

【0251】

実施例 6 4

スキーム G、工程 b : 4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル(15)

乾燥窒素雰囲気下、水で冷却しながら塩化メチレン(300ml) 中における 1, 4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1, 1 - ジメチルエチル) エステル(14) (27.85 g、0.1206 モル) の溶液に 1, 1' - カルボニルジイミダゾール(21.5 g、0.133 モル) を滴加した。得られた混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、水で冷却しながら N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(12.9 g、0.132 モル) を滴加して処理した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌し、塩酸(1 M、2 × 200ml)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(200ml) およびブライン(200ml) で洗浄し、乾燥(MgSO₄) した。真空下で濃縮し、クーゲルロア蒸留により表題化合物(15) を粘稠な無色の油状物として単離した(31.76 g、97 %); 沸点 155 ~ 160 [炉温度]、1.75 mmHg。

【0252】

実施例 6 5

スキーム G、工程 b : 4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル(15)

窒素下、塩化メチレン(11.5 L) 中における 1, 4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1, 1 - ジメチルエチル) エステル(14) (1177.5 g、5.42 モル) の溶液にカルボニルジイミダゾール(922.8 g、5.69 モル) を滴加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(550 g、5.64 モル) を一度に加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、水性 HCl (5 %、2 × 4 L)、飽和 NaHCO₃ (2 × 4 L) およびブライン溶液(2 × 4 L) で洗浄した。有機相を乾燥(MgSO₄) し、ろ過した。ろ液を濃縮(35 / 50 トル) して表題化合物(15) を濃厚な油状物として得、それはその後結晶して白色のロウ状固体になった(1289.5 g、87.4 %); 融点 68 ~ 70 。

IR (KBr) 3436, 2972, 2934, 1693, 1663, 1420, 1233, 1170, 1132 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.1 (m, 2H), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.19 (s, 3H, NCH₃), 2.8 (m, 3H), 1.7 (m, 4H), 1.46 (s, 9H, t-Bu)

¹³C NMR (CDCl₃) δ 175.6, 154.6, 79.4, 61.5, 43.1, 38.1, 32.2, 28.4, 27.9

MS (CI / CH₄) m/z (rel. Intensity) 273 (MH⁺, 8 %), 217 (100), 199 (50), 171 (30)

元素分析 (C₁₃H₂₄N₂O₄)

【0253】

実施例 6 6

スキーム G、工程 b : 4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピペリジンカルボ

ン酸、1,1-ジメチルエチルエステル(15)

機械攪拌器、窒素パブラー、ストッパーのある125mlの添加ポート、および熱電対のあるサーモウエルを備えた250mlの四つ口フラスコに1,1'-カルボニルジイミダゾール(7.2 g、0.044モル)および塩化メチレン(20 g)を入れた。添加ポートに1,4-ピペリジンジカルボン酸、1-(1,1-ジメチルエチル)エステル(14) (10.0 g、0.043モル)および塩化メチレン(75 g)の溶液を入れた。溶液を2分間にわたって反応混合物に加えると急速なCO₂発生が起こった。反応混合物を28℃で2時間攪拌した。

【0254】

機械攪拌器、窒素パブラー、熱電対のあるサーモウエル、および中隔(septum)のある125mlの添加ポートを備えた500mlの四つ口フラスコにN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(4.9 g、0.049モル)および塩化メチレン(38 g)を入れた。イミダゾールアミド中間体/塩化メチレン溶液を20分にわたってN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩および塩化メチレンのスラリーに加えた。得られたスラリーを28℃で2時間攪拌した。反応混合物に重炭酸ナトリウム(4.3 g)および水(75 g)を加えた。周囲温度で30分間攪拌した後、相を放置し、20分間分離した。相を分離し、有機相にトルエン(100 g)を加えた。溶液を共沸蒸留により濃縮し、回転蒸発により乾燥(29Hg、60℃浴)して粗製表題化合物を濃厚な油状物として得た。油状物およびヘプタン(25 g)を機械攪拌器、熱電対のあるサーモウエル、窒素パブラーおよびストッパーを備えた100mlのジャケット付き底部排水樹脂ポットに入れた。スラリーを60℃まで加温し、それを2時間にわたってゆっくりと10℃まで冷却した。溶液を10℃(核形成温度)で1時間保持し、3℃まで冷却し、一晚攪拌した。表題化合物を吸引ろ過により集め、冷ヘプタン(7 g、~0℃)で洗浄した。湿ったケーキを24時間自然乾燥して表題化合物(15)を白色の結晶性物質(10.5 g、89%)として得た；融点69~71℃。

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.08 (m, 2H, CHN's), 3.66 (s, 3H, -OCH₃), 3.13 (s, 3H, -NCH₃), 2.76 (m, 3H), 1.51 (m, 4H, CH₂'s), 1.40 (s, 9H, t-Bu) ;

¹³C NMR (CDCl₃) δ 175.5, 154.7, 121.6, 79.5, 61.6, 43.3, 36.1, 28.5, 28.0 ;

IR (KBr) 2973, 2935, 1694, 1663, 1421, 1367, 1289, 1133, 998, 870, 770 cm⁻¹.

【0255】

機械攪拌器、窒素パブラーおよび中隔を備えた250mlの三つ口フラスコに4-[(メトキシメチルアミノ)カルボニル]-1-ピペリジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル(15) (10.0 g、0.037モル)およびn-ヘプタン(40 g)を入れた。混合物を還流し、溶液をセライト7ろ過助剤を含有する中型焼結ガラスポートで磨きろ過した。次に、溶液を機械攪拌器、窒素パブラーおよびストッパーを備えた別の250mlの三つ口フラスコに入れた。溶液を2時間にわたって周囲温度(23℃)までゆっくりと冷却した(38℃付近で核形成した)。スラリーを0℃まで冷却し、表題化合物を吸引ろ過により集め、冷n-ヘプタン(6 g、0℃)で洗浄した。湿ったケーキを24時間自然乾燥して(15)を白色の結晶性物質(9.4 g、94%)として得た；融点69~71℃。

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.14 (m, 2H, CHN's), 3.72 (s, 3H, -OCH₃), 3.19 (s, 3H, -NCH₃), 2.82 (m, 3H), 1.66 (m, 4H, CH₂'s), 1.46 (s, 9H, t-Bu) ;

¹³C NMR (CDCl₃) δ 175.5, 154.6, 121.5, 79.4, 61.5, 43.2, 36.0, 28.4, 27.9。

【0256】

攪拌棒、窒素パブラー、熱電対のあるサーモウエルおよびストッパーを備えた250mlの三つ口フラスコに4-[(メトキシメチルアミノ)カルボニル]-1-ピペリジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル(15) (10.0 g、0.037モル)およびヘプタン(30 g)を入れた。溶液を65℃まで加温し、セライト7ろ過助剤を含有する中型焼結ガラスポートで磨きろ過した。溶液をゆっくりと冷却すると、核形成が~35℃で始まった。スラリーを周囲温度(23℃)で一晩攪拌し、次に0℃に1時間冷却した。表題化合物を吸引ろ過により集め、真空(29Hg、40℃)下で6時間乾燥して(15)を白色の結晶性物質(9.2 g、92%)として得た；融点69.5~71℃。

【0257】

10

20

30

40

50

実施例 6 7

スキーム G、工程 b：4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル(15)

窒素下で保持した適当な反応器に7.6kgの1, 1' - カルボニルジイミダゾールおよび15 Lの塩化メチレンを入れた。反応温度を20℃に維持しながら62 Lの塩化メチレン中における1, 4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1, 1 - ジメチルエチル)エステル(14)(10.5kg、45.8モル)の溶液を30分にわたって加えた。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した後、0.1kgの1, 1' - カルボニルジイミダゾールを加えた。32 Lの塩化メチレン中における4.55kgのN, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩の溶液を攪拌しながら混合物に加えた。反応混合物を28℃で24時間攪拌し、0.52kgのN, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩および0.7kgの1, 1' - カルボニルジイミダゾールを加えた。攪拌を28℃で48時間続けた。攪拌した反応混合物を50 Lの水中における重炭酸ナトリウム(4.5kg、53.6モル)の溶液で希釈した。有機相を分離し、46 Lの水における塩化ナトリウム(7 kg)の溶液で洗浄した。有機相を分離し、硫酸ナトリウム(4 kg)で乾燥した。乾燥剤をろ去し、2 × 5 Lの塩化メチレンで洗浄した。溶媒を50℃以下/500トルで除去した。残留物を5 Lのヘプタンで希釈し、溶媒を50℃以下/500トルで除去した。全部で40 Lのヘプタンを加え、攪拌溶液を70℃まで加熱して溶液を得た。攪拌溶液を18時間にわたって周囲温度まで冷却し、次に10℃に冷却し、その温度で12時間保持し、0℃まで冷却した。結晶した固体をろ過し、周囲温度で乾燥して11.1kg(収率89%)を得た。

【0 2 5 8】

実施例 6 8

スキーム G、工程 b：4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル(15)

窒素下で保持した適当な反応器に1, 4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1, 1 - ジメチルエチル)エステル(14)(24.9kg、109モル)および1, 1' - カルボニルジイミダゾール(19.6kg、121モル)を入れた。約206kgの塩化メチレンを徐々に加え、溶液を約25℃で少なくとも1時間攪拌した¹⁾。混合物をN, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(12.0kg、123モル)および約112kgの塩化メチレンのスラリーを含有する第2の攪拌反応器に加えた。反応混合物を28℃以上で少なくとも4時間攪拌した²⁾。塩化メチレンを蒸留により除去し、次にトルエンを加えた。トルエンスラリーを約198kgの5.5重量%重炭酸ナトリウム水溶液で抽出し、混合物を少なくとも15分間攪拌した³⁾。有機および水相を分離し、水相を捨てた。トルエンを真空蒸留により除去して油状物を得た。次に、約63kgのヘプタンを加えた。混合物を60℃以上に加熱し、ろ過した。ろ液を約10kgのヘプタンでフラッシュした。ろ液を-15℃まで冷却した。固体をろ過により単離し、約25kgの冷ヘプタンで洗浄して典型的に26.6kg~28.1kg(乾量基準)の4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル(15)(収率90~95%)を得た。この物質をスキーム C、工程 cで湿ったケーキとして使用することができる⁴⁾。

1) 試料を採取し、GCにより分析して変換状態を測定することができる。3面積%以下の1, 4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1, 1 - ジメチルエチル)エステル(14)が検出される場合、反応は完了している。必要に応じて、反応時間を延長したり、または追加の1, 1' - カルボニルジイミダゾールを加えて反応を完了させることができる。

2) スラリーの試料を採取し、4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステルについてGCにより分析して変換率を測定することができる。必要に応じて、反応時間を延長したり、またはN, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩をさらに加えて反応を完了させることができる。5面積%以下のイミダゾールエステルが検出される場合、反応は完了している。

3) 11kgの重炭酸ナトリウムを187kgの水に溶解することにより5.5重量%の重炭酸ナトリウム水溶液を製造した。

4) 母液を真空蒸留により濃縮して2回目の採取を行なうことができる。上記の最初の採取について記載した通りに再結晶を行なった。

【0259】

実施例69

スキームG、工程b：4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル(15)

機械攪拌器、上部に窒素バブラーのある60mlの添加ポート、および熱電対のあるサーモウェルを備えた100mlの三口フラスコに1,4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1,1 - ジメチルエチル)エステル(14)(3.0 g、0.013モル)、N,N - ジメチルホルムアミド(～106 ml、0.13ミリモル)およびトルエン(45 g)を入れた。添加ポートに塩化オキサリル(1.26 ml、0.014モル)およびトルエン(5 g)の溶液を入れた。塩化オキサリル/トルエン溶液を緩やかな気体発生を維持するような速度で加えた(～10分)。添加中に内部の反応温度は38 10に達した。反応混合物を周囲温度で40分間攪拌した。機械攪拌器、温度計、上部に窒素バブラーのある125mlの添加ポートおよびストッパーを備えた250mlの四口フラスコにN,O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.45 g、0.015モル)、水(25 g)および50重量%水酸化ナトリウム水溶液(2.32 g、0.029モル)を入れると透明な溶液が生成した。添加ポートに酸塩化物/トルエン溶液を入れ、溶液を周囲温度で5分間にわたって加えた。反応を一晩続け、攪拌を停止し、相を分離した。有機相を回転蒸発(28Hg、58 浴)により濃縮して粗製表題化合物を濃厚で透明な液体として得た。さらに真空(0.05mmHg、25)下で乾燥して粗製表題化合物(2.4 g、67%)を得た。粗製物質をヘプタン(20 g)から再結晶して表題化合物を白色の結晶性物質(2.3 g、65%)として得た；融点69～71 。

【0260】

実施例70

スキームG、工程c：4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル(7)

ヘキサン中におけるn - B u L iの溶液(2.5 M、452 ml)を窒素下、- 78 度で無水テトラヒドロフラン(1.2 L)中におけるベラトロール(149 g、1.08モル)の溶液に10分にわたって加えた。得られた溶液を0 度で1時間、室温で4時間攪拌した。テトラヒドロフラン(800 ml)中における4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル(15)(275 g、1.01モル)の溶液を- 65 度で20分にわたって反応スラリーに加えた。混合物を室温まで加温し、18時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム(11)で急冷した。1時間攪拌した後、相を分離し、水相をエチルエーテル(11)で抽出した 30。合一した有機溶液をブライン(2 L)で洗浄し、乾燥(M g S O₄)した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮(30 / 20トル)して残留物(413 g)を得た。溶液を実施例108のスキームL、工程aに直接使用することができる。

【0261】

実施例71

スキームG、工程c：4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル(7)

機械攪拌器、中隔、熱電対のあるサーモウェルおよび窒素バブラーを備えた250mlの四口フラスコにベラトロール(17.8 g、0.129モル)および125 gのテトラヒドロフランを入れた。溶液を- 20 度まで冷却し、n - ブチルリチウムの23.3重量%ヘキサン溶液(33.8 g、0.125モル)をシリンジで加えた。添加中の内部反応温度を- 10 以下に維持するような速度でn - ブチルリチウム/ヘキサン溶液を加えた。次に、溶液を0 度まで加温し、その温度で1時間保持すると白色の沈殿が生成した。溶液を25 度まで加温し、2時間攪拌し、- 20 度まで冷却した。 40

機械攪拌器を備えた5 接合ヘッド、熱電対、上部に窒素バブラーのある還流冷却器、中隔およびストッパーを取り付けた500mlのジャケット付き底部排水樹脂ポットに28.9 g (0.092モル)の4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル(15)(28.9 g、0.092モル、純度87%)および80 gのテトラヒドロフランを入れた。溶液を- 17 度まで冷却し、内部の反応温度を- 10 以下に維持しながら、冷リチウム化ベラトロール/テトラヒドロフランのスラリーをカニューレで加えた 50

(15分間)。次に、反応混合物を10℃まで加温し、3時間攪拌した。溶液を実施例109のスキームL、工程aに直接使用することができる。

【0262】

実施例72

スキームG、工程c：4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペリジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル(7)

-78℃でテトラヒドロフラン(130ml)中におけるベラトロール(16.6g、0.120モル)の溶液にn-ブチルリチウム(50.5ml、2.5Mヘキサン溶液、0.126ミリモル)を加えた。得られた混合物を1時間にわたって周囲温度まで加温し、この温度で4時間攪拌し、-78℃まで再冷却し、得られたスラリーをテトラヒドロフラン(180ml)中における4-[(メトキシメチルアミノ)カルボニル]-1-ピペリジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル(15)(30.71g、0.1128モル)の溶液で処理した。反応混合物をゆっくりと周囲温度まで一晩加温し、次に0℃まで再冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(110ml)を加えることにより急冷した。水相をエーテル(110ml)で抽出し、合一した有機抽出物をブライン(220ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、真空下で濃縮して表題化合物(7)を得た。

10

【0263】

実施例73

スキームG、工程c：4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペリジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル(7)

機械攪拌器、熱電対のあるサーモウエル、窒素バブラーおよび中隔を備えた500mlの四つ口フラスコに17.8g(0.129モル)のベラトロールおよび125gのテトラヒドロフランを入れた。溶液を-20℃まで冷却し、内部の反応温度を-10℃以下に維持するような速度で48.9ml(0.122モル)の2.5N n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液をシリンジで加えた。次に、溶液を0℃まで加温し、その温度で1時間保持すると白色の沈殿が生成した。溶液を25℃まで加温し、2時間攪拌し、-20℃まで冷却した。

20

【0264】

機械攪拌器を備えた4接合ヘッド、熱電対のあるサーモウエル、中隔および窒素バブラーを取り付けた500mlのジャケット付き底部排水樹脂ポットに25.0g(0.092モル)の4-[(メトキシメチルアミノ)カルボニル]-1-ピペリジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル(15)および80gのテトラヒドロフランを入れた。溶液を-17℃まで冷却し、窒素雰囲気下で保持した。内部の反応温度を-10℃以下に維持しながら、リチウム化ベラトロール/テトラヒドロフランのスラリーを窒素圧下、カニューレで30分にわたって加えた。次に、得られた透明なオレンジ色の溶液を0℃(2時間)、最終的に25℃(16時間)に加温した。周囲温度で反応混合物を32.5g(0.61モル)の塩化アンモニウムおよび110gの水で急冷した。20分間攪拌した後、相を20分間放置して分離した。有機相を7.5gの硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過し、回転蒸発(27Hg、35℃浴)により濃縮してテトラヒドロフラン中における表題生成物(7)の粗製溶液(62.4g、46.2重量%、収率90%)を得た。

30

【0265】

実施例74

スキームG、工程c：4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペリジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル(7)

窒素雰囲気下で機械攪拌器、サーモウエルおよび均圧添加ロートを備えた1Lのフラスコに500mlのテトラヒドロフランおよび49ml(0.38モル)のベラトロールを入れた。溶液を-15℃まで冷却し、160ml(2.5M、0.42モル)のn-ブチルリチウムを添加ポートに入れた。反応温度を-10℃以下に維持しながらn-ブチルリチウム溶液を25分にわたって反応混合物に加えた。添加終了後、淡緑色の溶液を0℃で1時間、次に室温で2時間保持し、非常に濃厚なスラリーを得た。リチウム化ベラトロールスラリーを0℃まで冷却しながら、窒素雰囲気下で300mlのテトラヒドロフラン中における82.3g(0.32モル)の4-[(メトキシメチルアミノ)カルボニル]-1-ピペリジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル(15)を含有する3LのMortonフラスコを-15℃まで冷却した。温度を-10℃以下に維

40

50

持しながら、リチウム化ベラトロールスラリーを15分にわたって4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル溶液に加えた。得られた淡緑色のスラリーを - 15 でさらに15分間攪拌し、次に室温まで加温すると反応混合物は透明になった。反応混合物を室温で20時間攪拌し、500mlの飽和塩化アンモニウム溶液で急冷した。水相をトルエン(2 × 250ml)で抽出し、それをテトラヒドロフラン溶液と合一した。有機溶液をブライン(2 × 25ml)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶液をろ過し、回転蒸発器で濃縮して140 g のオレンジ色の油状物を得た。粗製油状物を溶離剤としてトルエン中の20%酢酸エチルを使用して素早く350 g のシリカゲルに付した。次に、溶媒を蒸発させて88.9 g のオレンジ色の油状物を得た。次に、オレンジ色の油状物を3時間クーゲルロア蒸留(80、1mmHg)し、殆どのベラトロールを除去してポットにオレンジ色のシロップ状物(55.9 g、50%)として残留する表題化合物(7)を得た。

10

【0266】

実施例75

スキームG、工程c：4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル(7)

窒素下で保持した適当な反応器にベラトロール(5.53kg、39.8モル)および55 L のテトラヒドロフランを入れた。攪拌溶液を冷却し、- 10 以下に保持しながら30分にわたってn - ブチルリチウム(11.95kg、37.3モル、ヘキサン中20%)を加えた。混合物を0 に1時間、次に20 に2時間加温した。窒素下で保持した別の反応器中で4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル(15)(10.9kg、40.0モル)およびテトラヒドロフラン(45 L)を - 10 以下に冷却した。混合物を攪拌し、- 10 以下に保持しながら1.5時間にわたってベラトロール溶液を加えた。攪拌混合物を17時間にわたってゆっくりと室温まで加温した。攪拌混合物を塩化アンモニウム(40 L の水中14.5kg)の溶液、次に10 L の水および15 L のトルエンで希釈した。有機相を分離し、水相を2 × 20 L のトルエンで抽出した。有機抽出物を合一し、10 L の水中における塩化ナトリウムの溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム(5 kg)で乾燥した。乾燥剤をろ去し、2 × 5 L のトルエンで洗浄した。ろ液を45 / 300トルで蒸発させ、残留溶媒を50 / 20トルで蒸発させて表題化合物(7)(15.05kg、理論量13.96kg(4.38%トルエン))を得た。

20

【0267】

実施例76

スキームG、工程c：4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル(7)

窒素下で保持した適当な反応器にベラトロール(12.5kg、90.0モル)および約87kgのテトラヒドロフランを入れた。溶液を冷却し、- 10 以下に保持しながらn - ブチルリチウム(22.9kg、83.3モル、23.3%ヘキサン溶液)を加えた。混合物を約0 に1時間、次に約25 に少なくとも2時間加温した。窒素下で保持した別の反応器にヘプタンを含む湿ったケーキとしての4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル(15)(15.6kg、57.3モル、乾量基準)および約66kgのテトラヒドロフランを入れた。混合物を - 10 以下に冷却し¹⁾、温度を - 10 以下に維持するような速度でリチウム化ベラトロール溶液を加えた。混合物を約25 まで少なくとも6時間加温した²⁾。終了後、反応溶液としての表題化合物を実施例108のスキームH、工程aで使うことができる。

40

1) 溶液の試料を採取し、GCにより分析して存在する4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル(15)の量を測定した。

2) 溶液の試料を採取し、GCにより分析して4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル(7)の完全な生成を確認した。3面積%以下の4 - [(メトキシメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル(15)が検出される場合、反応は完了している。

50

【0268】

実施例 77

スキーム G、工程 d：4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル(7)

0 で 4.0ml (10ミリモル) の n - ブチルリチウムを 25ml のテトラヒドロフラン中における 1.2ml (9.4ミリモル) のベラトロールの溶液に加えることによりリチウム化ベラトロールを製造した。溶液を 0 で 1 時間、室温で 3 時間攪拌し、次にそれを再び 0 に冷却した。1,4 - ピペリジンジカルボン酸、1 - (1,1 - ジメチルエチル) エステル(14) の溶液を 100ml のフラスコ中で 40ml のテトラヒドロフランに溶解し、-78 まで冷却し、4.0ml (10ミリモル) の n - ブチルリチウムを加えた。45分後、リチウム化ベラトロール溶液をカニ
 ユーレで加えた。白色のスラリーを室温まで加温した。16時間後、反応混合物を 25ml の塩
 化アンモニウム溶液で急冷した。有機相をブライン(2 × 25ml) で洗浄し、硫酸マグネシウ
 ム上で乾燥した。ろ過し、溶媒を蒸発させて 1.41 g の赤色の油状物を得た。カラムクロマ
 トグラフィー(シリカゲル、トルエン中 20% 酢酸エチル) により精製して表題化合物(7) を
 オレンジ色の油状物(0.40 g、収率 13%) として得た。

10

【0269】

実施例 78

スキーム G、工程 e：4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル(7)

機械攪拌器、熱電対のあるサーモウェル、窒素バブラーおよびストッパーを備えた 1 L
 の四つ口フラスコに 33.0 g (0.12モル) の 4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン
 塩酸塩(16)、21.5 g (0.27モル) の 50重量% 水酸化ナトリウム水溶液、330 g の 2 B エタノ
 ールおよび 99.0 g の水を入れた。溶液に 29.7 g (0.14モル) のジ - t - ブチルジカーボネー
 トを一度に加えると発熱(16) した。ジ - t - ブチルジカーボネートを加えるまで溶液は
 透明であった。数分で白色の沈殿物が生成した。反応混合物を窒素雰囲気下、周囲温度で
 4 時間攪拌した。沈殿した塩をセライト^(R) ろ過助剤を含有する粗焼結ガラスロートで吸
 引ろ過することにより除去し、溶液を濃縮して白色の残留物を含有する液体を得た。粗製
 物質を 250 g の水および 250 g のトルエンに取り、相を分離した。水相を追加の 150 g のト
 ルエンで抽出した。合一した有機抽出物を乾燥(M g S O₄) し、ろ過し、濃縮して表題化
 合物(7) (28.3 g、収率 90%) を得た。

20

30

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.09-6.92 (m, 3H, アロマチック), 4.04 (d, 1H, J=12.7 Hz), 3.86 (s, 3H, -OCH₃), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.80 (t, 2H, J=11.9 Hz), 1.82 (dd, 2H, J=12.9, 2.1 Hz), 1.59 (qd, 2H, J=11.7, 4.2 Hz), 1.42 (s, 9H, -Si(CH₃)₃);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 205.7, 154.6, 152.7, 147.0, 134.0, 124.2, 120.2, 115.0, 79.3, 61.6, 55.9, 48.0, 43.3, 28.3, 27.8。

【0270】

実施例 79

スキーム H、工程 a：4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル) ピリジン(12)

還流冷却器、添加ロート、熱電対、機械攪拌器および窒素バブラーを備えた 500ml の四
 つ口丸底フラスコに 23.55 g (171ミリモル) のベラトロールおよび 140ml のテトラヒドロフ
 ランを入れた。得られた溶液を -77 まで冷却した。添加ロートに n - ブチルリチウム(1
 60ミリモル) の 2.5 M ヘキサン溶液(64ml) を入れた。ブチルリチウムを 11 分にわたって反応
 容器に加えた。添加終了時の反応混合物の温度は -70 であった。反応混合物を 35 分にわ
 たって室温まで加温した。7.5 で固体がフラスコ中で沈殿した。反応混合物を室温で 1
 時間攪拌し、氷浴中で 2 まで冷却した。

40

添加ロートに 40ml のテトラヒドロフラン中における 7.76 g (74.6ミリモル) の 4 - シアノ
 ピリジン(17) の溶液を入れた。反応混合物の温度を 6 以下に維持しながら、4 - シアノ
 ピリジンの溶液を 16 分にわたって反応容器に加えた。最初の数滴の 4 - シアノピリジン溶
 液を加えると反応混合物の色が黄色から紫がかった黒色に変化した。反応混合物を室温ま

50

で加温し、3時間攪拌した。

【0271】

反応混合物を0℃まで冷却し、添加ポートに130mlの2.5M塩酸溶液を入れた。反応混合物の温度を30℃以下に維持しながら、塩酸を12分にわたって反応容器に加えた。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。溶液を回転蒸発により濃縮してテトラヒドロフランを除去した。残留する水溶液のpHは1.1であった。50mlの45%水酸化カリウム水溶液を加えることにより水溶液のpHをpH 11.5に調整した。反応混合物の色が紫色から緑がかった黒色に変化した。塩基性水相を300mlのトルエンで抽出した。黒色の不溶油状物が分液ポートの水相および有機相の界面で生成した。有機相および水相を分離した。大部分の不溶油状物は分液ポートの壁に付着したままであった。有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、中型焼結ガラスポートでろ過し、回転蒸発器および真空炉を使用して室温で一晩蒸発乾固した。得られた黒色の油状物の重さは24.75 gであった。生成物を100mlのメタノールに溶解した；溶液の重さは98.35 gであり、9.4%の表題生成物(12)を含んだ(収率51%)。

10

【0272】

実施例 8 0

スキーム H、工程 b：N - メチル - N - メトキシイソニコチンアミド(19)

4 - ピリジンカルボン酸(18)(17.0 g、0.138モル)を塩化メチレン(200ml)中でスラリーにし、1,1'-カルボニルジイミダゾール(25 g、0.154モル)で処理した。導入して1分後、CO₂の発生が始まり、溶液は均質になった。周囲温度で2時間攪拌した後、溶液をN,O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(20 g、0.20モル)で処理し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を1N NaOHで急冷し、相を分離した。常法により後処理後、有機相を濃縮して油状物を得た。クーゲルロア蒸留により表題化合物(19)を透明な液体(14.34 g、収率62%)として得た；沸点120 ~ 135℃ / 0.5mmHg。

20

【0273】

実施例 8 1

スキーム H、工程 b：N - メチル - N - メトキシイソニコチンアミド(19)

磁気攪拌棒、還流冷却器および窒素パプラーを備えた2 Lの丸底フラスコに84.30 g (0.69モル)の4 - ピリジンカルボン酸(18)、1000mlの塩化メチレンおよび125.84 g (0.78モル)の1,1'-カルボニルジイミダゾールを連続して入れた。導入して約1分後、二酸化炭素の発生が始まった。1,1'-カルボニルジイミダゾールを添加して約15分後、反応容器中の固体は溶解した。反応混合物を窒素下、室温で2.5時間攪拌した。

30

100.45 g (1.03モル)のN,O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を一度に反応容器に加えた。反応混合物の温度は塩化メチレンの沸点まで上昇した。N,O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を加えるとすぐに白色の固体が沈殿した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。

【0274】

反応混合物を500mlの1M水酸化ナトリウムで急冷した。反応容器中に存在する固体は溶解した。得られた2相系を室温で5分間攪拌した。反応混合物を分液ポートに移し、相を分離した。塩化メチレン層を追加の500mlの1M水酸化ナトリウムで洗浄した。塩化メチレン層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、中型焼結ガラスポートでろ過し、回転蒸発器および真空炉を使用して室温で一晩蒸発乾固した。淡黄色の残留物の重さは103.83 gであり、クーゲルロア蒸留により精製した。表題生成物(19)を100 ~ 110℃ / 2.5mmHgで蒸留した。蒸留した生成物の重さは96.78 gであり、それは収率85%に相当する。

40

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.71 (d, 2H, J=6.0 Hz, アロマチック), 7.52 (d, 2H, J=6.0 Hz, アロマチック), 3.55 (s, 3H, -OCH₃), 3.37 (s, 3H, NCH₃) ;

¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.5, 149.8, 141.5, 121.9, 61.3, 33.0。

【0275】

実施例 8 2

スキーム H、工程 c：4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル)ピリジン(12)

テトラヒドロフラン(50ml)中におけるベラトロール(8.04 g、58.2ミリモル)の溶液を -

50

70 において B u L i (26ml、ヘキサン中2.5M、65ミリモル)で処理した。添加終了後、反応混合物を室温まで加温し、2時間攪拌した。混合物を - 70 まで再冷却し、テトラヒドロフラン(30ml)中における N - メチル - N - メトキシニコチンアミド(19)(9.15 g、55.1ミリモル)の溶液で処理した。得られたスラリーを1時間にわたってゆっくりと室温まで加温した。反応混合物は 0 に達すると均質になった。室温で3時間後、反応混合物を10% A c O H (水性、100ml)で急冷した。45分間攪拌した後、テトラヒドロフランを減圧下で除去し、残留物をトルエン(150ml)で希釈した。N H C O ₃で中和した後、相を分離し、有機相を常法により後処理して油状物を得た。クーゲルロア蒸留により表題化合物(12)を暗色の油状物(12.77 g、収率95%)として得た；沸点130 ~ 150 / 0.05mmHg。

【 0 2 7 6 】

10

実施例 8 3

スキーム H、工程 c : 4 - (2 , 3 - ジメトキシベンゾイル)ピリジン(12)

還流冷却器、添加ロート、熱電対、機械攪拌器および窒素バブラーを備えた 1 L の四つ口丸底フラスコに55.45 g (0.40モル)のベラトロールおよび350mlのテトラヒドロフランを入れた。得られた溶液を - 78 まで冷却した。添加ロートに n - ブチルリチウム(0.44モル)の2.5Mヘキサン溶液(175ml)を入れた。ブチルリチウムを20分にわたって反応容器に加えた。添加中に反応混合物の温度は - 69 まで上昇した。反応混合物を45分間室温に加温した。5 で白色の固体が沈殿し始めた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を - 79 まで冷却した。添加ロートに200mlのテトラヒドロフランに溶解した61.74 g (0.37モル)の N - メチル - N - メトキシニコチンアミド(19)の溶液を入れた。添加ロート中の溶液を18分にわたって反応容器に加えた。添加中に反応混合物の温度は - 68 まで上昇した。反応混合物を室温までゆっくりと加温し、一晚攪拌した。

20

【 0 2 7 7 】

一晚攪拌した後、反応容器中のほぼ全ての固体は溶解した。反応混合物を500mlの2.5M塩酸で急冷した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を回転蒸発器で濃縮した。得られた溶液を500mlの2.5M塩酸で希釈し、分液ロートに移した。水溶液を 3 × 200mlのトルエンで抽出した。トルエン抽出物を捨てた。水相のpHは0.08であった。82mlの50%水酸化ナトリウムを加えることにより水相のpHを11.0に調整した。塩基性水層を 2 × 500mlのトルエンで抽出した。トルエン抽出物を合一し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶液を中型焼結ガラスロートでろ過し、回転蒸発器および真空炉を使用して室温で一晩蒸発乾固した。淡褐色の固体残留物の重さは71.71 gであった。

30

粗生成物を1000mlの混合ヘプタン中でスラリーにし、約65 まで加熱した。固体は完全には溶解しなかった。溶液を冷却し、100mlの酢酸エチルを加えた。得られたスラリーを55 まで加熱して固体を溶解した。溶液を冷却し、 - 5 で6時間保持した。反応混合物を中型焼結ガラスロートで真空ろ過することにより白色の固体を単離し、100mlの混合ヘプタンで洗浄し、真空炉において室温で一晩乾燥して表題化合物(12)を得た。乾燥した固体の重さは61.62g(収率68%)であった。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.77 (d, 2H, J=5.8 Hz, アロマチック), 7.58 (d, 2H, J=5.8 Hz, アロマチック), 7.59-6.98 (m, 3H, アロマチック), 3.91 (s, 3H, -OCH₃), 3.66 (s, 3H, OCH₃) ;

40

¹³C NMR (CDCl₃) δ 195.4, 152.9, 150.5, 147.6, 144.3, 132.6, 124.2, 122.3, 120.9, 115.7, 61.5, 56.1。

【 0 2 7 8 】

実施例 8 4

スキーム H、工程 d : 4 - (2 , 3 - ジメトキシベンゾイル)ピリジン(12)

還流冷却器、添加ロート、機械攪拌器および窒素バブラーを備えた250mlの三つ口丸底フラスコに9.0 g (65ミリモル)のベラトロール、6.0 g (49ミリモル)の 4 - ピリジンカルボン酸(18)および75 g のテトラヒドロフランを入れた。反応混合物を - 12 に冷却した。添加ロートに n - ブチルリチウム(115ミリモル)の2.5Mヘキサン溶液(46ml)を入れた。ブチルリチウムを15分にわたって反応容器に加えた。添加中に反応混合物の温度は 0 まで上

50

昇した。反応混合物を29℃まで加温し、窒素下で9時間攪拌した。反応混合物を29℃でさらに3時間攪拌した。HPLC分析により測定して39.8%の表題生成物(12)を得た。

【0279】

実施例 85

スキーム I、工程 a: α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)

機械攪拌器を備えた4 接合ヘッド、熱電対のあるサーモウエル、上部に窒素バブラーのある凝縮器および60mlの均圧添加ポートを取り付けた100mlのジャケット付き樹脂ポットにナトリウムビス(2 - メトキシエトキシ)アルミニウム水素化物(10mlの70重量%トルエン溶液)およびトルエン(15 g)を入れた。添加ポートに4 - [1 - オキソ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(4)(10 g)およびトルエン(35 g)を入れた。4 - [1 - オキソ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン / トルエン溶液を25℃で10分にわたって水素化物 / トルエン溶液にゆっくりと加えた(発熱(38℃)した)。反応混合物を周囲温度で1.5時間(28℃)攪拌した。5%水酸化ナトリウム水溶液(6.96 g)を加えて反応混合物を急冷すると、白色の粒状固体が沈殿した。さらに3.0 gの5%水酸化ナトリウム水溶液を加え、スラリーを10分間攪拌し、放置し、相を30分間分離した。相を分離し、水相をトルエン(50 g)で抽出し、合一したトルエン相を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。相を分離し、有機相を回転蒸発(28Hg、58℃浴)により濃縮して表題化合物(5)を赤味がかったオレンジ色の溶液(30.65 g)として得た。

10

20

【0280】

実施例 86a

スキーム I、工程 a: α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)

機械攪拌器、熱電対のあるサーモウエル、ストッパーのある1 Lの均圧添加ポート、および上部に窒素バブラーのある還流冷却器を備えた5 Lの四つ口Mortonフラスコに4 - [1 - オキソ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(4)(635 gの29.9重量%トルエン溶液、189.8 g、0.49モル)を入れた。溶液を-12℃まで冷却し、添加ポートにボラン / テトラヒドロフラン溶液(9.88 gの9.0M溶液)を2回に分けて入れた。ボラン / テトラヒドロフラン溶液を20分にわたって4 - [1 - オキソ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン / トルエン溶液に加えると内部の反応温度は8℃になった。反応混合物を1時間にわたって55℃まで加温し、その温度で1.5時間保持し、反応混合物を25℃まで冷却し、メタノール(124 g)を5分にわたって加えた(最初に急速な気体発生が観察された)。20分間攪拌した後、ジエチレントリアミン(133 g)を一度に加えると溶液が濁った。次に、溶液を65℃まで加温し、その温度で2時間保持した。次に、反応混合物を40℃以下の温度まで冷却し、水(1216 g)およびテトラヒドロフラン(900 g)を加えた。混合物を20分間攪拌した後、相を放置し、相を分離した(20分)。相を分離し、有機相を表題化合物(2.46kg)を含有する湿性溶液として保存した。

30

【0281】

溶液を濃縮し、攪拌棒を備えた250mlの一口フラスコに14.96 gの粗製 α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)をイソプロパノール(35 g)と一緒に入れた。混合物を70℃まで加温し、中型焼結ガラスポートで磨きろ過した。溶液を周囲温度までゆっくりと冷却し、約40℃で50mgの(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)の種結晶を加えた。次に、溶液を一晩攪拌し、結晶させた。溶液を0℃まで冷却し、結晶性物質を粗焼結ガラスポートで集めた。湿ったケーキを冷イソプロパノール(20 g、-5℃)で洗浄し、真空(26Hg)下50℃で18時間乾燥して表題化合物(5)を白色の結晶性物質(8.57 g、57%)として得た；融点113~114℃。

40

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.15-6.63 (m, 7H, アロマチック), 4.66-4.61 (m, 1H), 3.66 (s,

50

3H, -OCH₃), 3.65 (s, 3H, -OCH₃), 3.11 (d, 1H, J=10.3 Hz), 2.96 (d, 1H, J=11.0 Hz), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 3H), 2.11-1.91 (m, 3H), 1.67-1.65 (m, 1H), 1.53-1.20 (m, 3H);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 163.0, 159.8, 152.5, 146.6, 136.4, 136.1, 130.0, 129.9, 123.7, 119.7, 115.2, 114.9, 111.6, 96.2, 74.5, 60.8, 60.7, 55.8, 53.7, 42.8, 32.8, 28.7。

【0282】

実施例 86b

スキーム I、工程 a: α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)

機械攪拌器、熱電対のあるサーモウェル、ストッパーのある250mlの均圧添加ロート、および上部に窒素パプラーのある還流冷却器を備えた500mlの四つ口フラスコに、67.1g (10.0g、0.054モル)の4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)の29.8重量%トルエン溶液を入れた。溶液を-11℃まで冷却し、添加ロートに104gの1.0M ボラン/テトラヒドロフラン溶液を入れた。ボラン/THF溶液を5分にわたって4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)/トルエン溶液に加えると内部の反応温度は2℃になった。反応混合物を1時間にわたって55℃まで加温し、その温度で1.5時間保持し、反応混合物を40℃まで冷却し、13gのメタノールを5分にわたって加えた(最初に急速な気体発生が観察された)。20分間攪拌した後、14gのジエチレントリアミンを一度に加えると溶液が濁った。次に、溶液を65℃まで加温し、その温度で2時間保持した。次に、反応混合物を35℃以下の温度まで冷却し、130gの水および130gのテトラヒドロフランを加えた。混合物を20分間攪拌した後、相を放置し、相を分離した(20分)。相を分離し、有機相を湿性溶液(250.1g)として保存した。250.1gの溶液はHPLC分析により測定して17.9g(収率93%)の粗製α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)を含んでいた。

【0283】

攪拌棒を備えた250mlの一口フラスコに14.96gの粗製α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)および35gのイソプロパノールを入れた。混合物を70℃まで加温し、中型焼結ガラスロートで磨きろ過した。溶液を周囲温度までゆっくりと冷却し、約40℃で50mgの(R)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の種結晶を加えた。次に、溶液を一晩攪拌し、結晶させた。溶液を0℃まで冷却し、結晶性物質を粗焼結ガラスロートで集めた。湿ったケーキを20gの冷イソプロパノール(-5℃)で洗浄し、真空(26Hg)下50℃で18時間乾燥して12.9g(86%)のα-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)を白色の結晶性物質として得た; 融点113~114℃。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.15-6.63 (m, 7H, アロマチック), 4.66-4.61 (m, 1H), 3.66 (s, 3H, -OCH₃), 3.65 (s, 3H, -OCH₃), 3.11 (d, 1H, J=10.3 Hz), 2.96 (d, 1H, J=11.0 Hz), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 3H), 2.11-1.91 (m, 3H), 1.67-1.65 (m, 1H), 1.53-1.20 (m, 3H);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 163.0, 159.8, 152.5, 146.6, 136.4, 136.1, 130.0, 129.9, 123.7, 119.7, 115.2, 114.9, 111.6, 96.2, 74.5, 60.8, 60.7, 55.8, 53.7, 42.8, 32.8, 28.7。

【0284】

実施例 87

スキーム I、工程 a: α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)

温度を25℃以下に維持しながら、実施例 94のスキーム J、工程 aからの4-[1-オ

キソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキシ - エチル)ピペリジン(4)のトルエン溶液にテトラヒドロフラン中の1 M ボラン溶液(165kg、184モル)を加えた。ボラン溶液のラインを約16kgのテトラヒドロフランでフラッシュした。溶液を少なくとも3時間約60℃に加熱した。溶液を冷却し、温度を25℃以下に維持しながらメタノール(21kg)を加えた。次に、溶液を少なくとも30分間約40℃に加熱した。約25℃で溶液にジエチレントリアミン(22.2kg)を加え、溶液を少なくとも3時間65℃以上に加熱した。溶液を約25℃まで冷却し、約186kgのテトラヒドロフランおよび約204kgの水を加えた。相を分離した¹⁾。有機相を真空蒸留により濃縮した²⁾。殆どのテトラヒドロフランを除去すると、2つの相が生成した。温度を約60℃に維持しながらトルエン(566kg)を加え、相を分離した。有機相中の α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)の濃度を真空蒸留により25~30重量%に調整した³⁾。溶液を-10℃以下に冷却し、 α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)をろ過により集めた。湿ったケーキを約14kgの冷イソプロパノールで洗浄して典型的に25.0kgの α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)を得た。

10

1) 溶液中の α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノールの重量%はHPLC分析により測定することができる。

2) 3回の作業(水を加えるまで)により得られた有機相を適当な反応器中で合一し、1つのバッチとして処理した。

20

3) α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノールの重量%はHPLC分析により測定した。濃度を調整する必要がある場合、追加のトルエンを加えることができる。

【0285】

実施例 88 a

スキーム I、工程 b: α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)

0 でエタノール(400ml)中における4 - [1 - オキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニルエチル)ピペリジン(6)(21.86 g、58.8ミリモル)の溶液をホウ水素化ナトリウム(4.45 g、117.6ミリモル)で処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩攪拌し、0℃まで再冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(300ml)を加えることにより急冷した。得られた混合物を真空下で濃縮して大部分のエタノールを除去し、塩化メチレン(4 × 300ml)で抽出した。合一した有機抽出物を乾燥(MgSO₄)し、真空下で濃縮した。次に、残留物をシリカパッドを通して溶離(グラジエント: 酢酸エチル~9:1の酢酸エチル:メタノール)して白色の半固体泡状物を得た。残留物を塩化メチレン(200ml)中の過剰の無水酢酸(20ml)、ピリジン(20ml)および触媒量のDMA P (~100mg)で処理した。周囲温度で2日間攪拌し、一晩加熱還流した後、出発物質は完全に消費された。反応混合物を水(50ml)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2 × 50ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、クロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=19:1)処理することにより相当する酢酸塩を単離した。反応混合物を真空下で濃縮し、塩化メチレン(~500ml)で希釈し、水(2 × 50ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、真空下で濃縮することにより酢酸塩を回収した。次に、テトラヒドロフラン(500ml)中におけるこの物質の溶液を0℃において過剰の水素化アルミニウムリチウム(4.5 g)で処理した。次に、得られた混合物を一晩周囲温度まで加温した。反応混合物を0℃で水(5 ml)、希水酸化ナトリウム水溶液(10%、10ml)および追加の水(10ml)を加えることにより急冷した。この混合物を周囲温度まで加温し、1時間攪拌し、乾燥(MgSO₄)し、テトラヒドロフラン(500ml)を用いてシリカプラグを通してろ過し、真空下で濃縮した。シクロヘキサンからの再結晶により精製を行なって表題化合物(5)を白色の固体(16.6 g、76%)として得た; 融点128~129℃。

30

40

【0286】

50

実施例 8 8 b

スキーム I、工程 b: α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)

磁気攪拌棒および上部に窒素パプラーのある還流冷却器を備えた25mlの一口フラスコに1.0 g (0.003モル)の4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニルエチル)ピペリジン(6)、0.2 g (0.005モル)のホウ水素化ナトリウムおよび6.0 gのエタノール(2 B)を入れた。反応混合物を加温して還流し、窒素雰囲気下で一晩攪拌した。反応混合物を25℃まで冷却し、回転蒸発により濃縮して白色のスラッジを得た。スラッジに30 gのトルエンおよび20 gの20重量%炭酸カリウム水溶液を加えた。混合物を15分間攪拌し、相を分離した。有機相を共沸乾燥し、常圧蒸留により濃縮して17重量%の溶液を得た。溶液をゆっくりと冷却し、 α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)を結晶させた。生成物を吸引ろ過により集め、トルエンで洗浄し、真空(30Hg)下60℃で8時間乾燥して0.81 g (収率81%)の α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)を白色の結晶性物質として得た; 融点113 ~ 114℃。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.15-6.63 (m, 7H, アロマチック), 4.66-4.61 (m, 1H), 3.66 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.65 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.11 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 2.96 (d, 1H, $J=11.0$ Hz), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 3H), 2.11-1.91 (m, 3H), 1.67-1.65 (m, 1H), 1.53-1.20 (m, 3H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 163.0, 159.8, 152.5, 146.6, 136.4, 136.1, 130.0, 129.9, 123.7, 119.7, 115.2, 114.9, 111.6, 96.2, 74.5, 60.8, 60.7, 55.8, 53.7, 42.8, 32.8, 28.7。

【0287】

実施例 8 9

スキーム I、工程 c: α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)

機械攪拌器、窒素パプラー、還流冷却器、添加ロートおよび熱電対を備えた100mlの四つ口丸底フラスコに5.06 g (13.1ミリモル)の4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(20)および25mlのトルエンを入れた。得られた溶液を-16℃まで冷却した。添加ロートにテトラヒドロフラン中における30mlの1 M ボラン - テトラヒドロフラン複合体(30ミリモル)を入れた。反応混合物の温度を-8 ~ -17℃に維持しながら、ボラン - テトラヒドロフラン複合体を7分間にわたって反応容器に加えた。反応混合物を1.5時間にわたって55℃まで加温し、その温度で2時間保持した。

【0288】

反応混合物を室温まで冷却した。添加ロートに3.33 gのメタノールを入れ、それを4分間にわたって反応容器に加えた。急速な気体発生が観察され、添加中に反応混合物の温度は23℃から29℃まで上昇した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。一度に3.55 gのジエチレントリアミンを反応容器に加えた。ジエチレントリアミンを加えると反応混合物は濁った。反応混合物を70℃まで加熱し、その温度で2時間攪拌した。

反応混合物を40℃まで冷却し、31.97 gの水および23.93 gのテトラヒドロフランを含有する溶液に加えた。溶液を分液ロートに移し、相を分離した。有機相の重さは81.83 gであり、5.14%の表題化合物(5)を含んでいた。

回転蒸発器を使用して溶液を濃縮し、真空炉において室温で一晩乾燥して表題生成物(5)を白色の固体として得た。

【0289】

実施例 9 0

スキーム I、工程 c: α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)

熱電対のあるサーモウェル、機械攪拌器を備えた4 接合ヘッド、60mlの添加ロート、上部に窒素パプラーのある還流冷却器およびストッパーを取り付けた250mlのジャケット付き底部排水樹脂ポットに実施例113のスキームM、工程aからのトルエン中における4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(20)の16.7重量%溶液(95.1g、0.041モル)を入れた。添加ロートに8.8ml(0.09モル)のボラン-ジメチルスルフィドを入れた。ボラン-ジメチルスルフィド複合体を25℃で10分にわたって4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(20)/トルエンに滴加した。反応混合物を50℃まで加温し(ジメチルスルフィドの発生が観察された)、その温度で窒素雰囲気下、3時間保持した。次に、混合物を約30℃まで冷却し、添加ロートに10.7gのメタノールを入れた。急速に気体が発生するために、最初に1/3のメタノールを非常にゆっくりと加えた。次に、反応混合物を50℃まで加温し、添加ロートに11.5g(0.11モル)のジエチレントリアミン(DETA)を入れた。DETAを一度に加え、反応混合物を65℃まで加温し、3時間攪拌し、49.2gの水を加えた。混合物を55℃まで冷却し、相を分離した。還流冷却器を受け器のある蒸留ヘッドに取り替え、溶液を加温した。溶液を共沸乾燥し、濃縮した。トルエン中における α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)の34.2重量%溶液を一晩周囲温度までゆっくりと冷却し、-20℃まで冷却した。生成物を吸引ろ過により集め、8.2gの冷イソプロパノール(5)で洗浄し、真空(31Hg)下70℃で12時間乾燥して12.5g(82%)の α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)を白色の結晶性物質として得た；融点113~114℃。

10

20

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.15-6.63 (m, 7H, 芳香族), 4.66-4.61 (m, 1H), 3.66 (s, 3H, -OCH₃), 3.65 (s, 3H, -OCH₃), 3.11 (d, 1H, J=10.3Hz), 2.96 (d, 1H, 11.0Hz), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 3H), 2.11-1.91 (m, 3H), 1.67-1.65 (m, 1H), 1.53-1.20 (m, 3H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 163.0, 159.8, 152.5, 146.6, 136.4, 136.1, 130.0, 129.9, 123.7, 119.7, 115.2, 114.9, 111.6, 96.2, 74.5, 60.8, 60.7, 55.8, 53.7, 42.8, 32.8, 28.7。

30

【0290】

実施例91

スキームI、工程c： α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)

適当な反応器に4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(20)(63.6kg、164モル、トルエン中約18重量%)を入れ、トルエンを加えて濃度を約12重量%に調整した。温度を約25℃に維持しながら、この溶液にボラン-メチルスルフィド複合体(96.1%、27.2kg、344モル)を加えた¹⁾。溶液を少なくとも3時間約50℃に加熱した。温度を約50℃に維持しながらメタノール(41.3kg)を溶液に加えた。次に、溶液を約65℃まで加熱した。ジエチレントリアミン(44.5kg)を加え、移送ラインを約9kgのメタノールでフラッシュした。次に、溶液を約65℃で少なくとも3時間保持した。温度を約55℃以上に維持しながら水(約190kg)を加え、相を分離した。有機相を約190kgの水で洗浄し、相を約60℃で分離した。有機相中の α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)の濃度を常圧蒸留により約14~30重量%に調整した²⁾。混合物を約-15℃まで冷却し、 α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)をろ過により集めた。湿ったケーキを約32kgのトルエンで洗浄して約49kgの α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)(収率80%)を得た^{3,4)}。

40

1) 濃度調整に使用されるトルエンの一部をボランメチルスルフィド溶液の移送ラインをフラッシュするために取っておくことができる。

50

2) α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)の濃度はマスバランスにより推定される。濃度を調整するのに必要な場合、追加のトルエンを加えることができる。

3) 収率は乾燥減量およびHPLC純度を使用して決定される。

4) α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)を真空下で(HPLC分析により測定して)約11重量%まで濃縮し、次に約25 において1 N HClで酸性にすることによりろ液から回収することができる。有機相を捨て、水相を水酸化ナトリウム溶液で中和した。 α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)をトルエンで抽出し、水相を捨てた。トルエン溶液を常圧蒸留により約25~30重量%まで濃縮した(脚注2を参照)。溶液を約 - 10 まで冷却し、 α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)をろ過により集めた。湿ったケーキを冷イソプロパノールで洗浄して追加の α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)を得た。

【0291】

実施例 9 2

スキーム J、工程 a : 4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(4)

機械攪拌器、窒素バブラーおよび125mlの添加ロートを備えた1Lの三口フラスコに4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル)ピペリジン(16)(106.1 g の19.24重量%トルエン溶液、20.4 g、0.08モル)およびジイソプロピルエチルアミン(16.8 g、0.13モル)を入れた。溶液を - 12 まで冷却し、添加ロートに4 - フルオロフェニルアセチルクロライド(71.5 g の26.55重量%トルエン溶液、19.0 g、0.11モル)を入れた。酸塩化物/トルエン溶液を内部の反応温度を5 以下に維持するような速度で17分にわたって加えた。反応混合物を25 まで加温し、1時間攪拌した。反応混合物に濃塩酸(4.7 g)および水(100 g)を加えた。混合物を5分間攪拌し、相を分離し、有機相を回転蒸発(29Hg、60 浴)により濃縮してオレンジ色がかった褐色の溶液(128.4 g)を得た。この4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(4)の溶液をさらに精製することなく実施例 8 5 のスキーム I、工程 a に使用することができる。

【0292】

実施例 9 3

スキーム J、工程 a : 4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(4)

機械攪拌器、125mlの添加ロートおよび窒素バブラーを備えた500mlの三口フラスコに4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル)ピペリジン(16)(85.9 g の17.34重量%トルエン溶液、14.83 g、0.059モル)、水(15 g)および50重量%水酸化ナトリウム水溶液(7.2 g、0.09モル)を入れた。溶液を10 まで冷却し、添加ロートに4 - フルオロフェニルアセチルクロライド(64.2 g の19.1重量%トルエン溶液、12.25 g、0.071モル)を入れた。酸塩化物/トルエン溶液を5分にわたって加えると発熱(12)した。2相の反応混合物を25 まで加温し、1時間攪拌した。反応混合物に20重量%塩化ナトリウム水溶液(15 g)を加えた。相を分離し、有機相を回転蒸発(28Hg、60)により濃縮して褐色がかった溶液(154 g)を得た。この表題化合物(4)の溶液をさらに精製することなくスキーム E、工程 a に使用することができる。

シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(1 : 1 = ヘプタン / 酢酸エチル)により精製して表題化合物を濃厚で透明な油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.24-6.93 (m, 7H, アロマチック), 4.42 (br-singlet, 1H), 3.87 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.67 (s, 2H, $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 3.25 (m, 1H), 3.08 (t, 1H, $J=5.8$ Hz), 3.81 (t, 1H, $J=5.7$ Hz), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.47 (br-single

t, 2H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 205.3, 169.2, 163.4, 160.2, 152.8, 147.1, 133.8, 130.7, 130.2, 130.1, 124.2, 120.4, 115.7, 115.4, 115.3, 96.1, 61.7, 56.0, 47.7, 45.6, 41.5, 40.1。

【0293】

実施例 9 4

スキーム J、工程 a : 4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(4)

適当な攪拌反応器に 4 - フルオロフェニル酢酸(79.4kg、515モル)、N, N - ジメチルホルムアミド(0.5kg、6.8モル)およびトルエン(318kg)を入れた。塩化オキサリル(68.3kg、538モル)を温度を35 以下に維持するような速度で加えた。溶液を約25 で少なくとも7時間攪拌し、典型的に 4 - フルオロフェニルアセチルクロライドの22.1重量%溶液を得た¹⁾。

10

【0294】

適当な反応器に 4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル)ピペリジン(16) (20.4kg、86.3モル、トルエン中 ~20重量%)、50重量%水酸化ナトリウム溶液(11.6kg、145モル)および約29kgの水を入れた。混合物を約10 まで冷却した。4 - フルオロフェニルアセチルクロライド/トルエン溶液(17.0kg、90.2モル)を温度を25 以下に維持するような速度で加えた。添加ラインを約10kgのトルエンでフラッシュし、混合物を約25 で少なくとも30分間保持した²⁾。相を分離し、有機相を20重量%塩化ナトリウム溶液(29kg)で洗浄した。有機溶液を真空蒸留により元の容量の約 1 / 3 まで濃縮し³⁾、実施例 8 7 のスキーム I、工程 a でトルエン溶液として使用した。

20

1) 溶液の試料を採取し、HPLC分析により 4 - フルオロフェニルアセチルクロライドの重量%および収率を測定した。

2) 混合物の試料を採取し、HPLC分析により 4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(4)の生成を確認した。

3) 濃縮物の試料を採取し、その重さを量ってHPLC分析により 4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(4)の量を測定した。含水量をカール・フィッシャー分析により測定し、その含水量が300ppmより多い場合は追加のトルエンを加えて蒸留を続けることができる。

30

【0295】

実施例 9 5 a

スキーム J、工程 b : N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン(21)

p - フルオロフェニル酢酸(31.4 g、0.203モル)を SOCl_2 (45ml、0.62モル)で処理し、得られた溶液を4時間加熱還流した。反応混合物をトルエンで希釈し、蒸留により濃縮して残留する SOCl_2 を除去した。蒸留物の温度が114 に達した時、蒸留をやめ、反応混合物を周囲温度まで冷却した。

40

pHメーターを有する100mlの水性苛性アルカリ(10 g、0.25モルNaOH)中における 4 - ピペリジンカルボン酸(13)(31.5 g、0.24モル)の溶液を 0 まで冷却し、酸塩化物溶液を少しずつ加えて処理した；反応混合物のpHを 9 ~ 9.5に維持するために、酸塩化物を添加する間、10重量%NaOH(水性)を周期的に加えた。添加終了後、混合物を周囲温度で90分間攪拌して反応を完了させた。混合物を 6 N HCl でpH 2.0まで酸性にして生成物を沈殿させた。生成物をろ過し、 H_2O で洗浄し、ろ過ケーキを3時間還流しながらエーテル中でスラリーにした。混合物をろ過し、生成物を60 で一晩乾燥して表題生成物(21)(42.81 g、収率79%)を得た。

【0296】

実施例 9 5 b

50

スキーム J、工程 b : N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン (21)

磁気攪拌棒、60ml の添加ロート、ストッパーおよび窒素バブラーを備えた 100ml の三口フラスコに 5.0 g (0.039 モル) のイソニペコチン酸 (13)、20 g のアセトン、20 g の水および 2.7 g (0.02 モル) の炭酸カリウムを入れた。混合物を約 32 °C まで加温すると気体発生が観察された。添加ロートに 7.3 g (0.039 モル) の 4 - フルオロフェニルアセチルクロライドを入れた。4 - フルオロフェニルアセチルクロライドを 10 分にわたって反応混合物に加えた。反応混合物を 25 °C まで冷却し、1.5 時間攪拌した。反応混合物を一口フラスコに移し、回転蒸発により濃縮して白色のスラッジを得た。スラッジを 39ml (0.039 モル) の 1 N 塩酸水溶液および 50 g のトルエンで処理した。30 分間攪拌した後、相を分離し、有機相を濃縮した。得られた残留物を 50 g の酢酸エチルおよび 30 g の水で処理した。相を分離し、有機相の容量を回転蒸発により約 50 % まで減らした。溶液を 25 °C で 72 時間放置し、結晶させた。スラリーを 0 °C まで冷却し、生成物を吸引ろ過により集め、真空 (30Hg) 下 50 °C で 8 時間乾燥して 7.3 g (収率 67 %) の N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン (21) を白色の粉末として得た。

10

^1H NMR (CDCl_3) δ 11.0 (br, 1H, $-\text{CO}_2\text{H}$), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.00 (t, 2H, $J=8.6$ Hz), 4.39 (d, 1H, $J=13.5$ Hz), 3.80 (d, 1H, $J=13.2$ Hz), 3.72 (s, 2H), 3.11 (t, 1H, $J=11.0$ Hz), 2.90 (t, 1H, $J=10.8$ Hz), 2.85-2.49 (m, 1H), 1.95 (dd, 1H, $^1J=9.0$, $^2J=3.2$ Hz), 1.82 (dd, 1H, $^1J=9.1$ Hz, $^2J=2.8$ Hz), 1.51 (qt-d, 1H, $^1J=10.9$ Hz, $^2J=3.8$ Hz), 1.43 (qt-d, 1H, $^1J=11.0$, $^2J=3.8$ Hz);

20

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 178.6, 169.6, 163.4, 160.1, 130.6, 130.2, 115.7, 115.4, 45.3, 41.2, 40.4, 40.0, 28.0, 27.5.

【 0 2 9 7 】

実施例 9 6

スキーム J、工程 c : N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - (N, O - ジメチルヒドロキシアミノカルボキシ)ピペリジン (22)

N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン (21) (10.0 g、37.7 ミリモル) を塩化メチレン (100ml) 中でスラリーにし、カルボニルジイミダゾール固体 (7.33 g、45 ミリモル) で処理した。2 時間攪拌した後、溶液を N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.25 g、54 ミリモル) で処理し、反応を一晩続けた。反応混合物を 1 N HCl (150ml) で急冷し、相を分離した。有機相を H_2O (150ml) で洗浄し、1 / 2 飽和 NaHCO_3 で抽出し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた油状物は 205 / 0.05mm Hg でクーゲルロア蒸留することができる; しかし、この試料をフラッシュクロマトグラフィー (4 cm $\times$ 16cm SiO₂ カラム、EtOAc) により処理して表題化合物 (22) を無色の油状物 (11.7 g、98 %) として得た。

30

【 0 2 9 8 】

実施例 9 7

スキーム J、工程 d : 4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン (4)

テトラヒドロフラン (30ml) 中におけるベラトロール (3.80 g、27.5 ミリモル) の溶液を - 70 °C まで冷却し、BuLi のヘキサン溶液 (2.5 M、11ml、27.5 ミリモル) で処理した。反応混合物を周囲温度まで加温し、3 時間攪拌した。混合物を - 70 °C まで冷却し、テトラヒドロフラン (30ml) 中における N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - (N, O - ジメチルヒドロキシアミノカルボキシ)ピペリジン (22) (4.04 g、13.1 ミリモル) の溶液を少しずつ加えて処理した。反応混合物をゆっくりと周囲温度まで加温し、一晩攪拌した。反応混合物を NH_4Cl (飽和、40ml) で急冷し、トルエン (60ml) で希釈し、相を分離した。有機相を H_2O で洗浄し、乾燥し、有機相を分離した。有機相を H_2O で抽出し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、4 cm $\times$ 16cm カラム、30 % EtOAc / トルエン、物質をトルエン溶液としてカラムに入れた) により処理して表題化合物 (4) (1.86 g、4.8 ミリモル) を得た。

40

50

【 0 2 9 9 】

実施例 9 8 a

スキームJ、工程 e : 4 - [1 - オキソ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4)

テトラヒドロフラン (100ml) 中におけるベラトロール (5.4 g、39ミリモル) の溶液を - 70 まで冷却し、B u L i のヘキサン溶液 (2.5 M、16ml、40ミリモル) で処理した。反応混合物を周囲温度まで加温した。3 時間後、スラリーを - 70 まで冷却し、テトラヒドロフラン (50ml) 中における N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン (21) (3.0 g、11ミリモル) のスラリーで処理した。反応スラリーを周囲温度まで加温し、一晚攪拌した。暗色の溶液を NH_4Cl で急冷し、トルエンで希釈し、有機相を分離した。有機相を H_2O で抽出し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた油状物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、30% E t O A c / トルエン) により処理して表題化合物 (4) を油状物 (1.0 g、収率23%) として得た。

10

【 0 3 0 0 】

実施例 9 8 b

スキームJ、工程 f : N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン、リチウム塩 (21 a)

磁気攪拌棒および窒素バブラーを備えた 1 L のフラスコに 15.0 g (0.053モル) の N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン (21)、2.24 g (0.053モル) の水酸化リチウム一水和物、175 g のテトラヒドロフランおよび 75 g の水を入れた。混合物を 25 で 30 分間攪拌し、溶媒を回転蒸発により除去した。得られた残留物に 500 g のトルエンを加え、スラリーを回転蒸発により共沸乾燥した。得られた白色の固体に 200 g のトルエンを加え、生成物を吸引ろ過により集めた。湿ったケーキをトルエンで洗浄し、真空 (29Hg) 下 65 で 18 時間乾燥して 15.2 g (収率99%) の N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン、リチウム塩 (21 a) を白色の粉末として得た。

20

^1H NMR (D_2O) δ 7.28-7.23 (m, 2H), 7.13 (t, 2H, $J=8.9$ Hz), 4.35 (d, 1H, $J=13.5$ Hz), 4.01 (d, 1H, $J=14.3$ Hz), 3.82 (s, 2H), 3.17 (dt, 1H, $^1J=12.9$, $^2J=2.6$ Hz), 2.81 (dt, 1H, $^1J=12.5$, $^2J=2.3$ Hz), 2.46-2.36 (m, 1H), 1.86 (t, 2H, $J=13.4$ Hz), 1.44 (qt-d, 2H, $^1J=13.3$, $^2J=3.8$ Hz);

^{13}C NMR (D_2O) δ 186.5, 174.9, 166.1, 162.9, 133.8, 133.3, 118.4, 118.1, 49.1, 46.8, 45.2, 41.7, 31.9, 31.4。

30

【 0 3 0 1 】

実施例 9 8 c

スキームJ、工程 g : 4 - [1 - オキソ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4)

磁気攪拌棒、中隔、40ml の添加ポートおよび温度計を備えた 100ml の三つ口フラスコに 4.3 g (0.031モル) のベラトロールおよび 35 g のテトラヒドロフランを入れた。溶液を - 25 まで冷却し、添加ポートに n - ブチルリチウムの 2.5 N ヘキサン溶液 (12.8ml、0.032モル) を入れた。内部の反応温度を 0 以下に維持するような速度で n - ブチルリチウム溶液を加えた。溶液を 0 で 1 時間維持し、25 まで 1 時間加温した。次に、得られたスラリーを - 25 まで冷却した。

40

機械攪拌器、熱電対のあるサーモウエル、中隔および窒素バブラーを備えた 250ml の四つ口フラスコに 7.0 g (0.025モル) の N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン、リチウム塩 (21 a) および 35 g のテトラヒドロフランを入れた。スラリーを - 20 まで冷却し、リチウム化ベラトロールスラリーを 5 分にわたってカニューレで加えた。反応混合物を 1 時間 0 まで加温し、その後 25 まで加温した。25 で 6 時間攪拌した後、反応混合物を 20.0 g の飽和塩化アンモニウム水溶液で急冷した。トルエン (20 g) を加え、相を分離した。有機相を MgSO_4 上で乾燥し、濃縮して濃厚な油状物を得た。ヘプタンおよび酢酸エチル (1 : 1) を使用する EM シリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して 3.0 g (収率31%) の 4 - [1 - オキソ - 1 - (2 , 3 -

50

ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)を濃厚で透明な油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.24-6.93 (m, 7H, アロマチック), 4.42 (br-singlet, 1H), 3.87 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.67 (s, 2H, $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 3.25 (m, 1H), 3.08 (t, 1H, $J=5.8$ Hz), 3.81 (t, 1H, $J=5.7$ Hz), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.47 (br-singlet, 2H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 205.3, 169.2, 163.4, 160.2, 152.8, 147.1, 133.8, 130.7, 130.2, 130.1, 124.2, 120.4, 115.7, 115.4, 115.3, 96.1, 61.7, 56.0, 47.7, 45.6, 41.5, 40.1。

【0302】

10

実施例 99

スキーム K、工程 a: 4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニルエチル)ピペリジン(6)

K_2CO_3 固体(184 g、1.33モル)および KI(5.5 g、0.03モル)をテトラヒドロフラン(3 L)および水(720ml)中における 4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)ピペリジン(16)(190 g、0.67モル)および 2-(4-フルオロフェニル)エチルブロミド(135 g、0.67モル)の溶液に加えた。得られた混合物を還流下で18時間攪拌した。混合物を濃縮(40 / 20トル)して大部分のテトラヒドロフランを除去した。得られた水溶液を塩化メチレン(3×1.2 L)で抽出し、合一した有機溶液をブライン(1.5 L)で洗浄し、乾燥(MgSO_4)した。混合物をシリカゲルパッド(SiO_2 60、230~400メッシュ、内径10cm $\times$ 16cm)を通してろ過し、 SiO_2 を EtOAc(5 L)で洗浄した。合一したろ液を濃縮(35 / 20トル)して残留物を得、それを EtOAc(2 L)に溶解した。溶液が酸性(湿った pH 試験紙)になるまで溶液を HCl 気体で処理した。混合物をろ過し、自然乾燥して表題化合物(6)をオフホワイト色の固体として得た(226 g、84%); 融点 232~234 。

20

IR (KBr) 3431, 2935, 2629, 2548, 1676, 1580, 1512, 1476, 1487, 1317, 1267, 1227, 1161, 1076, 1017, 1001, 954, 836, 764 cm^{-1}

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.0 (s, 1H, HCl), 7.0-7.4 (m, 7H, aryl), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.6 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.0 (m, 4H), 2.0 (m, 4H)

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 203.6, 161.1 (d, $J_{\text{F-C}}=241.0$ Hz), 152.5, 146.6, 133.4, 133.3, 132.7, 130.6, 124.3, 119.8, 116.1, 115.4 (d, $J_{\text{F-C}}=21.2$ Hz), 61.3, 56.5, 56.0, 50.9, 44.9, 28.4, 25.0

30

^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$)-116.0

MS (CI, CH_4) m/z (相対強度) 372 (MH^+ , 100%), 352 (36), 320 (10), 262 (88)

元素分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FNO}_3\text{HCl}$ (407.9)):

計算値 C 64.78; H 6.67; N 3.43

実測値 C 64.54; H 6.86; N 3.30

【0303】

実施例 100

スキーム K、工程 a: 4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニルエチル)ピペリジン(6)

40

0 で乾燥トルエン(150ml)中における 2-(4-フルオロフェニル)エチルアルコール(13.4ml、107ミリモル)の溶液に三臭化リン(21.1ml、224ミリモル)を加えた。得られた混合物を周囲温度で5日間攪拌し、次に 0 まで再冷却し、砕いた氷(200 g)を加えた。水相をエーテル(2×120 ml)で抽出し、合一した有機抽出物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2×30 ml)で洗浄し、乾燥(MgSO_4)し、真空下で濃縮した。蒸留して 2-(4-フルオロフェニル)エチルブロミドを無色の油状物(14.08 g、31%)として得た; 沸点 103 / 12 mmHg。

テトラヒドロフラン(300ml)および水(70ml)中における 4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)ピペリジン(16)(18.5 g、64.7ミリモル)、2-(4-フルオロフェニル)エチルプロ

50

ミド(13.2 g、65.0ミリモル)、炭酸カリウム(17.92 g、129.7ミリモル)および沃化カリウム(0.54 g、3.25ミリモル)の混合物を一晩加熱還流した。得られた混合物を冷却し、真空下で濃縮してテトラヒドロフランを除去した。残留する物質を塩化メチレン(3 × 120ml)で抽出し、合一した有機抽出物をブライン(150ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、酢酸エチル(500ml)を用いてシリカプラグを通してろ過し、真空下で濃縮して表題化合物(6)を黄色の油状物(22.69 g、94%)として得た。

【0304】

実施例 101

スキーム K、工程 b：エチル N - (4 - フルオロフェニルチオアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン(24)

磁気攪拌棒、ディーン・スタークトラップ、還流冷却器および CaCl₂ 乾燥チューブを備えた250mlのフラスコに4 - ピペリジンカルボン酸、エチルエステル(23) (79.82 g、0.507モル)、p - フルオロアセトフェノン(46.75 g、0.338モル)、硫黄(13 g、0.406モル)、p - トルエンスルホン酸(1.0 g)およびトルエン(60ml)を入れた。反応混合物を2.25時間 H₂O を共蒸留により除去しながら加熱還流し、さらに1.75時間還流下で保持し、冷却し、トルエン(300ml)で希釈し、HCl (2 N、250ml)で抽出した。有機相を H₂O (100ml)で洗浄し、洗浄液を酸相と合一し、トルエン(100ml)で逆抽出した。トルエン抽出物を元の有機相と合一し、H₂O (150ml)で洗浄し、NaHCO₃ (250ml、飽和)で抽出し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を20%の水性 EtOH (500ml)で希釈し、ろ過助剤で処理した。ろ過助剤を20%の水性 EtOH (100ml)で洗浄し、合一したろ液および洗浄液を濃厚な暗色の油状物からデカントした。透明な黄色の EtOH 水溶液を減圧下で濃縮し、残留する油状物をトルエン(500ml)に再び溶解し、再び濃縮して残留する水を除去した。油状物を SiO₂ プラグ(高さ14cm × 直径9 cm)を通してトルエン(2 L)、次にトルエン中の20% EtOAc (2 L)で溶離して表題化合物(24) (57.94 g の純度88%の物質、収率49%)を得た。少量のこの物質をクーゲルロア蒸留により精製した；沸点180 ~ 195 / 0.8mmHg。

【0305】

実施例 102

スキーム K、工程 c：1 - (4 - カルボエトキシピペリジン) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エタン(25)

ニートなエチル N - (4 - フルオロフェニルチオアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン(24) (20.61 g、純度88%、66ミリモル)を周囲温度で BH₃·XMe₂ (40ml、テトラヒドロフラン中 2 M)の溶液で処理した。約30秒後、気体発生が始まり、反応混合物が温かくなった。周囲温度で30分間攪拌した後、反応混合物を MeOH (200ml)で急冷し、常圧蒸留により濃縮して B(OMe)₃ を除去した。残留物をさらに200mlの MeOH で処理し、蒸留を続けた。濃縮液をトルエンで希釈し、減圧下で濃縮した。完全に B(OMe)₃ を除去するために、このトルエン希釈 - 濃縮を繰り返した。クーゲルロア蒸留(沸点148 ~ 160 / 0.8mmHg)により表題化合物(25) (13.1g、収率73%)を得た。

【0306】

実施例 103

スキーム K、工程 d：1 - (4 - カルボキシピペリジン) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エタン(26)

1 - (4 - カルボエトキシピペリジン) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エタン(25) (13.6 g、48.7ミリモル)、AcOH(50ml)および HCl (50ml、6 M)を3時間加熱還流した。混合物を常圧蒸留により半分の容量まで濃縮し、残留する溶媒を減圧下で除去した。残留物をイソプロパノール(100ml)から結晶させて表題化合物(26) (9.82 g、収率70%)を得た；融点215 ~ 221。

【0307】

実施例 104

スキーム K、工程 e：1 - (4' - (N, O - ジメチルヒドロキシルアミノカルボキシ)ピペ

リジノ) - 2 - (4' - フルオロフェニル)エタン(27)

クロロホルム(30ml)中における1 - (4 - カルボキシピペリジン) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エタン(26) (4.36 g、15.2ミリモル)のスラリーを1, 1' - カルボニルジイミダゾール(2.75 g、17ミリモル)で処理した。添加して30秒以内にCO₂発生が始まり、溶液は透明になった。周囲温度で45分間攪拌した後、溶液をN, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(2.1 g、21ミリモル)で処理し、一晩攪拌した。スラリーを減圧下で濃縮し、トルエン中で再びスラリーにし、再び濃縮して完全にCHCl₃を除去した。残留物を50%トルエン/エーテル(100ml)中で攪拌し、NaOH(2.5 M、60ml)で抽出した。有機相を分離し、H₂O(各60ml)で2回抽出し、乾燥し、ろ過し、濃縮した。固体残留物をクーゲルロア蒸留(沸点155 ~ 175 / mmHg)により精製して表題化合物(27)を白色の固体(3.80 g、収率85%)として得た。

10

【0308】

実施例105a

スキームK、工程f: 4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニルエチル)ピペリジン(6)

テトラヒドロフラン(12ml)中のベラトロール(2.0 g、14.5ミリモル)を-60においてBuLi(6mlの2.5 Mヘキサン溶液)で処理した。反応混合物を45分にわたって20まで加温した; 次に、黄色のスラリーを-20まで冷却し、テトラヒドロフラン(20ml)中における1 - (4' - (N, O - ジメチルヒドロキシルアミノカルボキシ)ピペリジノ) - 2 - (4' - フルオロフェニル)エタン(27) (3.8 g、12.9ミリモル)の溶液で処理した。添加終了後、反応混合物を周囲温度まで加温し、45分間反応させ、H₂Oで急冷し、トルエンで希釈した。有機相を分離し、H₂Oで洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮して表題化合物(6)を油状物として得た。

20

【0309】

実施例105b

スキームK、工程g: 1 - (4 - カルボエトキシピペリジン) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エタン(25)

機械攪拌器、上部に窒素パプラーのある還流冷却器およびストッパーを備えた500mlの三口フラスコに13.0 g (0.083モル)の4 - ピペリジンカルボン酸、エチルエステル(23)、19.9 g (0.091モル)の4 - フルオロフェニルエチルメシレート(2)、12.6 g (0.091モル)の炭酸カリウム、1.37 g (0.0091モル)の沃化ナトリウムおよび208 gのアセトニトリルを入れた。反応混合物を75まで加温し、窒素雰囲気下で一晩攪拌した。25まで冷却した後、反応内容物を56 gの水を含有する1 Lの一口フラスコに移した。混合物を回転蒸発により濃縮して黄色がかった水溶液を得た。水溶液を塩化メチレン(2 × 75 g)で抽出し、合一した抽出物をMgSO₄上で乾燥した。ろ過し、回転蒸発により濃縮して23 g (収率99%)の1 - (4 - カルボエトキシピペリジン) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エタン(25)を淡黄色の液体(純度: 97面積%、GC分析により)として得た。

30

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.13 (t, 2H, J=7.3 Hz), 6.97-6.91 (m, 2H), 4.15-4.08 (m, 2H), 2.90 (t, 2H, J=11.0 Hz), 2.75 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.54 (t, 2H, J=9.1 Hz), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.06 (t, 2H, J=11.2 Hz), 1.91 (d, 2H, J=11.5 Hz), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.24 (t, 3H, J=7.0 Hz);

40

¹³C NMR (CDCl₃) δ 175.0, 163.0, 159.8, 136.1, 130.1, 130.0, 115.2, 114.9, 60.6, 60.2, 53.0, 41.2, 32.9, 28.4, 14.2。

【0310】

実施例105c

スキームK、工程h: 1 - (4 - カルボエトキシピペリジン) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エタン、リチウム塩(25a)

磁気攪拌棒、上部に窒素パプラーのある還流冷却器および熱電対のあるサーモウエルを備えた100mlの二口フラスコに5.0 g (0.018モル)の1 - (4 - カルボエトキシピペリジン) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エタン(25)、0.75 g (0.018モル)の水酸化リチウム一水和

50

物、40 g のテトラヒドロフランおよび20 g の水を入れた。混合物を63 °Cまで加温し、窒素雰囲気下、その温度で一晩(18時間)保持した。次に、反応混合物を25 °Cまで冷却し、回転蒸発により濃縮してスラッジを得た。トルエン(150 g)を加え、回転蒸発により除去して生成物を共沸乾燥した。得られた固体を真空(27Hg)下70 °Cで6時間乾燥して4.6 g (収率>99%)の1-(4-カルボエトキシピペリジン)-2-(4-フルオロフェニル)エタン、リチウム塩(25a)を白色の粉末として得た。

^1H NMR (D_2O) δ 7.02 (t, 2H, J=6.3 Hz), 6.44 (t, 2H, J=8.4 Hz), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.97-1.72 (m, 4H), 1.54-1.42 (m, 2H);

^{13}C NMR (D_2O) δ 187.6, 165.8, 162.6, 139.1, 133.2, 133.1, 118.3, 118.0, 62.9, 55.6, 47.7, 47.2, 34.3, 31.8, 31.5.

10

【0311】

実施例105d

スキームK、工程i: 4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニルエチル)ピペリジン(6)

磁気攪拌棒、中隔、熱電対のあるサーモウエルおよび窒素バブラーを備えた100mlの三口フラスコに1.8 g (0.013モル)のベラトロールおよび30 g のテトラヒドロフランを入れた。溶液を-20 °Cまで冷却し、n-ブチルリチウムの23.3重量%ヘキサン溶液(5.1ml, 0.013モル)をシリンジで加えた。添加中に内部の反応温度を-10 °C以下に維持するような速度でn-ブチルリチウム/ヘキサン溶液を加えた。次に、スラリーを25 °Cまで加温し、2時間攪拌し、-20 °Cまで冷却した。

20

機械攪拌器を備えた4接合ヘッド、熱電対のあるサーモウエル、上部に窒素バブラーのある還流冷却器および中隔を取り付けた100mlのジャケット付き底部排水樹脂ポットに3.0 g (0.012モル)の1-(4-カルボエトキシピペリジン)-2-(4-フルオロフェニル)エタン、リチウム塩(25a)および30 g のテトラヒドロフランを入れた。スラリーを-15 °Cまで冷却し、冷リチウム化ベラトロール/テトラヒドロフランスラリーを内部の反応温度を-5 °C以下に維持しながらカニユレで加えた。次に、反応混合物を5 °Cで1時間保持し、6 °Cまで加温した。反応混合物を窒素雰囲気下、6 °Cで一晩(15時間)攪拌した。反応の完了をGC分析により確認した。反応混合物に50 g の水を(6 °Cで)加え、溶液を25 °Cまで加温した。相を分離し、有機相を MgSO_4 上で乾燥した。ろ過し、回転蒸発により濃縮して3.1 g (収率70%)の4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニルエチル)ピペリジン(6)をGC分析により純度98%で得た。

30

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.24-7.19 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 3H), 7.00 (t, 2H, J=8.5 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.27-3.10 (m, 2H), 3.01-2.60 (m, 3H), 2.45-2.31 (m, 2H), 2.16 (d, 2H, J=14.1 Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 203.7, 152.5, 146.6, 133.4, 133.35, 132.7, 130.6, 124.3, 119.8, 115.5, 115.2, 61.3, 56.5, 56.0, 50.1, 48.7, 44.9, 39.5, 28.4, 25.0.

【0312】

実施例106

スキームL、工程a: 4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)ピペリジン(16)

40

4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペリジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル(7) (~0.1128モル)を0 °Cまで冷却し、トリフルオロ酢酸(85ml)で処理し、周囲温度で1時間攪拌した。真空下で濃縮した後、物質を水(300ml)に溶解し、ヘキサン(2 x 110ml)で洗浄し、水酸化ナトリウム固体(18 g)で処理した。得られた水溶液を塩化メチレン(3 x 170ml)で抽出した。合一した有機抽出物をブライン(220ml)で洗浄し、乾燥(MgSO_4)し、真空下で濃縮した。得られた残留物をエタノール(110ml)に溶解し、0 °Cまで冷却し、酸性になるまで無水塩化水素気体で処理し、エーテル(110ml)で希釈し、1時間攪拌した。得られた固体をろ過により集め、エタノールおよびエーテルの混合物(1:1, 110ml)で洗浄して4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)ピペリジン(16)塩酸塩を白色の固体(19.18 g、53%)として得た。

50

【 0 3 1 3 】

実施例 1 0 7

スキーム L、工程 a：4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン (16)

熱電対のあるサーモウェル、還流冷却器、ストッパーおよび磁気攪拌棒を備えた25mlの三口フラスコに4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル (7) (1.1 g、3.0ミリモル) および9.7 g のテトラヒドロフランを入れた。4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル (7) を溶解した後、6.3 g の3 N 塩酸水溶液を一度に加えた。反応混合物を周囲温度で18時間攪拌し、4時間60 に加熱して4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン塩酸塩を得た。

10

【 0 3 1 4 】

攪拌棒のある250mlのフラスコに4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン塩酸塩 (13.2 g、0.046モル)、66 g の2 - ブタノールおよび6.6 g の水を入れた。混合物を加熱還流し、ゆっくりと周囲温度まで冷却した。結晶性スラリーを0 まで冷却し、生成物を真空ろ過により集めた。湿ったケーキを10 g の2 - ブタノール (0) で洗浄し、真空 (25Hg) 下90 で72時間乾燥した。乾燥して4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン塩酸塩 (10 g、76%) を得た；融点198~200 。

^1H NMR (D_2O) δ 7.32-7.24 (m, 2H, アロマチック), 7.14 (s, 2H, $\text{J}=7.4$ Hz, アロマチック), 4.89 (s, 1H, $-\text{NH}$), 3.94 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.85 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.62-3.51 (m, 3H), 3.19 (dt, 2H, $\text{J}=12.5, 2.6$ Hz), 2.18 (d, 2H, $\text{J}=12.1$ Hz), 1.95-1.80 (m, 2 H) ;

20

^{13}C NMR (D_2O) δ 210.4, 155.6, 149.6, 135.2, 128.3, 120.1, 65.1, 59.3, 47.6, 46.3, 27.4 ;

IR (KBr) 3433, 2935, 2711, 1670, 1577, 1473, 1420, 1314, 1256, 1003, 992, 750 cm^{-1} 。

【 0 3 1 5 】

攪拌棒および還流冷却器を備えた250mlの一口フラスコに5.0 g (0.017モル) の4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン (16) 塩酸塩 (5.0 g、0.017モル)、2.0 g の50重量%水酸化ナトリウム水溶液および70 g の水を入れた。溶液を25 で1時間攪拌し、75 g のトルエンを加えた。30分間攪拌した後、相を分離し、有機相を5 g の硫酸マグネシウム上で乾燥した。

30

ろ過し、回転蒸発により濃縮 (29Hg、浴温度60) して淡黄色の液体を得た。液体をさらに真空 (0.05mmHg) 下25 で20時間濃縮して4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン (16) を淡黄色の濃厚な油状物 (3.97 g、94%) として得た。

^1H NMR (D_2O) δ 7.12-6.96 (m, 3H, アロマチック), 3.89 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.87 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.27-3.10 (m, 3H), 2.71-2.64 (m, 3H) ;

^{13}C NMR (D_2O) δ 206.2, 152.6, 146.9, 134.1, 124.1, 120.2, 114.8, 61.6, 55.8, 48.3, 45.8, 28.8。

【 0 3 1 6 】

実施例 1 0 8

スキーム L、工程 a：4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン (16)

実施例76のスキーム G、工程 c からの4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステル (7) の反応溶液に約188kgの水および37%塩酸 (39kg、395モル) を加えた。溶液を約18時間約60 まで加熱した¹⁾。混合物を約25 まで冷却し、約47kgのトルエンを加えた。相を分離し、有機相を捨てた。水相に約78kgの水、50重量%水酸化ナトリウム溶液 (31kg、391モル) および約99kgのトルエンを加えた。相を分離し、水相を捨てた。有機相を真空蒸留により濃縮した。溶液中の4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン (16) の濃度は17~53重量%の範囲であり¹⁾、14.6~17.9kgの4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン (16) (収率65~76%) を得た。

40

1) 溶液の試料を採取し、HPLC分析により完全な脱保護を確認して4 - (2, 3 - ジメトキ

50

シベンゾイル)ピペリジン(16)を得た。5面積%以下の4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペリジincarボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル(7)が検出される場合、反応は完了している。

【0317】

実施例109

スキームL、工程a：4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)ピペリジン(16)

トリフルオロ酢酸(1.1kg、745ml)を実施例70のスキームG、工程cから得られた残留物に加え、混合物を室温で1時間攪拌した。得られた溶液を濃縮(35 / 20トル)し、残留物を水(2.5 L)に溶解した。水溶液をヘキサン(2 × 1 L)で洗浄し、50%NaOH(300 g)で処理した。得られた溶液を塩化メチレン(3 × 1.5 L)で抽出した。合一した有機溶液をブライン(2 L)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮(30 / 20トル)した。残留物を無水EtOH(1 L)に溶解し、溶液が酸性(湿ったpH試験紙)になるまで攪拌しながら塩化水素(気体)で処理した。エチルエーテル(1 L)を混合物に加え、それを1時間攪拌した。固体をろ過により集め、1 : 1のEtOH:Et₂O(1 L)で洗浄し、自然乾燥して表題生成物(16) (212 g、74%)を得た；融点198~200。

IR 3433, 2934, 2711, 2509, 1670, 1578, 1472, 1420, 1314, 1266, 1224, 1002, 992, 750 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.6 (br s, 1H), 9.4 (br s, 1H), 7.0 (m, 3H, アリール), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.4 (m, 3H), 3.1 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.1 (m, 2H)

¹³C NMR (CDCl₃) δ 203.4, 152.6, 147.0, 132.6, 124.6, 120.5, 115.6, 61.7, 55.9, 44.5, 42.8, 24.8

MS (EI) m/z (相対強度) 249 (MH⁺, 38%), 218 (21), 193 (100), 165 (49), 122 (15), 82 (17), 77 (19), 56 (60)

元素分析 (C₁₄H₁₉NO₃HCl(285.7)) :

計算値 C 58.84; H 7.05; N 4.90

実測値 C 58.56; H 7.14; N 5.01

【0318】

実施例110

スキームL、工程a：4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)ピペリジン(16)

10 で実施例71のスキームG、工程cからの反応混合物に187.5 gの水および62.5 gの37%塩酸水溶液を加えた。次に、反応混合物を60 まで加温し、12時間攪拌した(緩やかな気体発生が観察された)。反応混合物を40 まで冷却し、75 gのトルエンを加えた。相を分離し、有機相を捨てた。水相を0 まで冷却し、内部の反応温度を25 以下に維持しながら50 gの50重量%水酸化ナトリウム水溶液を加えた。得られた淡緑色の溶液(pH 12.7)は200 gのトルエンを加えると紫がかった褐色になり、最後にオレンジ色に変化した。混合物を30分間攪拌し、30分間放置して相を分離した。相を分離し、有機相を真空蒸留(29Hg、60 浴)により共沸乾燥した。溶液を元の容量の約40%まで濃縮して表題化合物(16)を淡オレンジ色がかった褐色の溶液(17.35 g、14.6重量%溶液、収率80%)として得た。

【0319】

実施例111

スキームM、工程a：4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(20)

還流冷却器、機械攪拌器、添加ロート、熱電対および窒素バブラーを備えた100mlの四つ口丸底フラスコに3.23 g (13.1ミリモル)の4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)および50mlのトルエンを入れた。4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジンは完全にはトルエンに溶解しなかった。次に、反応容器に4 mlの5 N水酸化ナトリウム溶液(20ミリモル)を入れた。反応混合物を氷浴中で2 まで冷却した。添加ロートに15mlのトルエンに溶解した2.71 g (15.7ミリモル)の4-フルオロフェニルアセチルクロライドを入れた。酸塩化物の溶液を12

分にわたって反応容器に加えた。添加中、反応混合物の温度を4℃以下に維持した。酸塩化物を加えると4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジンは溶解した。しかしながら、酸塩化物を全て加える前にゴムボール状の固体が反応容器中に生成した。固体を溶解するために、10mlの水を反応容器に加えた。ゴム状固体が溶解するのに約15分かかった。反応混合物を室温で1時間攪拌した。

反応混合物を25mlの20%塩化ナトリウム水溶液で希釈し、分液ロートに移した。有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、中型焼結ガラスロートでろ過し、回転蒸発器および真空炉を使用して室温で一晩蒸発乾固した。単離した生成物(20)は重さが5.34gの淡黄色の泡状物であり、それをさらに精製することなくスキームE、工程cに使用した。

【0320】

10

実施例112

スキームM、工程a：4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(20)

適当な反応器に4-フルオロフェニル酢酸(122.5kg、795モル)、N,N-ジメチルホルムアミド(0.37kg、5.1モル)およびトルエン(490kg)を入れた。温度を約35℃に維持するような速度で塩化オキサリル(105.2kg、829モル)を加えた。溶液を約25℃で少なくとも7時間攪拌し、典型的に約22.1重量%の4-フルオロフェニルアセチルクロライドの溶液(HPLC分析により測定して収率99%)を得た。

【0321】

適当な不活性反応器に4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)(45.6kg、181モル、約6重量%メタノール溶液)を入れ、4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)の濃度を常圧蒸留により約20重量%以上に調整した¹⁾。トルエン(約550kg)を加え、温度が約110℃になるまで蒸留を続けた。還流しながらトルエンを加え²⁾、混合物を4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)の約9重量%溶液となるように調整した。反応混合物を約30℃まで冷却して4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)を沈殿させ³⁾、50重量%水酸化ナトリウム溶液(17.4kg、217モル)および約182kgの水を加えた。温度を約25℃に維持するような速度で4-フルオロフェニルアセチルクロライド/トルエン溶液(32.8kg、190モル)を加えた。添加ラインを10kgのトルエンでフラッシュした⁴⁾。相を分離し、有機相を約180kgの水で洗浄した。有機相を濃縮し、常圧蒸留により乾燥した⁵⁾。4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(20)の濃度はHPLC分析により測定して約18重量%であり、約67kgの4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(20)(収率95%)を得た⁶⁾。

20

30

1) 4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)の近似の重量%は最初の溶媒の約2/3を除去することにより得られたものである。正確な重量%は溶液のHPLC分析により得られる。

2) 戻すトルエンの量は蒸留物の重さを量り、最初に加えたトルエンの量を知ることにより決定される。

40

3) 約20℃まで冷却し、ろ過により単離してその純度を高めるために、この段階で4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)を単離できることが望ましい。

4) 混合物の試料を採取し、HPLC分析により4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェン-1-オキソ-エチル)ピペリジン(20)の生成を確認した。(面積百分率により)3%以下の4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)が検出される場合、反応は完了している。

5) 溶液の試料を採取し、含水量をカール・フィッシャー滴定により測定した。含水量が500ppm以上である場合、追加のトルエンを加えて蒸留を続けることができる。

50

6) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(20) / トルエン溶液をカートリッジフィルターを通してろ過し、スキーム I の工程 c で使用するためにドラムで保存した。

【0322】

実施例 113a

スキーム M、工程 a : 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(20)

機械攪拌器、添加ポート、および水スクラバーへの通気孔がある窒素バブラーを備えた 1 L の三口フラスコに 60.0 g (0.389 モル) の 4 - フルオロフェニル酢酸、0.18 g (0.002 モル) の N, N - ジメチルホルムアミドおよび 250 g のトルエンを入れた。添加ポートに 50.4 g (0.397 モル) の塩化オキサリルを入れ、10 分にわたって反応混合物に加えると気体が発生した(4.7 の発熱が観察された)。反応混合物を周囲温度で 2.5 時間攪拌し(気体発生が終わった)、反応フラスコのヘッドスペースに窒素を 10 分間まき散らして物質を保存した。溶液の HPLC 分析は溶液の 19.1 重量% が 4 - フルオロアセチルククロライドであることを示し、収率 99% であった。粗製 4 - フルオロフェニルアセチルククロライドを真空蒸留(57 ~ 58 °C、0.15 mmHg)により精製して 4 - フルオロフェニルアセチルククロライドを透明な液体として収率 90% で得た。

10

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.25-7.21 (m, 2H, アロマチック), 7.05 (t, 2H, J=8.6 Hz, アロマチック), 4.11 (s, 2H, $-\text{CH}_2$);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 171.6, 164.2, 160.9, 131.2, 131.1, 127.1, 127.0, 116.4, 115.7, 52.1。

20

【0323】

熱電対のあるサーモウェル、機械攪拌器を備えた 4 接合ヘッド、受け器のある蒸留ヘッドおよび 2 個のストッパーを取り付けた 250 ml のジャケット付き底部排水樹脂ポットに実施例 90 のスキーム I、工程 c からの 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)の 6.2 重量% メタノール溶液(108.4 g、0.027 モル)を入れた。溶液を加熱し、81.6 g のメタノール蒸留物を集めた。スラリーに 80.7 g のトルエンを加え、蒸留を続けた。ポットおよび蒸留ヘッドの温度が 110 °C で安定した時、蒸留を終了させた(141 g の蒸留物を集めた)。スラリーに追加の 25.9 g のトルエンを加え、110 °C まで加温して全ての 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)を完全に溶解した。溶液を 28 °C まで冷却し、30 分にわたって結晶させた。スラリーに 2.55 g (0.032 モル) の 50 重量% 水酸化ナトリウム水溶液および 26.9 g の水を加えた。添加ポートを備えたフラスコに 4 - フルオロフェニルククロライドの 22.2 重量% トルエン溶液(22.2 g、0.028 モル)を入れた。3 相の混合物を 15 分間攪拌した後、4 - フルオロフェニルアセチルククロライド / トルエン溶液を 5 分間滴加した。これにより 2 相の溶液が生成した。混合物を窒素雰囲気下、周囲温度で 2 時間攪拌し、HPLC により監視した。HPLC により反応の完了を確認し、攪拌をやめ、相を分離した。相を分離し、有機相を 13.4 g の水で洗浄した。トルエン / 4 - フルオロフェニルアセチルククロライド溶液を共沸乾燥し、ポットおよび蒸留ヘッドの温度が 110 °C になるまで蒸留により濃縮した。蒸留して 31.9 g の淡黄色の溶液を得、それは HPLC 分析により測定して 30.6 重量% の 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(20) (収率 95%) を含んでいた。

30

40

【0324】

濃縮し、ヘプタンおよび酢酸エチル(4 : 1)を使用する EM シリカゲル(230 ~ 400 メッシュ、粒度 0.040 ~ 0.063 mm) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して精製 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(20)を濃厚で透明な油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.20-7.13 (m, 2H, アロマチック), 7.05-6.93 (m, 3H, アロマチック), 6.87-6.82 (m, 2H, アロマチック), 4.61-4.54 (m, 2H, $-\text{CH}_2$), 3.91-3.65 (m, 6H, $-\text{OCH}_3$), 6.54 (d, 2H, J=9.4 Hz), 3.02-2.71 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.60-2.35 (m

50

, 1H), 2.02-1.80 (m, 2H), 1.32-1.09 (m, 4H));

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 169.0, 163.3, 160.0, 152.4, 146.4, 136.1, 135.9, 131.0, 130.2, 130.1, 123.9, 119.4, 119.3, 115.5, 115.2, 111.6, 111.5, 73.5, 73.2, 60.7, 60.3, 55.7, 46.2, 46.1, 43.0, 42.0, 41.9, 40.0, 28.9, 28.7, 28.3, 27.9.

【 0 3 2 5 】

実施例 1 1 3 b

スキーム M、工程 a: 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(20)

機械攪拌器、熱電対のあるサーモウエル、上部に窒素パプラーのある125mlの添加ポートおよび蒸留ヘッドを備えた500mlの四つ口フラスコに70.5 g (0.031モル)の4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)を11.1重量%メタノール溶液(2.9重量%の酢酸を含有する)として入れた。溶液を加温し、約2/3のメタノールを常圧蒸留により除去した。濃縮溶液に110 g のトルエンを加え、蒸留ヘッドの温度が98 になるまで蒸留を続けた。溶媒交換の最後にトルエン単位比率を10に調整した。蒸留物の重さを測定し、最初に加えたトルエンの量を知ることによりこれを行なった。4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)/トルエン/酢酸溶液を60 まで冷却した。溶液に47 g の水を加えた。得られたスラリーを15分間攪拌し、添加ポートに4 - フルオロフェニルアセチルクロライドの21.7重量%トルエン溶液(27.1 g、0.034モル)を入れた。4 - フルオロフェニルアセチルクロライド/トルエン溶液をスラリーに40 一度に加えると発熱(4)した。添加して数分後に3相系が2相系になった。反応混合物を周囲温度まで冷却し、2時間攪拌した。相を分離し、有機相を15.7 g の1 N 塩酸溶液および15.7 g の水で洗浄した。4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(20)/トルエン溶液を濃縮し、回転蒸発により共沸乾燥して4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(20)を11.5重量%トルエン溶液として収率95%で得た。

【 0 3 2 6 】

実施例 1 1 4

スキーム M、工程 b: 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(20)

4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェン - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(4) (1.0 g、2.5ミリモル)、EtOH(10ml)の溶液を1滴の5N NaOHおよび NaBH_4 (0.20 g、5.2ミリモル)で処理した。得られた溶液を周囲温度で一晩攪拌し、アセトン(2 ml)で急冷し、さらに30分間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残留物をEtOAc(30ml)および2N NaOH(30ml)に分配した。相を分離し、有機相を水、次にブライン(飽和)で洗浄し、乾燥した。混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、3:1 = EtOAc/トルエン)により処理して表題化合物(20)を半固体(0.69 g、収率70%)として得た。

【 0 3 2 7 】

前記したように、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)は精神分裂病、不安症、異型狭心症、拒食症、レイノー病、間欠性跛行、冠状または末梢血管痙攣、線維筋痛、不整脈、血栓症性疾患などの多くの疾患状態の治療において、また神経弛緩剤療法と関連する錐体外路症状を抑制するのに有用な5HT₂受容体アンタゴニストである。本発明は有効量の約25 μm ~ 約250 μm の粒度範囲を有する(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)を投与することからなり、このような治療が米国特許第5,134,149号(1992年7月28日発行)、米国特許第5,700,813号(1997年12月23日発行)、米国特許第5,700,812号(1997年12月23日発行)および米国特許第5,561,144号(1996年10月1日発行)(これらの開示は参照により本明細書に加入される)に記載の技術および手順に従って行なわれる、これらの疾患を治療する方法を提供する。

【0328】

患者の治療を行なう場合、有効量の(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を錠剤などの固体の投与単位形態で経口的に投与することができ、本発明は有効量の(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を1種以上の不活性成分と組み合わせて含有する医薬組成物を提供する。これらの医薬組成物は不特定の粒度の(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を含有するか、または約25 μ m~約250 μ mの粒度範囲を有する(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を含有する。

10

【0329】

本明細書で使用される「不活性成分」なる用語は製薬学分野でよく知られている治療的に不活性な成分を意味し、単独でまたは様々に組み合わせて使用することができ、例えば米国薬局方、XXII、1990年(1989年度米国薬局方大会)、第1857-1859頁(これは参照により本明細書に加入される)に開示されているように結合剤、希釈剤、潤滑剤、滑剤、甘味剤、酸化防止剤、可溶化剤、コーティング剤などが含まれる。例えば、下記の不活性成分は単独でまたは様々に組み合わせて使用することができる：ゼラチン、ポリビニルピロリドン(PVP)、プレゲル化スターチ、プロピドン、セルロース誘導体、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシセルロース(HPC)、スクロースなどのような結合剤；炭酸カルシウム、ラクトース、スターチ、微結晶性セルロースなどのような希釈剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、タルク、水素化植物油などのような潤滑剤；二酸化ケイ素、タルクなどのような滑剤；アルギン酸、メタクリル酸、DVB、架橋PVP、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボリドン、ポラクリリンカリウム、ナトリウムスターチグリコレート、スターチ、プレゲル化スターチなどのような崩壊剤。不活性成分の好ましい組み合わせはラクトースー水和物、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コロイド性二酸化ケイ素およびステアリン酸マグネシウムからなる。

20

【0330】

30

本発明の好ましい医薬組成物は次の通りである：

【表2】

成 分	% wt/wt
(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)	約3wt/wt%から約15wt/wt%
乳糖ー水和物	約50wt/wt%から約90wt/wt%
微結晶セルロース	約3wt/wt%から約15wt/wt%
クロスカルメロースナトリウム	約2wt/wt%から約10wt/wt%
コロイド状二酸化ケイ素	約0.1wt/wt%から約1wt/wt%
ステアリン酸マグネシウム	約0.1wt/wt%から約2wt/wt%

40

【0331】

本発明のより好ましい医薬組成物は次の通りである：

50

【表 3】

成 分	% wt/wt
(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル) -1-[2-(4-フルオロフェニル)エ チル]-4-ピペリジンメタノール(3)	約4wt/wt%から約11wt/wt%
乳糖-水和物	約70wt/wt%から約85wt/wt%
微結晶セルロース	約5wt/wt%から約11wt/wt%
クロスカルメロースナトリウム	約3wt/wt%から約6wt/wt%
コロイド状二酸化ケイ素	約0.2wt/wt%から約0.5wt/wt%
ステアリン酸マグネシウム	約0.4wt/wt%から約0.8wt/wt%

10

【0332】

本発明のなおより好ましい医薬組成物は次の通りである：

【表 4】

20

成 分	% wt/wt
(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル) -1-[2-(4-フルオロフェニル)エ チル]-4-ピペリジンメタノール(3)	約5wt/wt%
乳糖-水和物	約79wt/wt%
微結晶セルロース	約10wt/wt%
クロスカルメロースナトリウム	約5wt/wt%
コロイド状二酸化ケイ素	約0.4wt/wt%
ステアリン酸マグネシウム	約0.5wt/wt%

30

【0333】

本発明のもう一つ上のより好ましい医薬組成物は次の通りである：

【表 5】

成 分	% wt/wt
(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル) -1-[2-(4-フルオロフェニル)エ チル]-4-ピペリジンメタノール(3)	約10wt/wt%
乳糖-水和物	約74wt/wt%
微結晶セルロース	約10wt/wt%
クロスカルメロースナトリウム	約5wt/wt%
コロイド状二酸化ケイ素	約0.4wt/wt%
ステアリン酸マグネシウム	約0.5wt/wt%

10

【0334】

本発明のもう一つのより好ましい医薬組成物は次の通りである：

【表 6】

20

成 分	% wt/wt
(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル) -1-[2-(4-フルオロフェニル)エ チル]-4-ピペリジンメタノール(3)	約6wt/wt%
乳糖-水和物	約83wt/wt%
微結晶セルロース	約6wt/wt%
クロスカルメロースナトリウム	約3wt/wt%
コロイド状二酸化ケイ素	約0.2wt/wt%
ステアリン酸マグネシウム	約0.75wt/wt%

30

【0335】

本発明のもう一つ上のより好ましい医薬組成物は次の通りである：

【表 7】

成 分	% wt/wt
(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル) -1-[2-(4-フルオロフェニル)エ チル]-4-ピペリジンメタノール(3)	約7wt/wt%
乳糖-水和物	約80wt/wt%
微結晶セルロース	約7wt/wt%
クロスカルメロースナトリウム	約4wt/wt%
コロイド状二酸化ケイ素	約0.3wt/wt%
ステアリン酸マグネシウム	約0.75wt/wt%

10

【0336】

本発明のもう一つのより好ましい医薬組成物は次の通りである：

【表 8】

20

成 分	% wt/wt
(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル) -1-[2-(4-フルオロフェニル)エ チル]-4-ピペリジンメタノール(3)	5
乳糖-水和物	79.1
微結晶セルロース	10
クロスカルメロースナトリウム	5
コロイド状二酸化ケイ素	0.4
ステアリン酸マグネシウム	0.5

30

【0337】

本発明のもう一つ上のより好ましい医薬組成物は次の通りである：

【表 9】

成 分	% wt/wt
(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル) -1-[2-(4-フルオロフェニル)エ チル]-4-ピペリジンメタノール(3)	9.963
乳糖-水和物	74.2
微結晶セルロース	9.963
クロスカルメロースナトリウム	4.981
コロイド状二酸化ケイ素	0.3736
ステアリン酸マグネシウム	0.4981

10

【0338】

本発明のもう一つのより好ましい医薬組成物は次の通りである：

【表 10】

20

成 分	% wt/wt
(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル) -1-[2-(4-フルオロフェニル)エ チル]-4-ピペリジンメタノール(3)	6.25
乳糖-水和物	83.39
微結晶セルロース	6.25
クロスカルメロースナトリウム	3.125
コロイド状二酸化ケイ素	0.2344
ステアリン酸マグネシウム	0.75

30

【0339】

本発明のもう一つ上のより好ましい医薬組成物は次の通りである：

【表 1 1】

成 分	% wt/wt
(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)	7.692
乳糖-水和物	79.73
微結晶セルロース	7.692
クロスカルメロースナトリウム	3.846
コロイド状二酸化ケイ素	0.2885
ステアリン酸マグネシウム	0.75

10

【0340】

前記で述べたように、すべての上記組成物において、組成物中の(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)は不特定の粒度または約25 μ m~約250 μ mの粒度範囲を有する。

20

【0341】

本発明の医薬組成物が錠剤のような固体の投与単位形態である場合、組成物の内容物は均一であることが望ましい。薬剤物質の粒度分布が使用される賦形剤の粒度分布に近いと固体の投与単位形態の内容物の均一性が改善されるため、錠剤のような固体の投与単位組成物を作るのに最も好ましい(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の粒度分布は(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の粒度分布が錠剤を作るのに使用される賦形剤の粒度分布に近いものである。

30

【0342】

例えば、上記で示したように、本発明の好ましい医薬組成物は主要な成分としてラクトース-水和物を含有する。所定量のラクトース-水和物において、約50重量%以上のラクトース-水和物は典型的に粒度が約75 μ m~約250 μ mの範囲内の粒子として存在する。したがって、薬剤物質の粒度分布が使用される賦形剤の粒度分布に近いと錠剤の内容物の均一性が改善されるため、主要な成分としてラクトース-水和物を含有する本発明の組成物において、約50重量%以上の(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)が約75 μ m~約250 μ mの粒度を有することが好ましい。

40

【0343】

したがって、本発明はそれにより粒度範囲が約25 μ m~約250 μ mの(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)、例えばその粒子の約50重量%以上が約75 μ m~約250 μ mの範囲内の粒度である(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を製造することができる任意の結晶化法もまた提供する。

【0344】

この結晶化法は典型的には約25 μ m~約250 μ mの粒度範囲を有する、より典型的には約30 μ m~約240 μ mの粒度範囲を有する、そして最も典型的で最も好ましくは約38 μ m~約224 μ mの粒度範囲を有する(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオ

50

ロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を提供する。典型的には、そのようにして結晶した(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)もまた、典型的には約3重量%~約60重量%の物質が約45 μ m未満の粒度を有し、約0.5重量%~約60重量%の物質が約90 μ mより大きな粒度を有し、そして約25重量%~約85重量%の物質が約45 μ m~約90 μ mの粒度範囲を有する粒度分布を示す。より典型的には、粒度分布は約5重量%~約55重量%の物質が約40 μ m未満の粒度を有し、約1重量%~約55重量%の物質が95 μ mより大きな粒度を有し、そして約30重量%~約80重量%の物質が約40 μ m~約95 μ mの粒度範囲を有する。最も典型的で最も好ましくは、粒度分布は約8重量%~約53重量%の物質が約38 μ m未満の粒度範囲を有し、約33重量%~約78重量%の物質が約38 μ m~約101 μ mの粒度範囲を有し、そして約2重量%~約50重量%の物質が約101 μ m~約224 μ mの粒度範囲を有する。

10

【0345】

この結晶化法は2段階で行なわれる。最初に、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の約4%~約20%を使用して高過飽和での結晶化により種結晶を生成し、残りの(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を加えるとそれが存在する種結晶の上で結晶するように溶媒組成を(種結晶を溶解することなく)調整する。第2に、溶媒組成および温度変化が種結晶上での結晶化により緩和する過飽和を引き起こすように(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の濃縮溶液を種結晶に加える。

20

【0346】

例えば、最初に、1つの容器中で結晶させる(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の約4%~約20%を使用して、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の種結晶を含有する(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の飽和溶液を生成する(溶液1)。次に、残りの(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)が中温(すなわち約35~約75の温度)で高い溶解度を示し、選択した溶媒が溶液1に存在する種結晶と組み合わせると過飽和溶液を生成する、そうでなければ(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の再結晶に適している溶媒、例えば水性イソプロパノールに熱的に溶解し、それにより溶液2を生成する。次に、溶液2を溶液1に加え、必要に応じて単離温度での溶解度を最小限にすることにより許容収率を維持するために適当なアンチソルベント、例えば水を加えて溶媒組成を調整する。次に、溶解した(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を存在する種結晶上で結晶させる。本明細書で使用される「アンチソルベント」なる用語は当該物質に不向きな溶媒を意味し、それを物質の溶液に加えると、物質を沈殿させるか、またはその溶解度を低下させる。

30

40

【0347】

溶液1は最初に結晶させる(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の約1%~約6%を(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)が比較的高い溶解度を示す適当な溶媒、例えばメタノールに溶解して調製することができる(溶液3)。次に、溶液3および適当なアンチソルベント、例えば水を好ましくは溶液3およびアンチソルベントを別の容器に、好ましくは一定の速度および一定の割合で連続的に供給することにより入れて溶液4を生成する。第2に、別の容器中で、結晶させる(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフ

50

エニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)の約3% ~ 約12%を(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)が溶液2で使用される溶媒よりも低い溶解度を示す溶媒、例えばイソプロパノールに溶解して溶液5を生成する。第3に、溶液5を溶液4に加え、種結晶を含有する飽和溶液を生成する(溶液1)。

【0348】

別法として、溶液1は最初に結晶させる(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)の約1% ~ 約6%を(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)が比較的高い溶解度を示す適当な溶媒、例えばメタノールに溶解して調製することができる(溶液3)。次に、溶液3および適当なアンチソルベント、例えば水を好ましくは溶液3およびアンチソルベントを別の容器に、好ましくは一定の速度および一定の割合で連続的に供給することにより入れて溶液4を生成する。溶液4中で生成する小さな結晶の沈殿はろ過により単離する。第2に、別の容器中で、結晶させる(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)の約3% ~ 約12%を(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)が溶液2で使用される溶媒よりも低い溶解度を示す溶媒、例えばイソプロパノールに溶解して溶液5を生成する。第3に、溶液4から単離した種結晶を溶液5に加え、種結晶を含有する飽和溶液を生成する(溶液1)。

10

20

【0349】

典型的な製造法において、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)を含有する錠剤は次の手順に従って製造され、全成分は製造前に篩分けされる：1) (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)および全ラクトースの一部からなるプレブレンドを(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)およびラクトースを適当なブレンダーに加えてブレンドすることにより製造する；2) 残りのラクトースの約半分を他の適当なブレンダーに加え、次にクロスカルメロースナトリウム、セルロース(好ましくは微結晶性セルロース)およびプレブレンド混合物、その後残りのラクトースをブレンダーに加える；3) 賦形剤およびプレブレンドをブレンドする；4) ステアリン酸マグネシウムおよびコロイド性二酸化ケイ素をブレンダーに加える；5) 各成分をブレンドする；6) 最終ブレンドを圧縮して錠剤にする。その後、フィルムコーティングを錠剤に施すことができる。工程1)で使用される全ラクトースの一部は典型的には本組成物で使用される全ラクトースの重量の約15重量% ~ 約40重量%であり、より典型的には約20重量% ~ 約30重量%である。

30

【0350】

例えば、工程1)で全ラクトースの約28wt/wt%を加え工程2)で残りの全体の約79wt/wt%のうち約51wt/wt%を次の組成物に加えた：

【表 1 2】

成 分	% wt/wt
(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)	約5wt/wt%
乳糖-水和物	約79wt/wt%(約28wt/wt%を工程1)でそして約51%を工程2)で)
微結晶セルロース	約10wt/wt%
クロスカルメロースナトリウム	約5wt/wt%
コロイド状二酸化ケイ素	約0.4wt/wt%
ステアリン酸マグネシウム	約0.5wt/wt%

10

【0351】

20

他の一つの実施例では、工程1)で全ラクトースの約23wt/wt%を加え、工程2)で残りの全体の約74wt/wt%のうちの約51wt/wt%を次の組成物に加えた：

【0352】

【表 1 3】

成 分	% wt/wt
(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)	約10wt/wt%
乳糖-水和物	約74wt/wt%(約23wt/wt%を工程1)でそして約51%を工程2)で)
微結晶セルロース	約10wt/wt%
クロスカルメロースナトリウム	約5wt/wt%
コロイド状二酸化ケイ素	約0.4wt/wt%
ステアリン酸マグネシウム	約0.5wt/wt%

30

40

【0353】

他の典型的な製造法において、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)を含有する錠剤は次の手順に従って製造され、全成分は製造前に篩分けされる：1)(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)、ラクトース、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウムおよびコロイド性二酸化ケイ素からなるプレブレンドを(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)、ラクトース、微結

50

晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウムおよびコロイド性二酸化ケイ素を適当なブレンダーに加えてブレンドすることにより製造する； 2) プレブレンドを他のブレンダーに篩分けしてブレンドする； 3) 篩分けしたプレブレンドを含有するブレンダーにステアリン酸マグネシウムを篩分けしてブレンドする； 4) 最終ブレンドを圧縮して錠剤にする。その後、フィルムコーティングを錠剤に施すことができる。

【手続補正書】

【提出日】平成21年12月28日(2009.12.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

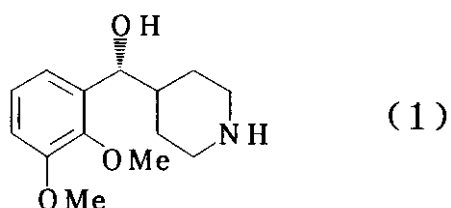
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノールである式(1)：

【化1】

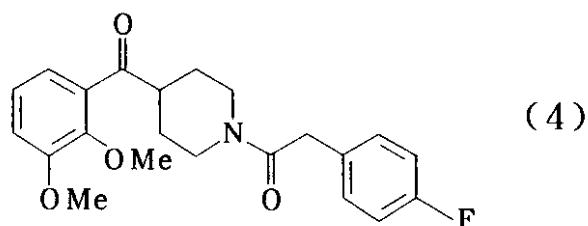


の化合物。

【請求項2】

4 - [オキソ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソ - エチル)ピペリジンである式(4)：

【化2】

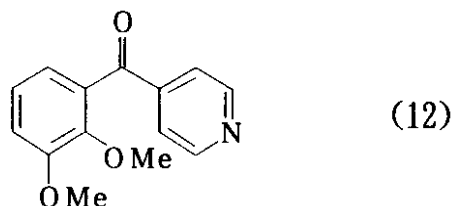


の化合物。

【請求項3】

4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル)ピリジンである式(12)：

【化3】



の化合物。

【請求項4】

ほぼ25 μm ~ ほぼ250 μm までの粒径範囲を有する式(3)の化合物。

【請求項5】

粒径範囲がほぼ 30 μm ~ ほぼ 240 μm までである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

粒径範囲がほぼ 38 μm ~ ほぼ 224 μm までである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

化合物のほぼ 3 重量% ~ ほぼ 60 重量% が約 45 μm より小さい粒径を有し、化合物のほぼ 0.5 重量% ~ ほぼ 60 重量% が約 90 μm より大きい粒径を有し、そして化合物のほぼ 25 重量% ~ 約 85 重量% が約 45 μm から約 90 μm までの粒径範囲を有する、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 8】

化合物のほぼ 5 重量% ~ ほぼ 55 重量% が約 40 μm より小さい粒径を有し、化合物のほぼ 1 重量% ~ ほぼ 55 重量% が 95 μm より大きい粒径を有し、そして化合物のほぼ 30 重量% ~ ほぼ 80 重量% が約 40 μm から約 95 μm までの粒径範囲を有する、請求項 5 に記載の化合物。

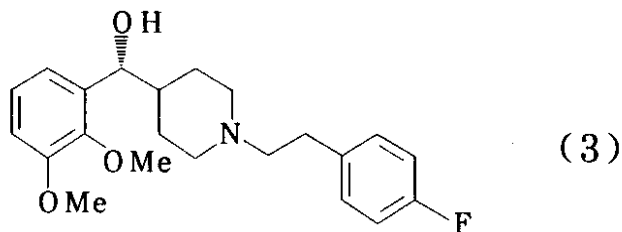
【請求項 9】

化合物のほぼ 8 重量% ~ ほぼ 53 重量% が約 38 μm より小さい粒径範囲を有し、化合物のほぼ 33 重量% ~ ほぼ 78 重量% が約 38 μm から約 101 μm までの粒径範囲を有し、そして化合物のほぼ 2 重量% ~ ほぼ 50 重量% が約 101 μm から約 224 μm までの粒径範囲を有する、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 10】

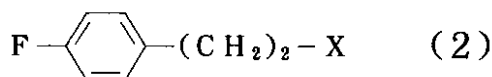
(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールである式 (3):

【化 4】



の化合物を製造する方法であって、化合物 (1) を構造 (2):

【化 5】



(式中、X は、メタンスルホネートである)

の適当な 4 - フルオロフェニルエチルアルキル化剤と反応させることより成る方法。

【請求項 11】

化合物 (3) を製造する方法であって、化合物 (4) を適当なキラル還元剤と反応させることより成る方法。

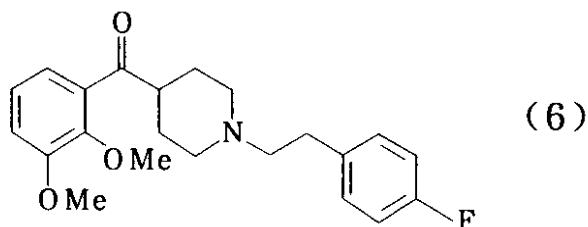
【請求項 12】

キラル還元剤が (+) - β - クロロジソピノカンフェニルボランである、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

化合物 (3) を製造する方法であって、4 - [1 - オキソ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニルエチル) ピペリジンである式 (6):

【化 6】



の化合物を適当なキラル還元剤と反応させることより成る方法。

【請求項 1 4】

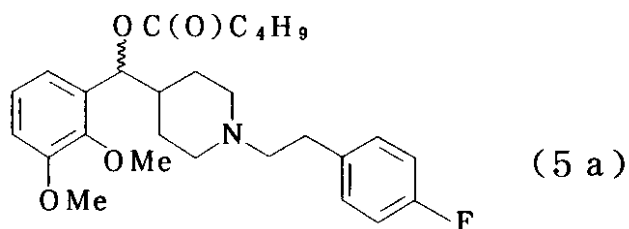
キラル還元剤が (+) - β - クロロジソピノカンフェニルボランである、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

化合物 (3 a) を製造する方法であって、工程：

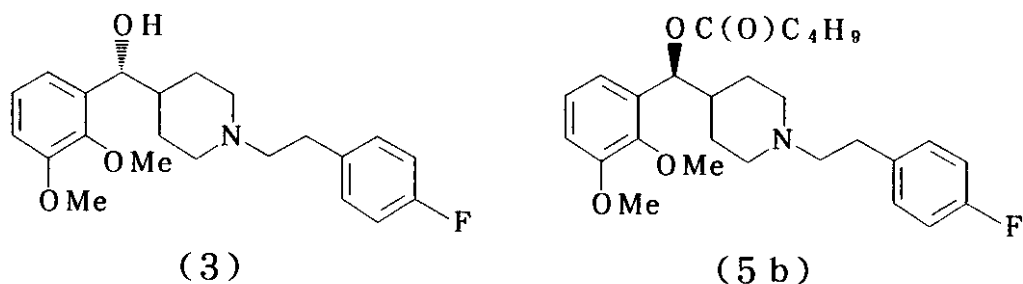
a) α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、酪酸エステルである式 (5 a)

【化 7】



の化合物に選択的酵素加水分解を行って、化合物 (3) と (S) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、酪酸エステルである化合物 (5 b)

【化 8】



との混合物を得ること；

b) 化合物 (3) を化合物 (5 b) から分離すること；
より成る方法。

【請求項 1 6】

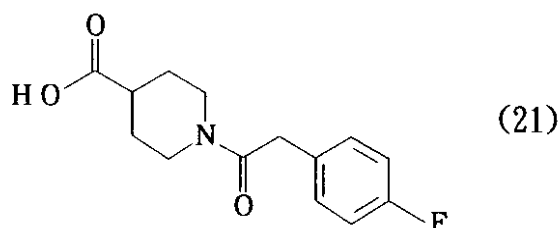
選択的酵素加水分解をカンジダ・シリンドラセア (*Candida cylindracea*) のリパーゼを使用して実施する、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

化合物 (3) を製造する方法であって、工程：

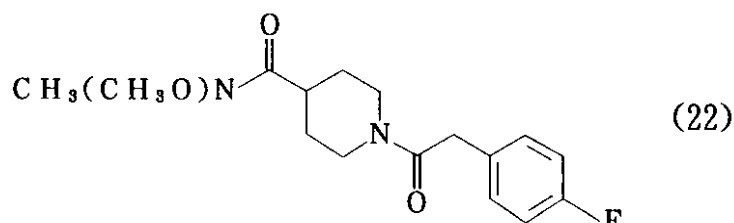
a) (N - 4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジンである式 (2 1)

【化 9】



の化合物を N, O - ジメチルヒドロキシルアミンと反応させて、(N - 4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - (N, O - ジメチルヒドロキシアミノカルボキシ) ピペリジンである式 (2 2)

【化 1 0】



の化合物を生成させること；

b) 化合物 (2 2) をリチオ化したペラトロールと反応させて、化合物 (4) を生成させること；

c) 化合物 (4) を適当なキラル還元剤で還元して、化合物 (3) を生成させること；
より成る方法。

【請求項 1 8】

ほぼ 2 5 μm からほぼ 2 5 0 μm までの粒径範囲を有する化合物 (3) を製造する方法であって、工程：

a) 1 つの容器中で、結晶化させるべき化合物 (3) のほぼ 4 % からほぼ 2 0 % までを使用して、化合物 (3) の種晶を含む化合物 (3) の飽和溶液を生成させること；

b) もう 1 つの容器中で、化合物 (3) を、その中では化合物 (3) が中温で高い溶解度を示して工程 a で形成された溶液中に存在する種晶と合わせたとき溶媒が過飽和溶液を生ずる溶媒に溶解させることによって残りの化合物 (3) の溶液を生成させること；

c) 単離温度での溶解度を最小にすることによって受容できる収率を保持するために適当なアンチソルベントの添加によって溶媒組成を調整しながら、工程 b) で形成された溶液を工程 a) で形成された溶液に加えること；

d) 溶液中の化合物 (3) を種晶上で結晶化させること；

より成る方法。

【請求項 1 9】

工程 a) の種晶を含む飽和溶液を、工程：

1) 1 つの容器中で、化合物 (3) のほぼ 1 % ~ ほぼ 6 % を、化合物 (3) が比較的高い溶解度を示す溶媒に溶解させること；

2) 工程 1) の溶液および適当なアンチソルベントを合わせて別の容器内に入れること；

3) 別の容器中で、化合物 (3) のほぼ 3 % ~ ほぼ 1 2 % を、化合物 (3) が工程 1) で使用したものよりも低い溶解度を示す溶媒に溶解させること；

4) 工程 3) の溶液を工程 2) の溶液に加えること；

によって形成させる、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

工程 1) の溶液および適当なアンチソルベントを、工程 2) において両者を連続的に適当な容器に供給することによって合わせる、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

工程 1) の溶液および適当なアンチソルベントを定速および一定の比率で適当な容器に連続的に供給する、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

工程 1) で使用する溶媒がメタノールである、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 3】

工程 2) で使用するアンチソルベントが水である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 4】

工程 3) で使用する溶媒がイソプロパノールである、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 5】

工程 b) で使用する溶媒がイソプロパノール水溶液である、請求項 1 8 に記載の方法。

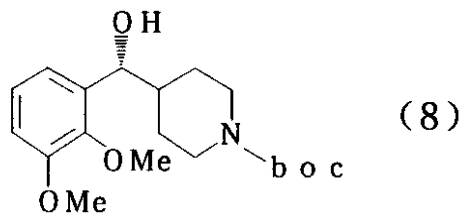
【請求項 2 6】

工程 c) で使用するアンチソルベントが水である、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 7】

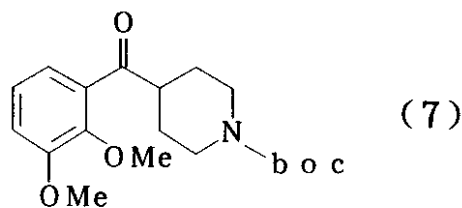
(R) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステルである式 (8)

【化 1 1】



の化合物を製造する方法であって、4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) - 1 - ピペリジンカルボン酸、1, 1 - ジメチルエチルエステルである式 (7)

【化 1 2】



の化合物を適当なキラル還元剤と反応させることより成る方法。

【請求項 2 8】

キラル還元剤が (+) - β - クロロジイソピノカンフェニルボランである、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

キラル還元剤がカリウム 9 - O - (1, 2 - イソプロピリデン - 5 - デオキシ - α - D - キシロフラノシル - 9 - ボラビシクロ[3.3.1]ノナンである、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 3 0】

化合物 (1) を製造する方法であって、工程：

a) 化合物 (1 1) を適当なキラル酸と反応させて、(R) - 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン、キラル酸塩と (S) - 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン、キラル酸塩とのラセミ混合物を得ること；

b) (R) - 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン、キラル酸塩を (S) - 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン、キラル酸塩と反応させて、(R) - 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン、キラル酸塩を得ること；

ル)メチル]ピペリジン、キラル酸塩から分離すること；

c) (R) - 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン、キラル酸塩を適当な塩基と反応させて、化合物 (1) を得ること；

より成る方法。

【請求項 3 1】

キラル酸が (2 R, 3 R) - (-) - ジ - (p - トルオイル) 酒石酸である、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

キラル酸が (2 R, 3 R) - (-) - ジ - (p - アニソイル) 酒石酸である、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 3】

化合物 (1 1) を製造する方法であって、化合物 (1 2) を適当な還元剤と反応させることより成る方法。

【請求項 3 4】

還元剤がロジウム / アルミナである、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

還元剤がロジウム / 炭素である、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 6】

化合物 (1 1) を製造する方法であって、リチオ化したベラトロールを適当な非プロトン性溶媒の存在下において 4 - ピリジンカルボキシアルデヒドである式 (9) の化合物と反応させることより成る方法。

【請求項 3 7】

非プロトン性溶媒がトルエンである、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

非プロトン性溶媒がトルエンとテトラヒドロフランとの混合物である、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 9】

非プロトン性溶媒がトルエンとヘキサンとの混合物である、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 0】

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール；ラクトース一水和物；微結晶性セルロース；クロスカルメロースナトリウム；コロイド状二酸化ケイ素；およびステアリン酸マグネシウムより成る医薬組成物。

【請求項 4 1】

約 3 重量 / 重量 % から約 1 5 重量 / 重量 % までの (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール；約 5 0 重量 / 重量 % から約 9 0 重量 / 重量 % までのラクトース一水和物；約 3 重量 / 重量 % から約 1 5 重量 / 重量 % までの微結晶性セルロース；約 2 重量 / 重量 % から約 1 0 重量 / 重量 % までのクロスカルメロースナトリウム；約 0 . 1 重量 / 重量 % から約 1 重量 / 重量 % までのコロイド状二酸化ケイ素；および約 0 . 1 重量 / 重量 % から約 2 重量 / 重量 % までのステアリン酸マグネシウムより成る、請求項 4 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

約 4 重量 / 重量 % から約 1 1 重量 / 重量 % までの (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール；約 7 0 重量 / 重量 % から約 8 5 重量 / 重量 % までのラクトース一水和物；約 5 重量 / 重量 % から約 1 1 重量 / 重量 % までの微結晶性セルロース；約 3 重量 / 重量 % から約 6 重量 / 重量 % までのクロスカルメロースナトリウム；約 0 . 2 重量 / 重量 % から約 0 . 5 重量 / 重量 % までのコロイド状二酸化ケイ素；および約 0 . 4 重量 / 重量 % から約 0 . 8 重量 / 重量 % までのステアリン酸マグネシウムより成る、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

約 5 重量 / 重量 % (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール ; 約 7.9 重量 / 重量 % ラクトース一水和物 ; 約 1.0 重量 / 重量 % 微結晶性セルロース ; 約 5 重量 / 重量 % クロスカルメロースナトリウム ; 約 0.4 重量 / 重量 % コロイド状二酸化ケイ素 ; および約 0.5 重量 / 重量 % ステアリン酸マグネシウムより成る、請求項 4.2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4.4】

約 1.0 重量 / 重量 % (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール ; 約 7.4 重量 / 重量 % ラクトース一水和物 ; 約 1.0 重量 / 重量 % 微結晶性セルロース ; 約 5 重量 / 重量 % クロスカルメロースナトリウム ; 約 0.4 重量 / 重量 % コロイド状二酸化ケイ素 ; および約 0.5 重量 / 重量 % ステアリン酸マグネシウムより成る、請求項 4.2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4.5】

約 6 重量 / 重量 % (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール ; 約 8.3 重量 / 重量 % ラクトース一水和物 ; 約 6 重量 / 重量 % 微結晶性セルロース ; 約 3 重量 / 重量 % クロスカルメロースナトリウム ; 約 0.2 重量 / 重量 % コロイド状二酸化ケイ素 ; および約 0.75 重量 / 重量 % ステアリン酸マグネシウムより成る、請求項 4.2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4.6】

約 7 重量 / 重量 % (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール ; 約 8.0 重量 / 重量 % ラクトース一水和物 ; 約 7 重量 / 重量 % 微結晶性セルロース ; 約 4 重量 / 重量 % クロスカルメロースナトリウム ; 約 0.3 重量 / 重量 % コロイド状二酸化ケイ素 ; および約 0.75 重量 / 重量 % ステアリン酸マグネシウムより成る、請求項 4.2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4.7】

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールが約 2.5 μm ~ ほぼ 250 μm の粒径を有する、請求項 4.0 に記載の医薬組成物。

【請求項 4.8】

ほぼ 5.0 重量 % 以上の (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールがほぼ 7.5 μm ~ ほぼ 250 μm の粒径範囲を有し、そして 5.0 重量 % 以上のラクトース一水和物がほぼ 7.5 μm ~ ほぼ 250 μm の粒径範囲を有する、請求項 4.7 に記載の医薬組成物。

【請求項 4.9】

固体単位投与形態が錠剤である、請求項 4.8 に記載の医薬組成物。

【請求項 5.0】

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール ; ラクトース一水和物 ; 微結晶性セルロース ; クロスカルメロースナトリウム ; コロイド状二酸化ケイ素 ; およびステアリン酸マグネシウムより成る錠剤を製造する方法であって、工程 :

- 1) (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールおよびラクトースを適当な配合機に加えてブレンドすることによって (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールおよび全ラクトースの一部より成るプレブレンドを製造すること ;
- 2) 残りのラクトースのほぼ半分を別の適当な配合機に加え、この配合機にクロスカルメロースナトリウム、微結晶性セルロース、およびプレブレンド混合物を加え、続いて残りのラクトースを加えてブレンドすること ;
- 3) 上記の配合機にステアリン酸マグネシウムおよびコロイド状二酸化ケイ素を加え、ブレンドして、最終的なブレンドを形成させること ;
- 4) 最終的なブレンドを圧縮して錠剤にすること ;

より成る方法。

【請求項 5 1】

工程 1) で使用する全ラクトースの一部が組成物で使用する全ラクトースの約 1 5 重量 / 重量 % から約 4 0 重量 / 重量 % までである、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

工程 1) で使用する全ラクトースの一部が組成物で使用する全ラクトースの約 2 0 重量 / 重量 % から約 3 0 重量 / 重量 % までである、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール ; ラクトース一水和物 ; 微結晶性セルロース ; クロスカルメロースナトリウム ; コロイド状二酸化ケイ素 ; およびステアリン酸マグネシウムより成る錠剤を製造する方法であって、工程 :

1) (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、ラクトース、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウムおよびコロイド状二酸化ケイ素を適当な配合機に加えてブレンドすることによって (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、ラクトース、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウムおよびコロイド状二酸化ケイ素より成るプレブレンドを製造すること ;

2) このプレブレンドを篩を通してスクリーニングして別の配合機に入れてブレンドすること ;

3) このスクリーニングしたプレブレンドを含む配合機にステアリン酸マグネシウムをスクリーニングして入れてブレンドすること ;

4) 最終的なブレンドを圧縮して錠剤にすること ;

より成る方法。

【請求項 5 4】

精神分裂病、不安、異型アングナ、拒食症、レイノー現象、間欠性跛行、冠状または末梢血管痙攣、線維筋痛、不整脈、血栓疾患を治療するための、治療上有効量の、7 5 μ m ~ 2 5 0 μ m の粒径範囲を有する (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを含有する医薬。

【請求項 5 5】

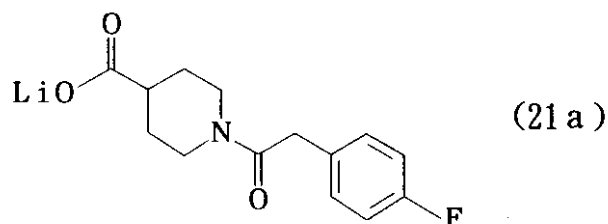
神経弛緩剤治療に関連する錐体外路症状を制御するための、治療上有効量の、7 5 μ m ~ 2 5 0 μ m の粒径範囲を有する (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールを含有する医薬。

【請求項 5 6】

化合物 (3) を製造する方法であって、工程 :

a) 化合物 (2 1) を水酸化リチウムと反応させて、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン、リチウム塩である化合物 (2 1 a)

【化 1 3】



を生成させること ;

b) 化合物 (2 1 a) をリチオ化したベラトロールと反応させて、化合物 (4) を生成させること ;

c) 化合物 (4) を適当なキラル還元剤で還元して、化合物 (3) を生成させること ;

より成る方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

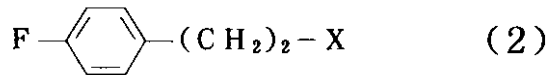
【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0005】

【化 1】



(式中、X は、ハライドまたはメタンスルホネートである)

の適当な 4 - フルオロフェニルエチルアルキル化剤と反応させることより成る、(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)を製造する方法が提供される。

4 - クロロ - (2 - ハロエチル)ベンズンを用いるピペリジンのアルキル化は、Gilligan らによる In J. Med. Chem. 1992, 35, 4344-4361 に記載されている。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

本発明のもう 1 つの態様においては、4 - [1 - オキソ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(4)を(+) - β - クロロジイソピノカンフェニルボランのような適当なキラル還元剤と反応させることより成る、(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)を製造する方法が提供される。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(3)の製造において有用な特定の新規な中間体もまた、本発明によって包含され、これらは：(R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール(1)；4 - [1 - オキソ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(4)；3) (R) - α - (2,3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール、(2S,3S) - (+) - ジ - (p - アニソイル)酒石酸塩(3a)；4) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(10)；5) 4 - (2,3 - ジメトキシベンゾイル)ピペリジン(12)；および 6) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(20)である。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

また、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)の製造において有用な種々の中間体を製造するための特定の新規な方法も本発明において提供される。例えば、4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピリジン(10)に、炭素上のロジウムのような適当な触媒を使用して接触水素化を行うことより成る、4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)を製造する方法が提供される。4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペリジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル(7)を(+)- β -クロロジイソピノカンフェニルボランまたはカリウム9-O-(1,2-イソプロピリジン-5-デオキシ- α -D-キシロフラノシル-9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンのような適当なキラル還元剤と反応させることより成る、(R)-4-(1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル(8)を製造する方法が提供される。また、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-4-ピペリジンメタノール(1)を製造する方法であって、工程：a) 4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)を(2R,3R)-()-ジ-(p-トルオイル)酒石酸または(2R,3R)-()-ジ-(p-アニソイル)酒石酸のような適当なキラル酸と反応させて、(R)-4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン、キラル酸塩と(S)-4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン、キラル酸塩とのラセミ混合物を得ること；b) (R)-4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン、キラル酸塩を(S)-4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン、キラル酸塩から分離すること；およびc) (R)-4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン、キラル酸塩を適当な塩基と反応させて、(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-4-ピペリジンメタノール(1)を得ることより成る方法が提供される。また、4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)を製造する方法であって、4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)ピリジン(12)を触媒としてロジウム/アルミナまたはロジウム/炭素を用いる接触水素化のように、適当な還元剤と反応させることより成る方法が提供される。さらに、4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(20)を製造する方法であって、4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)を適当な還元剤と反応させることより成る方法が提供される。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

スキームA、工程bでは、4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)を(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(3)に変換する。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

例えば、4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) をテトラヒドロフランのような適当な溶媒中で (+) - β - クロロジイソピノカンフェニルボランのような適当なキラル還元剤と接触させる。反応体を典型的には、約 5 から約 30 までの温度範囲で約 2 時間ないし 100 時間、一緒に攪拌する。この反応は、典型的には、アセトアルデヒドでクエンチして、(R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を当技術分野で公知のとおり抽出法によって反応領域から回収し、クロマトグラフィーによって精製して、典型的にはほぼ 60 % ee ~ ほぼ 85 % ee の (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) を得ることができる。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0057

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0057】

スキーム A で使用するための出発物質は、種々の方法によって製造することができる。例えば、スキーム A、工程 a で使用するための (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール (1) は、スキーム F に示すとおり種々の方法によって製造することができる。スキーム A、工程 b で使用するための 4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) は、スキーム J におけるようにして製造することができる。スキーム A、工程 c で使用するための α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) は、米国特許第 5, 169, 096 号に記載されたようにして、スキーム C、スキーム D またはスキーム I で説明するようにして製造することができる。

上に述べたように、スキーム A、工程 a で使用するための (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - ピペリジンメタノール (1) は、スキーム F で説明するようにして製造することができる。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0085

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0085】

スキーム I、工程 a では、4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) - ピペリジン (4) を還元して、 α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) を得る。

例えば、4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) - ピペリジン (4) を、約 - 15 から約 60 までの温度範囲で約 30 分ないし約 10 時間、トルエン、テトラヒドロフラン、またはトルエン/テトラヒドロフランの混合物類のような適当な溶媒中で水素化ビス (2 - メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウムまたはボランのような適当な還元剤と接触させる。水酸化ナトリウムまたはジエチレントリアミンのような適当な塩基でクエンチした後、 α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) を当技術分野で公知の抽出法によって反応領域か

ら回収することができ、再結晶によって精製することができる。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0087

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0087】

スキーム I、工程 c では、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (20) を還元して、 α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) を得る。

例えば、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (20) を、約 - 20 から約 60 までの温度範囲で約 1 時間ないし 5 時間、トルエン、テトラヒドロフランなどのような適当な溶媒中でボランまたはボラン - ジメチルスルフィド錯体のような適当な還元剤と接触させる。ジエチレントリアミンのような適当な塩基でクエンチした後、 α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) を当技術分野で公知の抽出法または濾過によって反応領域から回収することができる。

【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0088

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0088】

スキーム I、工程 a で使用するための 4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) は、スキーム J に記載するようにして製造することができる。スキーム I、工程 b で使用するための 4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニルエチル) ピペリジン (6) は、米国特許第 5, 169, 096 号に記載されているか、またはスキーム K に記載するようにして製造することができる。スキーム I、工程 c で使用するための 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (20) は、スキーム M に記載するようにして製造することができる。

【手続補正 12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0089

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0089】

上述したように、スキーム I、工程 a で使用するための 4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) は、スキーム J で説明するようにして製造することができる。

【手続補正 13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0091

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0091】

スキーム J、工程 a では、4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン (16)

を適当な 4 - フルオロフェニルアセチル化試薬と反応させて、4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) を得る。

例えば、4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピペリジン (16) を、水酸化物 (例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム) および有機アミン塩基 (例えばジエチルアミン およびジイソプロピルエチルアミン) のような適当な塩基性捕捉剤の存在下において、約 - 15 から約室温までの温度範囲で約 30 分ないし 5 時間、トルエンまたは水性トルエンのような適当な溶媒中で塩化 4 - フルオロフェニルアセチルのような適当な 4 - フルオロフェニルアセチル化試薬と接触させる。4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができる。

【手続補正 14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0094

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0094】

スキーム J、工程 d では、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - (N, O - ジメチルヒドロキシアミノカルボキシ) ピペリジン (22) をリチオ化したベラトロールと反応させて、4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) を得る。

【手続補正 15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0095

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0095】

例えば、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - (N, O - ジメチルヒドロキシアミノカルボキシ) ピペリジン (22) を、約 - 78 から室温までの温度範囲で 2 時間ないし 12 時間、テトラヒドロフランのような適当な溶媒中でリチオ化したベラトロールと接触させる。4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができ、クロマトグラフィーによって精製することができる。

【手続補正 16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0096

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0096】

スキーム J、工程 e では、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン (21) をリチオ化したベラトロールと反応させて、4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) を得る。

例えば、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン (21) を、約 - 78 から室温までの温度範囲で約 2 時間ないし 12 時間、テトラヒドロフランのような適当な溶媒中でリチオ化したベラトロールと接触させる。4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができ、クロマトグラフィーによって精製することができる。

【手続補正 17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0098

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0098】

スキーム J、工程 g では、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン、リチウム塩 (21a) をリチオ化したベラトロールと反応させて、4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) を得る。

例えば、N - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 4 - カルボキシルピペリジン、リチウム塩 (21a) を、約 - 25 から約室温までの温度範囲で約 15 分ないし約 12 時間、テトラヒドロフランのような適当な溶媒中でリチオ化したベラトロールと接触させる。4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができ、クロマトグラフィーによって精製することができる。

【手続補正 18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0116

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0116】

先に述べたように、スキーム I、工程 c で使用するための 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (20) は、スキーム M に記載するようにして製造することができる。

【手続補正 19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0118

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0118】

スキーム M、工程 a では、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (11) を適当な 4 - フルオロフェニルアセチル化試薬と反応させて、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (20) を得る。

【手続補正 20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0119

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0119】

例えば、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (11) を、水酸化ナトリウムのような適当な塩基の存在下において、0 から 50 までの温度範囲で 15 分ないし 5 時間、メタノール、トルエン、トルエン / メタノール、水性トルエン、メタノール / 酢酸、メタノール / 酢酸 / トルエン、またはトルエン / 酢酸のような適当な溶媒中で塩化 4 - フルオロフェニルアセチルのような適当な 4 - フルオロフェニルアセチル化試薬と接触させる。4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリ

ジン(20)は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収することができ、蒸留によって精製することができる。

【手続補正21】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0120

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0120】

スキームM、工程bでは、4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)を還元して、4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(20)を得る。

【手続補正22】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0121

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0121】

例えば、4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)を、場合により水酸化ナトリウムのような適当な触媒の存在下において、室温で約2時間ないし24時間、エタノールのような適当な溶媒中で水素化ホウ素ナトリウムのような適当な還元剤と接触させる。4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(20)は、当技術分野で公知の抽出法によって反応領域から回収して、クロマトグラフィーによって精製することができる。

【手続補正23】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0122

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0122】

スキームM、工程aで使用するための4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)は、スキームF、工程c、e、およびfで説明したようにして製造することができる。スキームM、工程bで使用するための4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)は、先にスキームJで説明したようにして製造することができる。

(R)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールを製造するための好ましい方法をスキームNに示す。

【手続補正24】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0126

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0126】

スキームN、工程cでは、先にスキームM、工程aで説明したように4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)を適当な4-フルオロフェニルアセチル化試薬と反応させて、4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメ

トキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (2 0) を得る。

【手続補正 2 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 2 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 2 7】

スキーム N、工程 d では、先にスキーム I、工程 c で説明したように 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (2 0) を還元して、 α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) を得る。

【手続補正 2 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 3 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 3 6】

実施例 2

スキーム A、工程 b : (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3)

テトラヒドロフラン (10 ml) 中における 4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) (1.5 g、3.8 ミリモル) の溶液を (+) - β - クロロジイソピノカンフェニルボラン (6.0 g、18 ミリモル) で処理した。得られた溶液を周囲温度で 60 時間攪拌した。反応混合物をアセトアルデヒド (1 ml) で処理し、一晚攪拌した。混合物を NaOH (2 N) で処理し、トルエンで抽出した。有機抽出物を H₂O で洗浄し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、3 : 1 の EtOAc / トルエン) により処理して表題化合物 (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3) (0.6 g、収率 40%、90 : 10 (R : S)) を得た。

【手続補正 2 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 3 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 3 7】

実施例 3

スキーム A、工程 c : (R) - α - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (3)

4 - [1 - オキソ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニルエチル) - ピペリジン (6) 塩酸塩 (212 g、0.52 モル)、水性 NaOH (1 N、1 L) および塩化メチレン (2 L) の混合物を室温で 30 分間攪拌した。相を分離し、水相を塩化メチレン (1 L) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (1.5 L) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮 (30 / 20 トル) して残留物を得、それを無水テトラヒドロフラン (400 ml) に溶解した。得られた溶液をテトラヒドロフラン (860 ml) 中における 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン - β - クロロジイソピノカンフェニルボラン ((+) - lpc2BCl、500 g、1.56 モル) の溶液に加え、混合

物を室温で3日間攪拌した。水(210ml)、次に30% H_2O_2 (260ml)を10 で1.5時間にわたって溶液に加えた。得られた混合物を塩化メチレン(2L)で抽出した。有機相を10% NaHSO_3 (1L)、5% NaOH (1L)およびブライン(1L)で洗浄し、乾燥(MgSO_4)した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮(30 / 20トル)して残留物を得、それを2つの部分に分けた。それぞれの部分をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、10cm $\times$ 15cm、2Lのヘキサン、3LのEtOAc:ヘキサン(1:4)、4LのEtOAc:ヘキサン(1:1)および4LのMeOH:EtOAc(1:19)で溶離した)により精製した。所望のフラクション(TLC、 R_f 0.28、1:19のMeOH:EtOAc)を合一し、濃縮(35 / 20トル)して表題化合物(5)を白色の固体[(R)-体を多く含む、130g、収率67%、82% ee]として得た。融点 = 105 ~ 108 。

IR (KBr) 3558, 3422, 3141, 2962, 2942, 2833, 2804, 1600, 1584, 1510, 1478, 1430, 1302, 1266, 1222, 1081, 1041, 1006, 836, 792, 755cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.7-7.2(m, 7H, アリール), 4.63 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, CHO), 3.87 (s, 6H, OCH_3 's), 3.1 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.5 (m, 3H), 1.8-2.1 (m, 3H), 1.7 (m, 1H), 1.2-1.6 (m, 3H)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 161.3 (d, $J_{\text{F-C}}=242.3$ Hz), 152.4, 146.5, 136.4, 136.0, 130.0, 123.9, 119.3, 115.0 (d, $J_{\text{F-C}}=10.5$ Hz), 111.4, 74.5, 60.9, 55.7, 53.7, 42.8, 32.9, 28.8, 28.7

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -118.1

MS (CI, CH_4) m/z (相対強度) 374 (MH^+ , 65%), 356 (68), 364 (27), 342 (6), 322 (8), 264 (100), 236 (7)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +10.3^\circ$ (c 1.04, CHCl_3)

元素分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FNO}_3$ (373.5)):

計算値 C 70.75; H 7.56; N 3.75

実測値 C 70.53; H 7.73; N 3.63

【手続補正28】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0279

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0279】

実施例85

スキームI、工程a: α - (2,3-ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4 - ピペリジンメタノール(5)

機械攪拌器を備えた4接合ヘッド、熱電対のあるサーモウェル、上部に窒素バブラーのある凝縮器および60mlの均圧添加ポートを取り付けた100mlのジャケット付き樹脂ポットにナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウム水素化物(10mlの70重量%トルエン溶液)およびトルエン(15g)を入れた。添加ポートに4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)(10g)およびトルエン(35g)を入れた。4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン/トルエン溶液を25 で10分にわたって水素化物/トルエン溶液にゆっくりと加えた(発熱(38)した)。反応混合物を周囲温度で1.5時間(28)攪拌した。5%水酸化ナトリウム水溶液(6.96g)を加えて反応混合物を急冷すると、白色の粒状固体が沈殿した。さらに3.0gの5%水酸化ナトリウム水溶液を加え、スラリーを10分間攪拌し、放置し、相を30分間分離した。相を分離し、水相をトルエン(50g)で抽出し、合一したトルエン相を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。相を分離し、有機相を回転蒸発(28Hg、58 浴)により濃縮して表題化合物(5)を赤味がかかったオレンジ色の溶液(30.65g)として得た。

【手続補正29】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 2 8 0

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 8 0 】

実施例 8 6 a

スキーム I、工程 a : α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5)

機械攪拌器、熱電対のあるサーモウェル、ストッパーのある 1 L の均圧添加ロート、および上部に窒素パプラーのある還流冷却器を備えた 5 L の四つ口Mortonフラスコに 4 - [1 - オキソ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) (635 g の 29.9 重量 % トルエン溶液、189.8 g、0.49 モル) を入れた。溶液を - 12 まで冷却し、添加ロートにボラン / テトラヒドロフラン溶液 (9.88 g の 9.0 M 溶液) を 2 回に分けて入れた。ボラン / テトラヒドロフラン溶液を 20 分にわたって 4 - [1 - オキソ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン / トルエン溶液に加えると内部の反応温度は 8 になった。反応混合物を 1 時間にわたって 55 まで加温し、その温度で 1.5 時間保持し、反応混合物を 25 まで冷却し、メタノール (124 g) を 5 分にわたって加えた (最初に急速な気体発生が観察された)。20 分間攪拌した後、ジエチレントリアミン (133 g) を一度に加えると溶液が濁った。次に、溶液を 65 まで加温し、その温度で 2 時間保持した。次に、反応混合物を 40 以下の温度まで冷却し、水 (1216 g) およびテトラヒドロフラン (900 g) を加えた。混合物を 20 分間攪拌した後、相を放置し、相を分離した (20 分)。相を分離し、有機相を表題化合物 (2.46 kg) を含有する湿性溶液として保存した。

【手続補正 3 0】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 2 8 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 8 2 】

実施例 8 6 b

スキーム I、工程 a : α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5)

機械攪拌器、熱電対のあるサーモウェル、ストッパーのある 250 ml の均圧添加ロート、および上部に窒素パプラーのある還流冷却器を備えた 500 ml の四つ口フラスコに、67.1 g (10.0 g、0.054 モル) の 4 - [1 - オキソ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) の 29.8 重量 % トルエン溶液を入れた。溶液を - 11 まで冷却し、添加ロートに 104 g の 1.0 M ボラン / テトラヒドロフラン溶液を入れた。ボラン / T H F 溶液を 5 分にわたって 4 - [1 - オキソ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) / トルエン溶液に加えると内部の反応温度は 2 になった。反応混合物を 1 時間にわたって 55 まで加温し、その温度で 1.5 時間保持し、反応混合物を 40 まで冷却し、13 g のメタノールを 5 分にわたって加えた (最初に急速な気体発生が観察された)。20 分間攪拌した後、14 g のジエチレントリアミンを一度に加えると溶液が濁った。次に、溶液を 65 まで加温し、その温度で 2 時間保持した。次に、反応混合物を 35 以下の温度まで冷却し、130 g の水および 130 g のテトラヒドロフランを加えた。混合物を 20 分間攪拌した後、相を放置し、相を分離した (20 分)。相を分離し、有機相を湿性溶液 (250.1 g) として保存した。250.1 g の溶液は H P L C 分析により測定して 17.9 g (収率 93 %) の粗製 α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) を含んでいた。

【手続補正 3 1】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 2 8 4

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 8 4 】

実施例 8 7

スキーム I、工程 a : α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5)

温度を 25 以下に維持しながら、実施例 9 4 のスキーム J、工程 a からの 4 - [1 - オキソ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (4) のトルエン溶液にテトラヒドロフラン中の 1 M ボラン溶液 (165kg、184 モル) を加えた。ボラン溶液のラインを約 16kg のテトラヒドロフランでフラッシュした。溶液を少なくとも 3 時間約 60 に加熱した。溶液を冷却し、温度を 25 以下に維持しながらメタノール (21kg) を加えた。次に、溶液を少なくとも 30 分間約 40 に加熱した。約 25 で溶液にジエチレントリアミン (22.2kg) を加え、溶液を少なくとも 3 時間 65 以上に加熱した。溶液を約 25 まで冷却し、約 186kg のテトラヒドロフランおよび約 204kg の水を加えた。相を分離した¹⁾。有機相を真空蒸留により濃縮した²⁾。殆どのテトラヒドロフランを除去すると、2 つの相が生成した。温度を約 60 に維持しながらトルエン (566kg) を加え、相を分離した。有機相中の α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) の濃度を真空蒸留により 25 ~ 30 重量 % に調整した³⁾。溶液を - 10 以下に冷却し、 α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) をろ過により集めた。湿ったケーキを約 14kg の冷イソプロパノールで洗浄して典型的に 25.0 kg の α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5) を得た。

1) 溶液中の α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールの重量 % は H P L C 分析により測定することができる。

2) 3 回の作業 (水を加えるまで) により得られた有機相を適当な反応器中で合一し、1 つのバッチとして処理した。

3) α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノールの重量 % は HPLC 分析により測定した。濃度を調整する必要がある場合、追加のトルエンを加えることができる。

【手続補正 3 2】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 2 8 7

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 8 7 】

実施例 8 9

スキーム I、工程 c : α - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ピペリジンメタノール (5)

機械攪拌器、窒素パブラー、還流冷却器、添加ロートおよび熱電対を備えた 100ml の四つ口丸底フラスコに 5.06 g (13.1 ミリモル) の 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル) ピペリジン (20) および 25ml のトルエンを入れた。得られた溶液を - 16 まで冷却した。添加ロートにテトラヒドロフラン中における 30ml の 1 M ボラン - テトラヒドロフラン複合体 (30 ミリモル) を入れた。反応混合物の温度を - 8 ~ - 17 に維持しながら、ボラン - テトラヒドロフラン複合体を 7 分間にわたって反応容器に加えた。反応混合物を 1.5 時間にわたって 55 まで加温し、その温度で 2 時間保持した。

【手続補正 3 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0289

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0289】

実施例90

スキームI、工程c： α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)

熱電対のあるサーモウエル、機械攪拌器を備えた4接合ヘッド、60mlの添加ロート、上部に窒素バブラーのある還流冷却器およびストッパーを取り付けた250mlのジャケット付き底部排水樹脂ポットに実施例113のスキームM、工程aからのトルエン中における4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキシ-エチル)ピペリジン(20)の16.7重量%溶液(95.1g、0.041モル)を入れた。添加ロートに8.8ml(0.09モル)のボラン-ジメチルスルフィドを入れた。ボラン-ジメチルスルフィド複合体を25℃で10分にわたって4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキシ-エチル)ピペリジン(20)/トルエンに滴加した。反応混合物を50℃まで加温し(ジメチルスルフィドの発生が観察された)、その温度で窒素雰囲気下、3時間保持した。次に、混合物を約30℃まで冷却し、添加ロートに10.7gのメタノールを入れた。急速に気体が発生するために、最初に1/3のメタノールを非常にゆっくりと加えた。次に、反応混合物を50℃まで加温し、添加ロートに11.5g(0.11モル)のジエチレントリアミン(DETA)を入れた。DETAを一度に加え、反応混合物を65℃まで加温し、3時間攪拌し、49.2gの水を加えた。混合物を55℃まで冷却し、相を分離した。還流冷却器を受け器のある蒸留ヘッドに取り替え、溶液を加温した。溶液を共沸乾燥し、濃縮した。トルエン中における α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)の34.2重量%溶液を一晩周囲温度までゆっくりと冷却し、-20℃まで冷却した。生成物を吸引ろ過により集め、8.2gの冷イソプロパノール(5)で洗浄し、真空(31Hg)下70℃で12時間乾燥して12.5g(82%)の α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)を白色の結晶性物質として得た；融点113~114℃。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.15-6.63 (m, 7H, 芳香族), 4.66-4.61 (m, 1H), 3.66 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.65 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.11 (d, 1H, $J=10.3\text{Hz}$), 2.96 (d, 1H, 11.0Hz), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 3H), 2.11-1.91 (m, 3H), 1.67-1.65 (m, 1H), 1.53-1.20 (m, 3H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 163.0, 159.8, 152.5, 146.6, 136.4, 136.1, 130.0, 129.9, 123.7, 119.7, 115.2, 114.9, 111.6, 96.2, 74.5, 60.8, 60.7, 55.8, 53.7, 42.8, 32.8, 28.7。

【手続補正34】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0290

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0290】

実施例91

スキームI、工程c： α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)

適当な反応器に4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキシ-エチル)ピペリジン(20)(63.6kg、164モル、トルエン中約18重量%)を入れ、トルエンを加えて濃度を約12重量%に調整した。温度を約25℃に維持しながら、この溶液にボラン-メチルスルフィド複合体(96.1%、27.2kg、3

44モル)を加えた¹⁾。溶液を少なくとも3時間約50℃に加熱した。温度を約50℃に維持しながらメタノール(41.3kg)を溶液に加えた。次に、溶液を約65℃まで加熱した。ジエチレントリアミン(44.5kg)を加え、移送ラインを約9kgのメタノールでフラッシュした。次に、溶液を約65℃で少なくとも3時間保持した。温度を約55℃以上に維持しながら水(約190kg)を加え、相を分離した。有機相を約190kgの水で洗浄し、相を約60℃で分離した。有機相中の α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)の濃度を常圧蒸留により約14~30重量%に調整した²⁾。混合物を約-15℃まで冷却し、 α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)をろ過により集めた。湿ったケーキを約32kgのトルエンで洗浄して約49kgの α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)(収率80%)を得た^{3,4)}。

1) 濃度調整に使用されるトルエンの一部をボランメチルスルフィド溶液の移送ラインをフラッシュするために取っておくことができる。

2) α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)の濃度はマスバランスにより推定される。濃度を調整するのに必要な場合、追加のトルエンを加えることができる。

3) 収率は乾燥減量およびHPLC純度を使用して決定される。

4) α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)を真空下で(HPLC分析により測定して)約11重量%まで濃縮し、次に約25℃において1N HClで酸性にすることによりろ液から回収することができる。有機相を捨て、水相を水酸化ナトリウム溶液で中和した。 α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)をトルエンで抽出し、水相を捨てた。トルエン溶液を常圧蒸留により約25~30重量%まで濃縮した(脚注2を参照)。溶液を約-10℃まで冷却し、 α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)をろ過により集めた。湿ったケーキを冷イソプロパノールで洗浄して追加の α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(5)を得た。

【手続補正35】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0291

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0291】

実施例92

スキームJ、工程a: 4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)

機械攪拌器、窒素パブラーおよび125mlの添加ロートを備えた1Lの三口フラスコに4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)ピペリジン(16)(106.1gの19.24重量%トルエン溶液、20.4g、0.08モル)およびジイソプロピルエチルアミン(16.8g、0.13モル)を入れた。溶液を-12℃まで冷却し、添加ロートに4-フルオロフェニルアセチルクロライド(71.5gの26.55重量%トルエン溶液、19.0g、0.11モル)を入れた。酸塩化物/トルエン溶液を内部の反応温度を5℃以下に維持するような速度で17分にわたって加えた。反応混合物を25℃まで加温し、1時間攪拌した。反応混合物に濃塩酸(4.7g)および水(100g)を加えた。混合物を5分間攪拌し、相を分離し、有機相を回転蒸発(29Hg、60℃浴)により濃縮してオレンジ色がかった褐色の溶液(128.4g)を得た。この4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)の溶液をさらに精製することなく実施例85のスキームI、工程aに使用することができる。

【手続補正36】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0292

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0292】

実施例93

スキームJ、工程a：4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)

機械攪拌器、125mlの添加ポートおよび窒素パブラーを備えた500mlの三口フラスコに4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)ピペリジン(16)(85.9gの17.34重量%トルエン溶液、14.83g、0.059モル)、水(15g)および50重量%水酸化ナトリウム水溶液(7.2g、0.09モル)を入れた。溶液を10℃まで冷却し、添加ポートに4-フルオロフェニルアセチルクロライド(64.2gの19.1重量%トルエン溶液、12.25g、0.071モル)を入れた。酸塩化物/トルエン溶液を5分にわたって加えると発熱(12℃)した。2相の反応混合物を25℃まで加温し、1時間攪拌した。反応混合物に20重量%塩化ナトリウム水溶液(15g)を加えた。相を分離し、有機相を回転蒸発(28Hg、60℃)により濃縮して褐色がかった溶液(154g)を得た。この表題化合物(4)の溶液をさらに精製することなくスキームE、工程aに使用することができる。

シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(1:1=ヘプタン/酢酸エチル)により精製して表題化合物を濃厚で透明な油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.24-6.93 (m, 7H, アロマチック), 4.42 (br-singlet, 1H), 3.87 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.67 (s, 2H, $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 3.25 (m, 1H), 3.08 (t, 1H, $J=5.8$ Hz), 3.81 (t, 1H, $J=5.7$ Hz), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.47 (br-singlet, 2H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 205.3, 169.2, 163.4, 160.2, 152.8, 147.1, 133.8, 130.7, 130.2, 130.1, 124.2, 120.4, 115.7, 115.4, 115.3, 96.1, 61.7, 56.0, 47.7, 45.6, 41.5, 40.1。

【手続補正37】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0293

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0293】

実施例94

スキームJ、工程a：4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)

適当な攪拌反応器に4-フルオロフェニル酢酸(79.4kg、515モル)、N,N-ジメチルホルムアミド(0.5kg、6.8モル)およびトルエン(318kg)を入れた。塩化オキサリル(68.3kg、538モル)を温度を35℃以下に維持するような速度で加えた。溶液を約25℃で少なくとも7時間攪拌し、典型的に4-フルオロフェニルアセチルクロライドの22.1重量%溶液を得た¹⁾。

【手続補正38】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0294

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0294】

適当な反応器に4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)ピペリジン(16)(20.4kg、86.3モル、トルエン中~20重量%)、50重量%水酸化ナトリウム溶液(11.6kg、145モル)および約29kgの水を入れた。混合物を約10℃まで冷却した。4-フルオロフェニルアセチルクロラ

イド/トルエン溶液(17.0kg、90.2モル)を温度を25℃以下に維持するような速度で加えた。添加ラインを約10kgのトルエンでフラッシュし、混合物を約25℃で少なくとも30分間保持した²⁾。相を分離し、有機相を20重量%塩化ナトリウム溶液(29kg)で洗浄した。有機溶液を真空蒸留により元の容量の約1/3まで濃縮し³⁾、実施例87のスキームI、工程aでトルエン溶液として使用した。

1) 溶液の試料を採取し、HPLC分析により4-フルオロフェニルアセチルクロライドの重量%および収率を測定した。

2) 混合物の試料を採取し、HPLC分析により4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)の生成を確認した。

3) 濃縮物の試料を採取し、その重さを量ってHPLC分析により4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)の量を測定した。含水量をカール・フィッシャー分析により測定し、その含水量が300ppmより多い場合は追加のトルエンを加えて蒸留を続けることができる。

【手続補正39】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0298

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0298】

実施例97

スキームJ、工程d：4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)

テトラヒドロフラン(30ml)中におけるベラトロール(3.80g、27.5ミリモル)の溶液を-70℃まで冷却し、BuLiのヘキサン溶液(2.5M、11ml、27.5ミリモル)で処理した。反応混合物を周囲温度まで加温し、3時間攪拌した。混合物を-70℃まで冷却し、テトラヒドロフラン(30ml)中におけるN-(4-フルオロフェニルアセチル)-4-(N,O-ジメチルヒドロキシアミノカルボキシ)ピペリジン(22)(4.04g、13.1ミリモル)の溶液を少しずつ加えて処理した。反応混合物をゆっくりと周囲温度まで加温し、一晩攪拌した。反応混合物をNH₄Cl(飽和、40ml)で急冷し、トルエン(60ml)で希釈し、相を分離した。有機相をH₂Oで洗浄し、乾燥し、有機相を分離した。有機相をH₂Oで抽出し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、4cm×16cmカラム、30%EtOAc/トルエン、物質をトルエン溶液としてカラムに入れた)により処理して表題化合物(4)(1.86g、4.8ミリモル)を得た。

【手続補正40】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0299

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0299】

実施例98a

スキームJ、工程e：4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)

テトラヒドロフラン(100ml)中におけるベラトロール(5.4g、39ミリモル)の溶液を-70℃まで冷却し、BuLiのヘキサン溶液(2.5M、16ml、40ミリモル)で処理した。反応混合物を周囲温度まで加温した。3時間後、スラリーを-70℃まで冷却し、テトラヒドロフラン(50ml)中におけるN-(4-フルオロフェニルアセチル)-4-カルボキシルピペリジン(21)(3.0g、11ミリモル)のスラリーで処理した。反応スラリーを周囲温度まで加温し、一晩攪拌した。暗色の溶液をNH₄Clで急冷し、トルエンで希釈し、有機相を分離し

た。有機相を H_2O で抽出し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた油状物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、30% EtOAc / トルエン)により処理して表題化合物(4)を油状物(1.0 g、収率23%)として得た。

【手続補正41】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0301

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0301】

実施例98c

スキームJ、工程g：4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)

磁気攪拌棒、中隔、40mlの添加ポートおよび温度計を備えた100mlの三口フラスコに4.3 g (0.031モル)のベラトロールおよび35 g のテトラヒドロフランを入れた。溶液を-25℃まで冷却し、添加ポートにn-ブチルリチウムの2.5 Nヘキサン溶液(12.8 ml、0.032モル)を入れた。内部の反応温度を0℃以下に維持するような速度でn-ブチルリチウム溶液を加えた。溶液を0℃で1時間維持し、25℃まで1時間加温した。次に、得られたスラリーを-25℃まで冷却した。

機械攪拌器、熱電対のあるサーモウエル、中隔および窒素バブラーを備えた250mlの四口フラスコに7.0 g (0.025モル)のN-(4-フルオロフェニルアセチル)-4-カルボキシルピペリジン、リチウム塩(21a)および35 g のテトラヒドロフランを入れた。スラリーを-20℃まで冷却し、リチウム化ベラトロールスラリーを5分にわたってカニューレで加えた。反応混合物を1時間0℃まで加温し、その後25℃まで加温した。25℃で6時間攪拌した後、反応混合物を20.0 g の飽和塩化アンモニウム水溶液で急冷した。トルエン(20 g)を加え、相を分離した。有機相を MgSO_4 上で乾燥し、濃縮して濃厚な油状物を得た。ヘプタンおよび酢酸エチル(1:1)を使用するEMシリカゲル(230~400メッシュ)上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して3.0 g (収率31%)の4-[1-オキソ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(4)を濃厚で透明な油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.24-6.93 (m, 7H, アロマチック), 4.42 (br-singlet, 1H), 3.87 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.67 (s, 2H, $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 3.25 (m, 1H), 3.08 (t, 1H, $J=5.8$ Hz), 3.81 (t, 1H, $J=5.7$ Hz), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.47 (br-singlet, 2H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 205.3, 169.2, 163.4, 160.2, 152.8, 147.1, 133.8, 130.7, 130.2, 130.1, 124.2, 120.4, 115.7, 115.4, 115.3, 96.1, 61.7, 56.0, 47.7, 45.6, 41.5, 40.1。

【手続補正42】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0319

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0319】

実施例111

スキームM、工程a：4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N-2-(4-フルオロフェニル-1-オキソ-エチル)ピペリジン(20)

還流冷却器、機械攪拌器、添加ポート、熱電対および窒素バブラーを備えた100mlの四口丸底フラスコに3.23 g (13.1ミリモル)の4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)および50mlのトルエンを入れた。4-[1-ヒドロキシ-1-(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジンは完全にはトルエンに溶解しなかった。次に、反応容器に4 mlの5 N水酸化ナトリウム溶液(20ミリモル)を入れた。反

応混合物を氷浴中で2℃まで冷却した。添加ポートに15mlのトルエンに溶解した2.71 g (15.7ミリモル)の4 - フルオロフェニルアセチルクロライドを入れた。酸塩化物の溶液を12分にわたって反応容器に加えた。添加中、反応混合物の温度を4℃以下に維持した。酸塩化物を加えると4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジンは溶解した。しかしながら、酸塩化物を全て加える前にゴムボール状の固体が反応容器中に生成した。固体を溶解するために、10mlの水を反応容器に加えた。ゴム状固体が溶解するのに約15分かかった。反応混合物を室温で1時間攪拌した。

反応混合物を25mlの20%塩化ナトリウム水溶液で希釈し、分液ポートに移した。有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、中型焼結ガラスポートでろ過し、回転蒸発器および真空炉を使用して室温で一晩蒸発乾固した。単離した生成物(20)は重さが5.34 gの淡黄色の泡状物であり、それをさらに精製することなくスキームE、工程cに使用した。

【手続補正43】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0320

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0320】

実施例112

スキームM、工程a：4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(20)

適当な反応器に4 - フルオロフェニル酢酸(122.5kg、795モル)、N,N - ジメチルホルムアミド(0.37kg、5.1モル)およびトルエン(490kg)を入れた。温度を約35℃に維持するような速度で塩化オキサリル(105.2kg、829モル)を加えた。溶液を約25℃で少なくとも7時間攪拌し、典型的に約22.1重量%の4 - フルオロフェニルアセチルクロライドの溶液(HPLC分析により測定して収率99%)を得た。

【手続補正44】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0321

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0321】

適当な不活性反応器に4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)(45.6kg、181モル、約6重量%メタノール溶液)を入れ、4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)の濃度を常圧蒸留により約20重量%以上に調整した¹⁾。トルエン(約550kg)を加え、温度が約110℃になるまで蒸留を続けた。還流しながらトルエンを加え²⁾、混合物を4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)の約9重量%溶液となるように調整した。反応混合物を約30℃まで冷却して4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)を沈殿させ³⁾、50重量%水酸化ナトリウム溶液(17.4kg、217モル)および約182kgの水を加えた。温度を約25℃に維持するような速度で4 - フルオロフェニルアセチルクロライド/トルエン溶液(32.8kg、190モル)を加えた。添加ラインを10kgのトルエンでフラッシュした⁴⁾。相を分離し、有機相を約180kgの水で洗浄した。有機相を濃縮し、常圧蒸留により乾燥した⁵⁾。4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(20)の濃度はHPLC分析により測定して約18重量%であり、約67kgの4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(20)(収率95%)を得た⁶⁾。

1) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)の近似の重量%は最初の溶媒の約2/3を除去することにより得られたものである。正確な重量%は溶液のHPLC分析により得られる。

2) 戻すトルエンの量は蒸留物の重さを量り、最初に加えたトルエンの量を知ることにより決定される。

3) 約20 まで冷却し、ろ過により単離してその純度を高めるために、この段階で 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)を単離できることが望ましい。

4) 混合物の試料を採取し、HPLC分析により 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(20)の生成を確認した。(面積百分率により)3 %以下の 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)が検出される場合、反応は完了している。

5) 溶液の試料を採取し、含水量をカール・フィッシャー滴定により測定した。含水量が500ppm以上である場合、追加のトルエンを加えて蒸留を続けることができる。

6) 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(20) / トルエン溶液をカートリッジフィルターを通してろ過し、スキーム I の工程 c で使用するためにドラムで保存した。

【手続補正 4 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 2 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 2 2】

実施例 1 1 3 a

スキーム M、工程 a : 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキソ - エチル)ピペリジン(20)

機械攪拌器、添加ロート、および水スクラバーへの通気孔がある窒素バブラーを備えた 1 L の三口フラスコに 60.0 g (0.389 モル)の 4 - フルオロフェニル酢酸、0.18 g (0.002 モル)の N, N - ジメチルホルムアミドおよび 250 g のトルエンを入れた。添加ロートに 50.4 g (0.397 モル)の塩化オキサリルを入れ、10分にわたって反応混合物に加えると気体が発生した(4.7 の発熱が観察された)。反応混合物を周囲温度で 2.5 時間攪拌し(気体発生が終わった)、反応フラスコのヘッドスペースに窒素を 10 分間まき散らして物質を保存した。溶液の HPLC 分析は溶液の 19.1 重量 % が 4 - フルオロアセチルクロライドであることを示し、収率 99 % であった。粗製 4 - フルオロフェニルアセチルクロライドを真空蒸留(57 ~ 58 °C、0.15 mmHg)により精製して 4 - フルオロフェニルアセチルクロライドを透明な液体として収率 90 % で得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.25-7.21 (m, 2H, アロマチック), 7.05 (t, 2H, $J=8.6$ Hz, アロマチック), 4.11 (s, 2H, $-\text{CH}_2$);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 171.6, 164.2, 160.9, 131.2, 131.1, 127.1, 127.0, 116.4, 115.7, 52.1。

【手続補正 4 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 2 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 2 3】

熱電対のあるサーモウェル、機械攪拌器を備えた 4 接合ヘッド、受け器のある蒸留ヘッドおよび 2 個のストッパーを取り付けた 250 ml のジャケット付き底部排水樹脂ポットに実施例 90 のスキーム I、工程 c からの 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)の 6.2 重量 % メタノール溶液(108.4 g、0.027 モル)を入れた。溶液を加熱し、81.6 g のメタノール蒸留物を集めた。スラリーに 80.7 g のトルエンを加え、蒸留を続けた。ポットおよび蒸留ヘッドの温度が 110 °C で安定した時、蒸留を終了さ

せた(141 g の蒸留物を集めた)。スラリーに追加の25.9 g のトルエンを加え、110 °C まで加温して全ての 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)を完全に溶解した。溶液を28 °C まで冷却し、30分にわたって結晶させた。スラリーに2.55 g (0.032モル)の50重量%水酸化ナトリウム水溶液および26.9 g の水を加えた。添加ポートを備えたフラスコに4 - フルオロフェニルクロライドの22.2重量%トルエン溶液(22.2 g、0.028モル)を入れた。3相の混合物を15分間攪拌した後、4 - フルオロフェニルアセチルクロライド/トルエン溶液を5分間滴加した。これにより2相の溶液が生成した。混合物を窒素雰囲気下、周囲温度で2時間攪拌し、HPLCにより監視した。HPLCにより反応の完了を確認し、攪拌をやめ、相を分離した。相を分離し、有機相を13.4 g の水で洗浄した。トルエン/4 - フルオロフェニルアセチルクロライド溶液を共沸乾燥し、ポットおよび蒸留ヘッドの温度が110 °C になるまで蒸留により濃縮した。蒸留して31.9 g の淡黄色の溶液を得、それはHPLC分析により測定して30.6重量%の4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキシ - エチル)ピペリジン(20) (収率95%)を含んでいた。

【手続補正47】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0324

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0324】

濃縮し、ヘプタンおよび酢酸エチル(4:1)を使用するEMシリカゲル(230~400メッシュ、粒度0.040~0.063mm)上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して精製4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキシ - エチル)ピペリジン(20)を濃厚で透明な油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.20-7.13 (m, 2H, アロマチック), 7.05-6.93 (m, 3H, アロマチック), 6.87-6.82 (m, 2H, アロマチック), 4.61-4.54 (m, 2H, -CH₂), 3.91-3.65 (m, 6H, -OCH₃), 6.54 (d, 2H, J=9.4 Hz), 3.02-2.71 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.60-2.35 (m, 1H), 2.02-1.80 (m, 2H), 1.32-1.09 (m, 4H);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 169.0, 163.3, 160.0, 152.4, 146.4, 136.1, 135.9, 131.0, 130.2, 130.1, 123.9, 119.4, 119.3, 115.5, 115.2, 111.6, 111.5, 73.5, 73.2, 60.7, 60.3, 55.7, 46.2, 46.1, 43.0, 42.0, 41.9, 40.0, 28.9, 28.7, 28.3, 27.9。

【手続補正48】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0325

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0325】

実施例113b

スキームM、工程a: 4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキシ - エチル)ピペリジン(20)

機械攪拌器、熱電対のあるサーモウエル、上部に窒素バブラーのある125mlの添加ポートおよび蒸留ヘッドを備えた500mlの四つ口フラスコに70.5 g (0.031モル)の4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)を11.1重量%メタノール溶液(2.9重量%の酢酸を含有する)として入れた。溶液を加温し、約2/3のメタノールを常圧蒸留により除去した。濃縮溶液に110 g のトルエンを加え、蒸留ヘッドの温度が98 °C になるまで蒸留を続けた。溶媒交換の最後にトルエン単位比率を10に調整した。蒸留物の重さを測定し、最初に加えたトルエンの量を知ることによりこれを行なった。4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル)メチル]ピペリジン(11)/トルエン/酢酸溶液を60 °C まで冷却した。溶液に47 g の水を加えた。得られたスラリーを15分間攪拌し、添加ポートに4 - フルオロフェニルアセチルクロライドの21.7重量%トルエン溶液

(27.1 g、0.034モル)を入れた。4 - フルオロフェニルアセチルクロライド / トルエン溶液をスラリーに40 で一度に加えると発熱(4)した。添加して数分後に3相系が2相系になった。反応混合物を周囲温度まで冷却し、2時間攪拌した。相を分離し、有機相を15.7 gの1 N塩酸溶液および15.7 gの水で洗浄した。4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキシ - エチル)ピペリジン(20) / トルエン溶液を濃縮し、回転蒸発により共沸乾燥して4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキシ - エチル)ピペリジン(20)を11.5重量%トルエン溶液として収率95%で得た。

【手続補正49】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0326

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0326】

実施例114

スキームM、工程b：4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキシ - エチル)ピペリジン(20)

4 - [1 - オキシ - 1 - (2,3 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - 2 - (4 - フルオロフェニル - 1 - オキシ - エチル)ピペリジン(4) (1.0 g、2.5ミリモル)、EtOH(10ml)の溶液を1滴の5N NaOHおよびNaBH₄(0.20 g、5.2ミリモル)で処理した。得られた溶液を周囲温度で一晩攪拌し、アセトン(2 ml)で急冷し、さらに30分間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残留物をEtOAc(30ml)および2N NaOH(30ml)に分配した。相を分離し、有機相を水、次にブライン(飽和)で洗浄し、乾燥した。混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、3 : 1 = EtOAc / トルエン)により処理して表題化合物(20)を半固体(0.69 g、収率70%)として得た。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	4 H 0 3 9
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 211/30 (2006.01)	C 0 7 D 211/30	
C 0 7 D 213/50 (2006.01)	C 0 7 D 213/50	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
C 1 2 P 41/00 (2006.01)	C 1 2 P 41/00	H
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0
(74)代理人 100105290 弁理士 三輪 昭次		
(74)代理人 100140132 弁理士 竹林 則幸		
(72)発明者 アラン・ジー・ビーナ アメリカ合衆国カンザス州 6 6 2 1 0 . オーバーランドパーク . ハーディ 1 1 8 0 6		
(72)発明者 エドワード・ディー・ダウグス アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 6 4 2 . ミドランド . エヌ・テューペロウドライブ 2 7 8 8		
(72)発明者 ジョナサン・シー・エヴァンズ アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 6 4 2 . ミドランド . コングレスドライブ 4 6 1 6		
(72)発明者 ハンス・ヴォルフラム・フレミング ドイツ連邦共和国デー - 6 1 2 5 0 ウージンゲン . アンデンタネン 3		
(72)発明者 ジェラルド・ギラモ フランス国エフ - 7 8 3 0 0 プワシ . リュー・デュ 1 1 ノヴェムブル 1 9 1 8 8		
(72)発明者 ロバート・エイ・ホーソーン アメリカ合衆国カンザス州 6 6 1 0 3 . カンザシティ . ブリストウ 2 1 2 2		
(72)発明者 トーマス・ハー・エー・ヒルベルト ドイツ連邦共和国デー - 6 1 3 8 9 シュミッテン . カペレンベルクシュトラッセ 1 5		
(72)発明者 ジェイムズ・イー・ヒット アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 6 4 2 . ミドランド . カーディナル 2 2 5 0		
(72)発明者 チー・シン・アール・キング アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 2 1 5 9 . スリンジャーランズ . ワーセンサウエイ 7 0 9		
(72)発明者 ヨーハネス・エン・クーク オランダ国エン・エル - 9 7 7 1 ベー・カー・ソウヴェルト . スホールストラート 1 6		
(72)発明者 フレデリック・エム・ラースコーヴィクス アメリカ合衆国オハイオ州 4 5 2 4 9 - 3 5 0 6 . シンシナティ . ディアクリークレーン 1 0 6 0 8		
(72)発明者 ジョン・アール・レフラー アメリカ合衆国カンザス州 6 6 2 1 0 . オーバーランドパーク . ダブルユー・ワンハンドレッドア ンドトゥウェルفس・テラス 1 1 3 0 6		

- (72)発明者 アレクセイ・エル・マーゴリン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02461, ニュートン, アップランドアベニュー193
- (72)発明者 シャロン・ケイ・ミニシュ
アメリカ合衆国ミズーリ州64133, レイタウン, イー・セヴンティサードストリート9117
- (72)発明者 トマス・ティー・オータイル
アメリカ合衆国インディアナ州46077, ザイオンズビル, アーバーヒルドライブ11801
- (72)発明者 リアーン・ジー・ラージュースキ
アメリカ合衆国カンザス州66047, ロレンス, ミュアフィールドドライブ4628
- (72)発明者 マーヴィン・ジェイ・ザック
アメリカ合衆国ミズーリ州64083-8514, レイモア, ウェストラレードウトレイル208
- (72)発明者 ポール・エフ・スカルテティ
アメリカ合衆国カンザス州66224, リーウッド, ワンハンドレッドアンドフィフティースト
リート4905
- (72)発明者 サンドラ・ケイ・シュートールツ - ダン
アメリカ合衆国ミシガン州48640, ミドランド, シルヴァンレーン608
- (72)発明者 アロンゾウ・エル・ティグナー
アメリカ合衆国ミズーリ州64134, カンザスシティ, ハーヴァードアベニュー9804
- (72)発明者 イーアン・エイ・トムリンソン
アメリカ合衆国ミシガン州48642, ミドランド, アンドレストリート4415

F ターム(参考) 4B064 AE48 BB09 BB18 BB32 BG09 CA21 CB03 DA01
4C054 AA02 CC01 CC03 CC04 DD01 EE01 FF04 FF12 FF14
4C055 AA01 BA01 CA01 DA18 DB04 DB08
4C076 AA41 BB01 CC01 CC11 CC14 CC15 DD29 DD41 DD67 EE31
EE32 FF02 FF05 FF06 FF09 GG14
4C086 AA01 AA04 BC21 GA15 MA03 MA05 MA35 MA52 NA20 ZA11
ZA18 ZA20 ZA36 ZA39 ZA54 ZA59 ZA94
4H039 CA40 CA60 CB10 CB20