

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4060717号

(P4060717)

(45) 発行日 平成20年3月12日(2008.3.12)

(24) 登録日 平成19年12月28日(2007.12.28)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 223/28 (2006.01)

C O 7 D 223/28

C O 7 B 53/00 (2006.01)

C O 7 B 53/00

G

請求項の数 18 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2002-589458 (P2002-589458)	(73) 特許権者	503003843
(86) (22) 出願日	平成14年5月10日 (2002.5.10)		ボルテラ・アンド・シーエー・エスエー
(65) 公表番号	特表2004-534753 (P2004-534753A)		ポルトガル国、ピー-4745-457
(43) 公表日	平成16年11月18日 (2004.11.18)		エス・マメーデ・ド・コロナード、エー・
(86) 国際出願番号	PCT/GB2002/002176		アベニーダ・ダ・シデルージャ・ナシオナ
(87) 国際公開番号	W02002/092572		ル(番地なし)、アパルタード 19
(87) 国際公開日	平成14年11月21日 (2002.11.21)	(74) 代理人	100097456
審査請求日	平成16年3月12日 (2004.3.12)		弁理士 石川 徹
(31) 優先権主張番号	0111566.6	(72) 発明者	レアルモンズ ダビド アレクサンダー
(32) 優先日	平成13年5月11日 (2001.5.11)		ポルトガル国 P-4470 マイア ベ
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		ルモイン ルア アデリノ アマロ ダ
			コスタ 109-2° E
		審査官	榎本 佳子子
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 (S) - (+) - 及び (R) - (-) - 10, 11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b, f/アゼピン-5-カルボキシアミドの製造方法

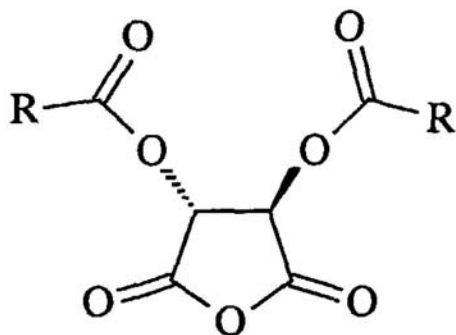
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

光学的に純粋な(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b, f/アゼピン-5-カルボキシアミドの製造方法であって：

- (1) ラセミ体(±)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b, f/アゼピン-5-カルボキシアミドを、(2R,3R)-ジ-0,0'-置換酒石酸無水物と反応させ、(±)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b, f/アゼピン-5-カルボキシアミドのジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルの分離可能な混合物(1:1)を得る工程；
- (2) 工程(1)で形成された、溶けにくいジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルを、水を加えて沈殿させ、これをろ過により分離する工程；及び
- (3) 工程(2)で得られた、溶けにくいジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルを塩基触媒作用で加水分解し、光学的に純粋な(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b, f/アゼピン-5-カルボキシアミドを生成する工程を含み；かつ
ここで(2R,3R)-ジ-0,0'-置換酒石酸無水物が下記式を有する、前記製造方法：

【化 1 3】



10

(式中、Rは同じであり、かつC₁からC₆のアルキルであるか、又は各Rはフェニルである。)

【請求項 2】

光学的に純粋な(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドの製造方法であって：

(1)ラセミ体(±)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを、(2S,3S)-ジ-0,0'-置換酒石酸無水物と反応させ、ジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルの分離可能な混合物を得る工程；

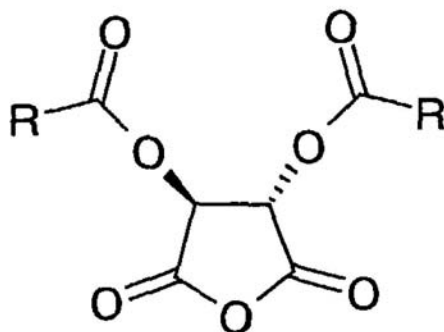
20

(2)工程(1)で形成された、溶けにくいジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルを、水を加えて沈殿させ、これをろ過により分離する工程；及び

(3)工程(2)で得られた、溶けにくい10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルを塩基触媒作用で加水分解し、光学的に純粋な(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを生成する工程を含み；かつ

ここで(2S,3S)-ジ-0,0'-置換酒石酸無水物が下記式を有する、前記製造方法：

【化 1 4】



30

(式中、Rは同じであり、かつC₁からC₆のアルキルであるか、もしくは各Rはフェニルである。)

40

【請求項 3】

光学的に純粋な(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド及び(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドの製造方法であって：

(1)ラセミ体(±)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを、(2R,3R)-ジ-0,0'-置換アセチル酒石酸無水物と反応させ、(±)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドのジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルの分離可能な混合物(1:1)を得る工程；

(2)工程(1)で形成された、溶けにくいジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルを、水を加えて沈殿させ、これをろ過により分離する工程；

50

(3)工程(2)で得られた、溶けにくい10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルの塩基触媒作用による加水分解により、光学的に純粋な(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを生成する工程；

(4)工程(2)の有機ろ液から、より溶けやすいジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルを、回収する工程；

(5)工程(4)から回収した、より溶けやすいジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルを、塩基触媒作用で加水分解し、濃縮された(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを生成する工程；

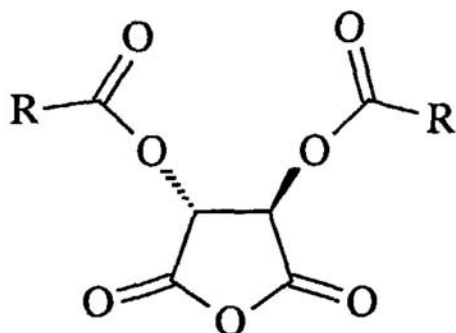
(6)工程(5)の濃縮された(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピンを、(2S,3S)-ジ-0,0'-置換酒石酸無水物と反応させ、ジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルの分離可能な混合物を生成する工程；

(7)工程(6)で形成された、溶けにくいジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルを、水を加えて沈殿させ、これをろ過により分離する工程；及び

(8)工程(7)で得られた、溶けにくい10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルを、塩基触媒作用で加水分解し、光学的に純粋な(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを製造する工程を含み；かつ

ここで(2R,3R)-ジ-0,0'-置換酒石酸無水物は下記式を有し、

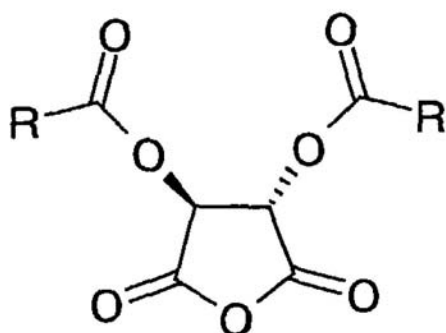
【化 1 5】



(式中、Rは同じであり、かつC₁からC₆のアルキルであるか、もしくは各Rはフェニルである。)；かつ

(2S,3S)-ジ-0,0'-置換酒石酸無水物は下記式を有する；

【化 1 6】



(式中、Rは同じであり、かつC₁からC₆のアルキルであるか、もしくは各Rはフェニルである。)、前記製造方法。

【請求項 4】

光学的に純粋な(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド、及び(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドの製造方法であって；

(1)ラセミ体(±)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを、(2S,3S)-ジ-0,0'-置換酒石酸無水物と反応させ、(±)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドのジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルの分割可能な混合物(1:1)を生成する工程；

(2)工程(1)で形成された、溶けにくいジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルを、水を加えて沈殿させ、これをろ過により分離する工程；

(3)工程(2)で得られた、溶けにくいジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルを、塩基触媒の作用で加水分解し、光学的に純粋な(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを生成する工程；

(4)工程(2)の有機ろ液から、より溶けやすいジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルを回収する工程；

10

(5)工程(4)で回収した、より溶けやすいジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルを、塩基触媒の作用で加水分解し、濃縮された(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを生成する工程；

(6)工程(5)の濃縮された(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを、(2R,3R)-ジ-0,0'-置換酒石酸無水物と反応させ、ジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルの分離可能な混合物を生成する工程；

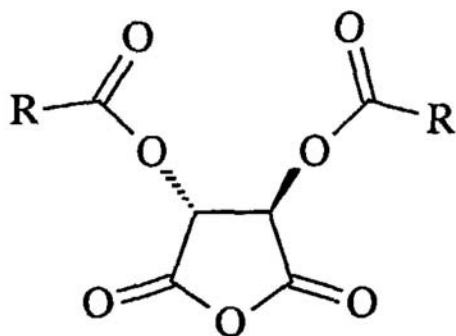
(7)工程(6)で形成された、溶けにくいジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルを、水を加えて沈殿させ、これをろ過により分離する工程；及び

(8)工程(7)で得られた、溶けにくい10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルを、塩基触媒の作用で加水分解し、光学的に純粋な(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを製造する工程を含み；かつ

20

ここで(2R,3R)-ジ-0,0'-置換酒石酸無水物は下記式を有し、

【化17】

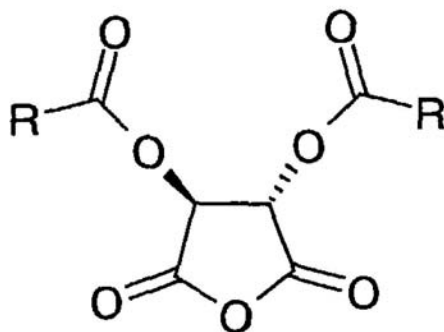


30

(式中、Rは同じであり、かつC₁からC₆のアルキルであるか、もしくは各Rはフェニルである。)；かつ

(2S,3S)-ジ-0,0'-置換酒石酸無水物は下記式を有する、

【化18】



40

50

(式中、Rは同じであり、かつC₁からC₆のアルキルであるか、もしくは各Rはフェニルである。)、前記製造方法。

【請求項 5】

該(2R,3R)-ジ-0,0'-置換酒石酸無水物が、(2R,3R)-ジ-0,0'-アセチル酒石酸無水物又は(2R,3R)-ジ-0,0'-ベンゾイル酒石酸無水物である、請求項 1、3、又は4のいずれか1項記載の製造方法。

【請求項 6】

該(2S,3S)-ジ-0,0'-置換酒石酸無水物が、(2S,3S)-ジ-0,0'-アセチル酒石酸無水物又は(2S,3S)-ジ-0,0'-ベンゾイル酒石酸無水物である、請求項 2、3、又は4のいずれか1項記載の製造方法。

10

【請求項 7】

アシル化工程(1)及び／又は(6)が、ピリジン存在下、ジクロロメタン中で行われる、請求項 1～6のいずれか1項記載の製造方法。

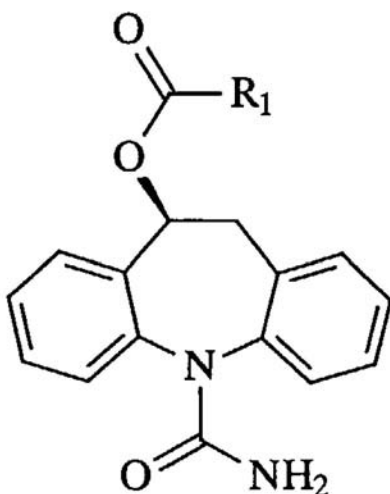
【請求項 8】

加水分解工程(3)、(5)及び(8)で使用する塩基が、水酸化ナトリウム水溶液である、請求項 1～7のいずれか1項記載の製造方法。

【請求項 9】

下記式IIIの化合物の製造方法であって、
【化 19】

20



30

(式中、R₁は、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アリール、又はピリジルであり、用語アルキルは、炭素原子1～18個を含む直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖を意味し；用語ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味し；用語シクロアルキルは、炭素原子3～6個の脂環式飽和基を意味し；並びに、用語アリールは、未置換のフェニル基、又はアルコキシ、ハロゲンもしくはニトロ基で置換されたフェニル基を意味する。)：

40

請求項 1、3又は4記載の製造方法により、(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを形成する工程、その後(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを処理し、式IIIの化合物を生成する工程を含む、前記製造方法。

【請求項 10】

式IIIの化合物を、(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドをアシル化することにより製造する、請求項 9記載の製造方法。

【請求項 11】

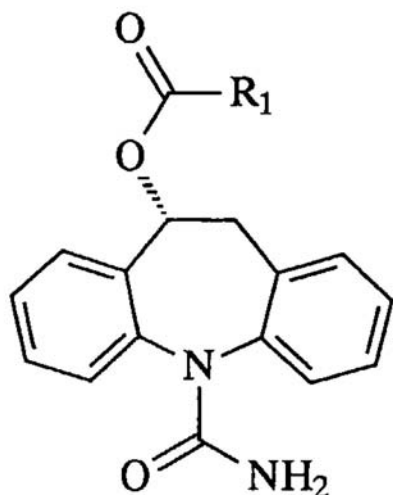
請求項 1、3又は4記載の製造方法により、(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5

50

H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを形成し、その後(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを塩化アセチルでアシル化する工程を含む、(S)-(-)-10-アセトキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドの製造方法。

【請求項 1 2】

下記式IVの化合物の製造方法であって、
【化 2 0】



(式中、 R_1 は、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アリール、又はピリジルであり、用語アルキルは、炭素原子1~18個を含む直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖を意味し；用語ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味し；用語シクロアルキルは、炭素原子3~6個の脂環式飽和基を意味し；並びに、用語アリールは、未置換のフェニル基、又はアルコキシ、ハロゲンもしくはニトロ基で置換されたフェニル基を意味する。)：

請求項 2、3 又は 4 記載の製造方法により、(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを形成する工程、その後(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを処理し、式IVの化合物を製造する工程を含む、前記製造方法。

【請求項 1 3】

式IVの化合物を、(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドをアシル化することにより製造する、請求項 1 2 記載の製造方法。

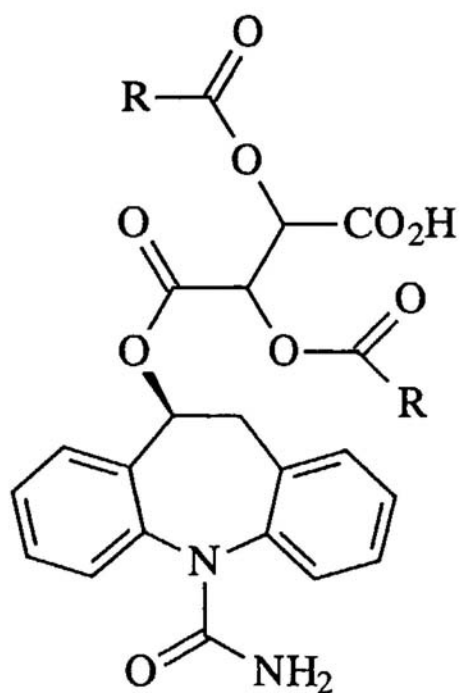
【請求項 1 4】

請求項 2、3 又は 4 記載の製造方法により、(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを形成し、その後(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを、塩化アセチルによりアシル化する工程を含む、(R)-(+)-10-アセトキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドの製造方法。

【請求項 1 5】

下記式Vの化合物：

【化 2 1】



10

20

(式中、RはC₁からC₆のアルキルであるか、又は各Rはフェニルである。)

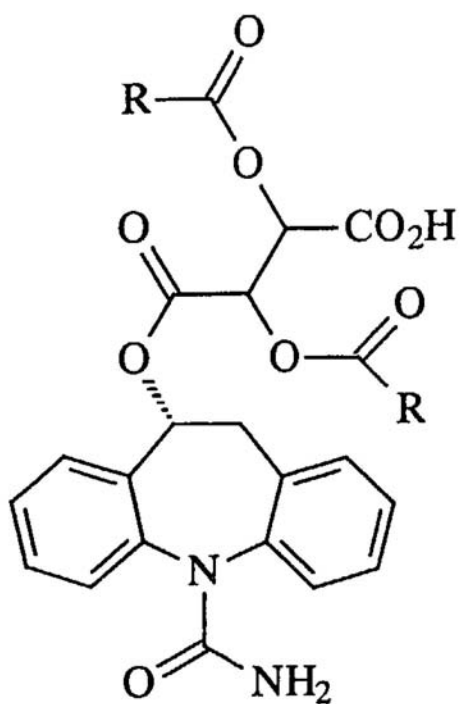
【請求項 1 6】

各Rがメチルである、請求項 1 5 記載の化合物。

【請求項 1 7】

下記式VIの化合物：

【化 2 2】



30

40

(式中、RはC₁からC₆のアルキルであるか、又は各Rはフェニルである。)

50

【請求項18】

各Rがメチルである、請求項17記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、(S)-(+)-及び(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドの製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、医薬産業においてキラル化合物が検証される方法に大きな変化が見られる。あらかじめ、不斉中心を有する多くの分子が、ラセミ混合物として医薬品市場に送り出された。その後のこのようなラセミ体医薬品の安全性及び／又は効能に関する懸念から、該産業は、単独の立体異性体である医薬品を研究及び開発することを促されている。これらの懸念は、所定のラセミ混合物の一方の異性体は、医薬として不活性であるか、又は他方の異性体よりも活性が低いことが多いので、ラセミ体医薬品は、50%不純であるとみなされるという概念を基にしており；実際、一方の異性体は、異なる作用を発揮するか、もしくは望ましくない副作用の原因を生じることがある。異性体化合物は、異なる代謝過程を受け、このことが薬物動態学上の問題点をより複雑にすることがある。結果的に、医薬品規制当局は、一層慎重となり、個々の異性体の特性及び挙動の正確な情報を頻繁に要求するようになってきている。

【0003】

これに関する特に興味深い例は、オキシカルバゼピン(OXC)、カルバマゼピン(CBZ)の10-ケトアナログの場合である。これらの2種の化合物は、構造的に非常に類似しており、かつ現在癲癇の治療に使用されている。オキシカルバゼピンは、CBZの酸化的代謝的転位を避けるようにデザインされており、かつ忍容性がより優れた医薬品であると言われている(Grant, S.M.ら、Drugs、43、873-888 (1992))。しかし、オキシカルバゼピンは、in vivoにおいて迅速かつ完全な代謝を受け、いわゆる「MHD」と称されるオキシカルバゼピンのラセミ体10-ヒドロキシ誘導体となり((±)-MHD、Schutz, H.ら、Xenobiotica、16(8)、769-778 (1986)参照)、かつその結果、2種の医薬活性のあるエナンチオマーの混合物をもたらすように代謝的転位を受ける、明らかにアキラルな医薬品を表わしている。

【0004】

両方とも活性代謝産物のラセミ混合物のそのような形成を避けるように特異的にデザインされている単独異性体の医薬品である、(S)-(-)-10-アセトキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド(BIA 2-093)、及び(R)-(+)-10-アセトキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド(BIA 2-059)の合成及び改善された抗痙攣特性が説明されている(Benes, J.らの米国特許第5,753,646号、及びBenes, J.ら、J. Med. Chem.、42、2582-2587 (1999))。化合物BIA 2-093及びBIA 2-059合成の重要な工程は、ラセミ体10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド((±)-MHD)の、その個別の、任意に純粋な立体異性体(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド((S)-(+)-MHD)及び(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド((R)-(-)-MHD)への分割に関連しており、これらは主な中間体である。

【0005】

両方のMHD立体異性体は、公知の化合物であり、一般にオキシカルバゼピン代謝の研究において標準品として使用されている。ラセミアルコールの分割は、先に化学文献において説明されている(Benes, J.ら、J. Med. Chem.、42、2582-2587 (1999)、及びVolosov, A.ら、Epilepsia、41 (9)、1107-1111 (2000))。これらの方法は、(±)-MHDのジアステレオマーであるメントキシ酢酸エステル誘導体の形成に関連しており；これらのジアステレオマーエステルの異なる溶解度を利用し、分別結晶による分離が可能であり、その後の加水分解は、個別の純粋な立体異性体(S)-(+)-MHD及び(R)-(-)-MHDをもたらす。しかしこの

方法は、比較的少量の各立体異性体の調製のみに使用され、かつパイロットスケール量の調製及びその後の工業生産のためのそれらの使用を排除するある固有の欠点がある。必要な光学的に純粋な分割剤である(+)及び(-)-メントキシ酢酸は、極めて高価であり、商業的供給業者からは十分に大量には容易には入手できない。より安価で、容易に利用可能な光学的に純粋な(+)又は(-)-メントールからのそれらの製造が考えられているが、この調製は、単調で時間がかかりかつ危険な可能性がある。更にこれらのメントキシ酢酸は、(±)-MHDと反応し、かつ重要な中間体ジアステレオマーメントキシ酢酸エステルを形成するために、「活性化」することを必要としている。この活性化は、通常遊離酸の酸塩化物(商業的供給業者から得るこれらの酸塩化物も非常に高価な製品である)への転換により達成され、その余分な合成工程は、例えば塩化チオニル又は塩化オキサリルのような、望ましくないハロゲン化試薬の使用を必要とする。あるいはこの反応は、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドのようなカップリング剤を用いて実現することができる。この試薬も高価であり；加えて、その低い融点のために取扱いが困難であり、かつ強力な皮膚刺激剤として適応され、従って作業には健康上のリスクがある。望ましい生成物から副生物ジシクロヘキシル尿素を完全に除去する際には、困難に遭遇することが頻繁である。この方法の更なるかつ非常に深刻な制限は、結晶化後に単離される、得られた光学的に純粋なメントキシ酢酸エステルの収量が比較的低いことであり、その収率は通常かろうじて20%を上回るにすぎない(最大収率は各異性体について50%である)。

10

【0006】

従って先行技術において、(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド及び(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドの製造に有用な、安全で経済的で大規模実現可能でかつ効率的な(高収量)方法はない。

20

【発明の開示】

【0007】

本発明の目的は、(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド及び(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドの製造のための改善された方法を提供することである。更なる本発明の目的は、先行技術の欠点を避ける方法を提供することである。

【0008】

本発明者らは、立体異性体を分割するための適当な酒石酸無水物の使用に関連している効率的及び高収量のプロセスにより、ラセミ混合物から、(S)-(+)-MHD及び(R)-(-)-MHDの立体異性体を分離することが可能であることを発見した。特に、本発明者らは、(2R,3R)-ジ-0,0'-置換酒石酸無水物を用い、(S)-(+)-MHDのジアステレオマー前駆体を沈殿することができ、かつ(2S,3S)-ジ-0,0'-置換酒石酸無水物を用い、(R)-(-)-MHDのジアステレオマー前駆体を沈殿することができることを発見した。

30

【0009】

本発明のひとつの局面に従い、下記の工程を含む、光学的に純粋な(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドの製造方法が提供される：

40

(1)ラセミ体(±)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを、(2R,3R)-ジ-0,0'-置換酒石酸無水物と反応し、(±)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドのジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルの分別可能な混合物を生じる工程；

(2)工程(1)において形成された、溶けにくい10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルのジアステレオマーを、水を加えて沈殿させ、及び好ましくはろ過により、これを分離する工程；及び

(3)工程(2)において形成された、溶けにくいジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換された酒石酸ハーフエステルを、好ましくは塩基触媒の作用で加水分解し、光学的に純粋な(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを製

50

造する工程。

【0010】

本発明の局面に従い、下記の工程を含む、光学的に純粋な(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドの製造方法が提供される：

(1)ラセミ体(±)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを、(2S,3S)-ジ-0,0'-置換酒石酸無水物と反応させ、ジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルの分離可能な混合物を生成する工程；

(2)工程(1)において形成された、溶けにくいジアステレオマー10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルを、水を加えて沈殿させ、及び好ましくはろ過により、これを分離する工程；及び

(3)工程(2)において得られた、溶けにくい10-0-ジ-0,0'-置換酒石酸ハーフエステルを、好ましくは塩基触媒の作用により、加水分解し、光学的に純粋な(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを生じる工程。

【0011】

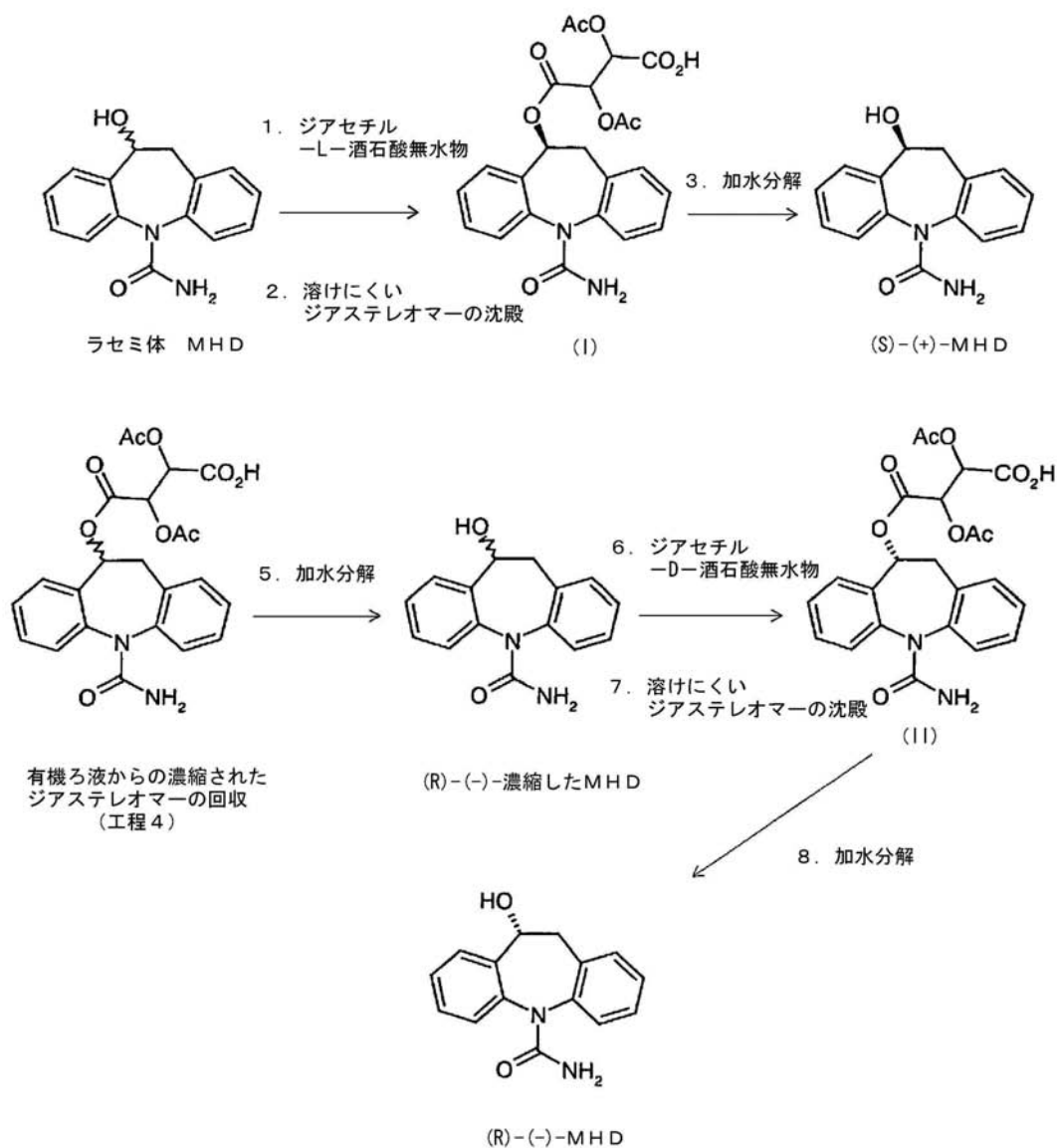
より詳細に述べると、本発明は、以下に説明された8工程による、ラセミ体(±)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドの分割による、(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド及び(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドの製造方法に関する(これは、本願明細書において以下に示した反応概略図と共に読まれるべきである。):

【0012】

10

20

【化 7】



【0013】

(1) ラセミ体(±)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを、(2R,3R)-ジ-0,0'-アセチル酒石酸無水物のようなジ-0,0'-置換L-酒石酸無水物と反応させ、ジアステレオマージアセチル酒石酸ハーフエステルの混合物(実質的に50:50)を得る工程；

(2) 工程(1)で形成された、溶けにくいジアステレオマージアセチル酒石酸ハーフエステル(I)を沈殿させ、かつろ過により分離する工程；

(3) 工程(2)で得られたジアセチル酒石酸ハーフエステルを塩基触媒の作用で加水分解し、光学的に純粋な(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを生成する工程；

(4) 工程(2)の有機ろ液から、より溶けやすいジアステレオマージアセチル酒石酸ハーフエステルを、回収する工程

(5) 工程(4)のより溶けやすいジアステレオマージアセチル酒石酸ハーフエステルを、塩基触媒の作用で加水分解し、濃縮された(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを生成する工程；

(6) 工程(5)の濃縮された(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼ

ピン-5-カルボキシアミドを、(2S,3S)-ジ-0,0'-アセチル酒石酸無水物のようなジ-0,0'-置換D-酒石酸無水物と反応させ、ジアステレオマージアセチル酒石酸ハーフエステルの混合物を生成させる工程；

(7)工程(6)で形成された、溶けにくいジアステレオマージアセチル酒石酸ハーフエステル(II)を沈殿させ、ろ過により分離する工程；及び

(8)工程(7)で得られたジアセチル酒石酸ハーフエステルを塩基触媒の作用で加水分解し、光学的に純粋な(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを製造する工程。

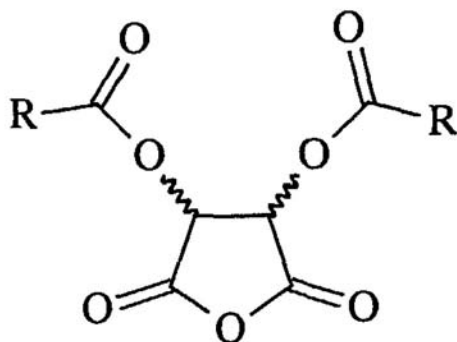
【0014】

(±)-MHDのアセチル化による、ジアステレオマーハーフエステルの製造のために、工程(1)は、(2R,3R)-ジ-0,0'-置換酒石酸無水物を利用し、及び工程(6)は、(2S,3S)-ジ-0,0'-置換酒石酸無水物を利用する。(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドが最初に生成され、引き続き(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドが生成されるように、これらの反応工程の順番を変更することは可能である。

本発明において、該ジ-0,0'-置換酒石酸無水物は、下記構造式を有する：

【0015】

【化8】



【0016】

(式中、Rは同じであり、及びC₁からC₆アルキルであり、最も好ましくはメチルであり、もしくは各Rはフェニルである。)

本発明者らは、酒石酸無水物は、(2R,3R)-ジ-0,0'-アセチル酒石酸無水物及びその対掌体(2S,3S)-ジ-0,0'-アセチル酒石酸無水物；又は、(2R,3R)-ジ-10,0,0'-ベンゾイル酒石酸無水物又はその対掌体(2S,3S)-ジ-0,0'-ベンゾイル酒石酸無水物のいずれかを好む。

これらの酒石酸無水物は、公知の化合物であり、かつ例えば、安価及び容易に入手可能な、各々、L-(+)-酒石酸又はD-(-)-酒石酸の、硫酸触媒下での、無水酢酸との反応により、酒石酸から容易に製造することができる(Shriner, R.L.ら、Organic Synthesis, Collective Volume 4, 242-243)。分割剤としてのこれらの化合物の使用は、無関係のプロセスにおいて説明されている(Varkonyi-Schlovicko, E.ら、RO 100033 B1及びJ. Heterocycl. Chem., 34(3), 1065-1066 (1997))。

【0017】

工程(1)及び(6)の反応は、好ましくは、実質的に不活性溶媒、このましくは例えばジクロロメタンのような塩素化された炭化水素溶媒中のピリジン又はトリエチルアミンのような有機塩基の存在下で、ラセミアルコールを、やや過剰量の適当な酒石酸無水物(1.1~1.2モル当量)と共に攪拌することにより、進行される。この反応は、好ましくは室温で実行され、かつこの反応が完了した時点で(ほぼ1時間)、水がこの反応混合液に添加される。その後この混合液を、室温で12~18時間攪拌し、その間に、溶けにくいジアステレオマージアセチル酒石酸ハーフエステルの沈殿が生じる(工程(2))。この沈殿をろ過し、かつ好ましくは水で洗浄し(更なる下記説明を参照のこと)、かつ乾燥し、高い化学収量で純粋な

ジアステレオマージアセチル酒石酸ハーフエステルが生じる。この純粋なジアステレオマージアセチル酒石酸ハーフエステルの加水分解(工程(3))は、例えばメタノールのようなアルコール溶媒中で攪拌し、かつ水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムのような過剰量の無機塩基を、好ましくは希水溶液(2~3N)として添加することにより、実現することができる(工程(5)及び(8)は同様に行われる。)。この反応は、好ましくは室温で実施し、かつ完了時に、沈殿した酒石酸水素ナトリウムは、ろ過により容易に除去され、かつ望ましいならば再使用される。好ましくは、水が残渣に添加され、かつこの混合物は16~24時間静置され、その間にこの混合物から光学的に純粋なアルコールが結晶化される。この生成物は、ろ過により取り除き、過剰な水で洗浄される。乾燥後、使用した酒石酸の光学型に応じ、10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドの光学的に純粋な(S)-(+)-又は(R)-(-)-対掌体のいずれかが得られる。更により少量のほぼ光学的に純粋なアルコールを、ジクロロメタン又はジクロロメタン/イソプロパノール混合液のような、そのアルコールが可溶性である有機溶媒(複数)による抽出により、ろ液から回収することができる。望ましいならば、一緒にしたアルコールの収穫(crop)を、例えばエタノール、イソプロパノールなどの温めたアルコール性溶媒から、もしくは酢酸エチルから、再結晶することができ、又はこのアルコールは、これらの溶媒のひとつの、ジクロロメタンなどの塩素化された溶媒との混合物から再結晶することができる。16~24時間の静置により、光学的に純粋なアルコールが、ろ過により収集され、乾燥後に、80~90%の範囲内の化学収率で得られる。生成物の光学純度は、旋光分析又は分析用キラルカラムを用いるHPLCにより評価することができる。この方法により得られたアルコール類は、光学純度が92%~98%又は99%の範囲である。本明細書において、「光学的に純粋」という表現は、光学純度の範囲が92~98%、好ましくは92~99%である化合物を含む。

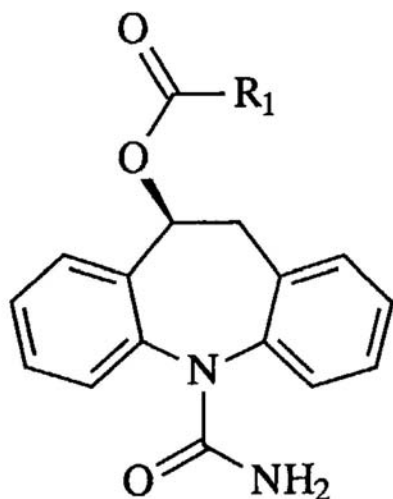
【0018】

先に説明した沈殿物をろ過しかつ好ましくは水で洗浄する時点で、ろ液の有機相を分離することができ、かつ水相を、ジクロロメタンのような有機溶媒で抽出することができる。その後この溶媒は、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、かつ好ましくは蒸留により蒸発させ、主に反対のジアステレオマージアセチル酒石酸ハーフエステルからなる残渣が残る(工程(4))、次にコレステロールを加水分解し(工程5)、かつ引き続き光学的に純粋な酒石酸無水物分割剤を用い、先のプロセスで説明したものと同一順番で処理し(工程6-8)、対応する光学的に純粋なアルコール対掌体を最終的に提供することができる。

本発明の別の局面において、式IIIの化合物を調製する方法が提供される：

【0019】

【化9】



【0020】

(式中、 R_1 は、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アラルキル、シクロアルキル、シ

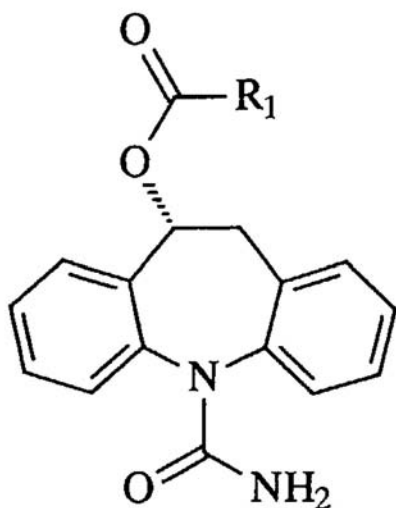
クロアルキルアルキル、アルコキシ、アリール、又はピリジルであり、用語アルキルは、炭素原子1～18個を含む直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖を意味し；用語ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味し；用語シクロアルキルは、炭素原子3～6個の脂環式飽和基を意味し；並びに、用語アリールは、未置換のフェニル基、又はアルコキシ、ハロゲンもしくはニトロ基で置換されたフェニル基を意味する。)。該方法は、前述の方法により、(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを形成する工程、次に(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを処理し、式IIIの化合物を生成する工程を含む。式Iの化合物は、好ましくは、(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドのアシル化により製造される。

10

別の本発明の局面に従い、式IVの化合物を調製する方法が提供される：

【0021】

【化10】



20

【0022】

(式中、 R_1 は、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アリール、又はピリジルであり、用語アルキルは、炭素原子1～18個を含む直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖を意味し；用語ハロゲン化は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味し；用語シクロアルキルは、炭素原子3～6個の脂環式飽和基を意味し；並びに、用語アリールは、未置換のフェニル基、又はアルコキシ、ハロゲンもしくはニトロ基で置換されたフェニル基を意味する。)。該方法は、前述の方法により、(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを形成する工程、次に(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを処理し、式IVの化合物を生成する工程を含む。式IIの化合物は、好ましくは、(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドのアシル化により調製される。

30

40

【0023】

式III及びIVの化合物は、本発明者らの米国特許第5753646号により詳細に説明されており、その内容は本願明細書に参照として組入れられている。本方法は、米国特許第5753646号に開示された化合物のいずれかの光学的に純粋な立体異性体を生成するために使用することができる。例えば、米国特許第5753646号の実施例4に説明したように、(S)-(+)-10-アセトキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミドを製造するために、ジクロロメタンを溶媒とする(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド及びピリジンの懸濁液に、ジクロロメタンを溶媒とする塩化アセチルを添加することが可能である。

【0024】

50

米国特許第5753646号の実施例4～17に説明した化合物の(S)-(+)-及び(R)-(-)-立体異性体は、適当なハロゲン化アシルを用いるアシル化により生成することができる。実施例18～23に説明した化合物は、適当なカルボン酸を用い生成することができる。

本発明を用い、その結果下記化合物の(S)-(+)-及び(R)-(-)-立体異性体を生成することが可能である：

- (1)10-アセトキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド
- (2)10-ベンゾイルオキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド
- (3)10-(4-メトキシベンゾイルオキシ)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド
- (4)10-(3-メトキシベンゾイルオキシ)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド
- (5)10-(2-メトキシベンゾロオキシ)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド
- (6)10-(4-ニトロベンゾイルオキシ)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド
- (7)10-(3-ニトロベンゾイルオキシ)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド
- (8)10-(2-ニトロベンゾイルオキシ)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド
- (9)10-(4-クロロベンゾイルオキシ)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド
- (10)10-(3-クロロベンゾイルオキシ)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド

【0025】

- (11)10-(2-アセトキシベンゾイルオキシ)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド
- (12)10-プロピオニルオキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド
- (13)10-ブチリルオキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド
- (14)10-ピバロイルオキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド
- (15)10-[(2-プロピル)ペンタノイルオキシ]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド
- (16)10-[(2-エチル)ヘキサノイルオキシ]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド
- (17)10-ステアロイルオキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド
- (18)10-シクロペンタノイルオキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド
- (19)10-シクロヘキサノイルオキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド
- (20)10-フェニルアセトキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド

【0026】

- (21)10-(4-メトキシフェニル)アセトキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/-アゼピン-5-カルボキシアミド
- (22)10-(3-メトキシフェニル)アセトキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド
- (23)10-(4-ニトロフェニル)アセトキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド

10

20

30

40

50

ルボキシアミド

(24)10-(3-ニトロフェニル)アセトキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド

(25)10-ニコチノイルオキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド

(26)10-イソニコチノイルオキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド

(27)10-クロロアセトキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド

(28)10-ブロモアセトキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド

(29)10-ホルミルオキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド

(30)10-エトキシカルボニルオキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド

(31)10-(2-クロロプロピオニルオキシ)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド。

10

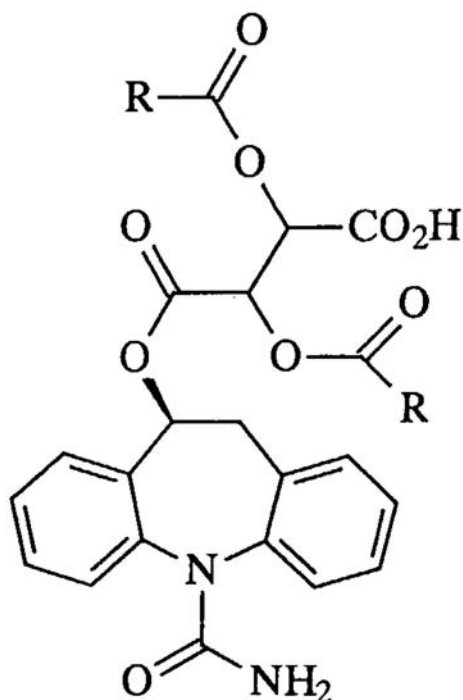
【0027】

これらの化合物、又はそれらの医薬として許容できる誘導体(例えば塩)は、化合物それ自身、又は誘導体を、医薬として許容できる担体と組合せて含有する医薬組成物の調製物において使用することができる。このような組成物は、抗痙攣特性を有し、かつ癲癇のような中枢神経系及び末梢神経系の一部の疾患の治療に使用することができる。

20

本発明の別の局面に従い、式Vの化合物が提供される：

【化11】



30

40

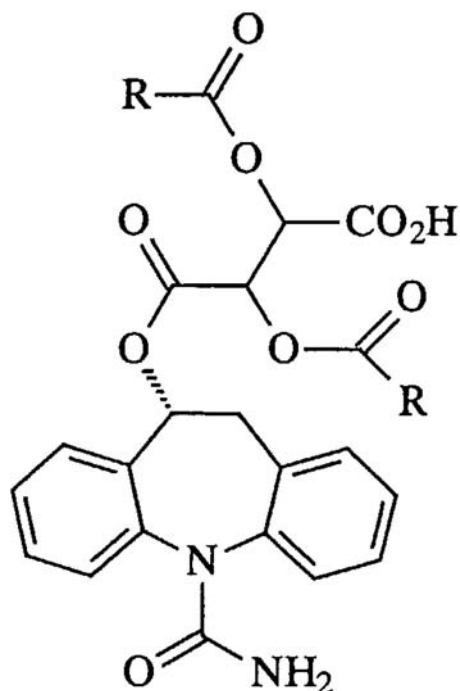
【0028】

(式中、RはC₁からC₆アルキルである(好ましくはメチル)か、もしくは各Rはフェニルである。)

別の本発明の局面により、式VIの化合物が提供される：

【0029】

【化 1 2】



10

20

【0030】

(式中、RはC₁からC₆アルキルである(好ましくはメチル)か、もしくは各Rはフェニルである。)

本願明細書において説明された発明は、下記の調製の実施例により例証される。明らかな変更及び同等物は当業者に明らかであるので、本発明は操作の正確な詳細には限定されないことは理解されるはずである。

【実施例】

【0031】

実施例1: ラセミ体(±)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド

30

96%エタノール(700mL)及び水(400mL)の混合液中のオキシカルバゼピン(10,11-ジヒドロ-10-オキソ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド)(172.0g, 0.682mol)の攪拌している懸濁液へ、水素化ホウ素ナトリウム(20.0g, 0.529mol)を、室温で、10分間かけて滴下し、反応混合物の形成を生じた。45℃で1時間攪拌した後、慎重にアセトン(150mL)を添加した。次にこの反応混合液を蒸発させ(40℃、水流アスピレーターによる減圧)、残渣容量をほぼ500mLとした。水(2000mL)を、半固形残渣に攪拌しながら添加し、かつこの反応混合物を5℃で16時間貯蔵した。結晶生成物をろ過し、水(1000mL)で洗浄し、かつ一定質量となるまで乾燥し、融点185~188℃である、ラセミ体(±)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド(157.8g, 91%)を生じた。

40

【0032】

実施例2: (S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド

L-(+)-酒石酸(36.0g, 0.24mol)を、無水酢酸(95.3g, 0.933mol)と共に、室温で攪拌し、硫酸(96%)2滴を添加した。2分後、発熱反応が始まり、温度が80℃に上昇した。その後この反応混合物を、10分間還流温度で加熱し、その時点で揮発成分を、蒸発除去した(70℃、水流アスピレーターによる減圧)。残留している半晶質の塊に、トルエン(50mL)を添加し、同じ条件下で蒸発を繰り返した。更にトルエン(50mL)を、残渣に添加し、引き続き同じ条件で蒸発させた。

【0033】

50

得られた半晶質残渣(約52.0g)を、ジクロロメタン(500mL)に添加し、引き続きラセミ体(±)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド(50.8g, 0.2mol)、ピリジン(17.5g, 0.221mol)及び4-ジメチルアミノピリジン(1.0g, 0.008mol)を添加した。この反応混合液を、室温で40分間攪拌し、その時点で水(350mL)を添加し、得られた明褐色溶液を18℃で12時間攪拌した。沈殿した固形物をろ過し、水で洗浄し(5x50mL)、かつ一定質量になるまで乾燥し、融点228~229℃である、中間体結晶ジアステレオマージアセチル酒石酸ハーフエステル(I) (46.03g, ひとつのジアステレオマーを基に98%)を得た($[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$ (c=1, ピリジン))。ろ液を引き続き、(R)-(-)-MHDの製造に使用した(実施例3)。

【0034】

メタノール(270mL)中のこのジアセチル酒石酸ハーフエステル(46.0g, 0.098mol)の室温で攪拌している懸濁液に、水酸化ナトリウム水溶液(3N, 133mL, 0.4mol)を添加し、かつ得られた混合物を30分間攪拌し、その時点で沈殿した酒石酸水素ナトリウムをろ過し、メタノール(40mL)で洗浄した。このメタノールを、一緒にしたろ液から蒸発除去し(45℃、水流アスピレーターによる減圧)、かつ水(400mL)を残渣に添加した。18℃で16時間静置した後、結晶生成物をろ過し、水(2x50mL)で洗浄し、一定質量となるまで乾燥し、白色固形物(21.73g, 87.4%)を得た。一緒にしたろ液を、10%イソプロパノール/ジクロロメタン溶液で抽出し；有機抽出物をブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過した。溶媒を蒸発させ(40℃、水流アスピレーターによる減圧)、同じ生成物の更なる収穫を得た(2.14g, 8.6%)。一緒にした収穫を、熱いエタノール(115mL)に溶解し、5℃で16時間静置した。結晶生成物をろ過し、冷エタノール(25mL)で洗浄し、一定質量になるまで乾燥し、融点187~189℃である、(S)-(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド(20.90g, 84%)を得た($[\alpha]_D^{20} = 189^\circ$ 、(c=1, ピリジン)、光学純度96%に相当、キラルHPLCで確認) (LiChroCART 250-4 HPLC Cartridge ChiraDex 5 μ m(Merck社)、流量：0.75mL/分、移動相：0.1M Na_2HPO_4 水溶液/メタノール8:2 (pH=7.0)、0.2mg分析物/1mLの移動相の試料10 μ mL、UV検出254nm、(S)-(+)-アルコールの保持時間：9.60分)。

【0035】

実施例3：(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド

実施例2のろ液を分離し、かつこれらの相を分離した。水相を、10%イソプロパノール/ジクロロメタン溶液で抽出し、かつ一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、かつろ過した。溶媒を蒸発させ(40℃、水流アスピレーターによる減圧)、主に反対の光学的に不純なジアステレオマージアセチル酒石酸ハーフエステルからなる残渣(約48.0g)を得た。

【0036】

メタノール(280mL)を溶媒とするこの光学的に不純なジアセチル酒石酸ハーフエステル(48.0g, 0.102mol)の室温で攪拌している懸濁液に、水酸化ナトリウム水溶液(3N, 139mL, 0.42mol)を添加し、得られた混合物を30分間攪拌し、その時点で、沈殿した酒石酸水素ナトリウムをろ過し、メタノール(40mL)で洗浄した。このメタノールを、一緒にしたろ液から蒸発除去し(45℃、水流アスピレーターによる減圧)、かつ水(350mL)を残渣に添加した。18℃で16時間静置した後、結晶生成物をろ過し、水(2x50mL)で洗浄し、一定質量になるまで乾燥し、白色固形物(21.9g, 84%)を得た。一緒にしたろ液を、10%イソプロパノール/ジクロロメタン溶液で抽出し；有機相を、ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過した。溶媒を蒸発させ(40℃、水流アスピレーターによる減圧)、同じ生成物の更なる収穫を得た(2.98g, 11.5%)。これらふたつの収穫を一緒にし、濃縮された(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド(24.88g, 96%)を得た。

【0037】

D-(-)-酒石酸(17.57g, 0.117mol)を、無水酢酸(46.5g, 0.455 20mol)と共に、室温で攪

10

20

30

40

50

拌し、硫酸(96%)2滴を添加した。2分後、発熱反応が始まり、温度は80℃に上昇した。その後反応混合物を、10分間還流温度で加熱し、その時点で揮発成分を蒸発除去した(70℃、水流アスピレーターによる減圧)。残留している半晶質の塊に、トルエン(50mL)を添加し、同じ条件下で蒸発を繰り返した。更にトルエン(50ml)を残渣に添加し、引き続き同じ条件で蒸発させた。

【0038】

得られた半晶質残渣(約26g)を、ジクロロメタン(250mL)に添加し、引き続き(R)-(-)-濃縮された10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド(24.8g, 0.098mol)、ピリジン(8.54g, 0.108mol)及び4-ジメチルアミノピリジン(0.5g, 0.004mol)を添加した。この反応混合物を、室温で40分間攪拌し、その時点で水(180mL)を添加し、かつ得られた明褐色溶液を、18℃で12時間攪拌した。沈殿した固形物をろ過し、水(5x30mL)で洗浄し、かつ一定質量になるまで乾燥し、融点228~229℃である、中間体結晶ジアステレオマージアセチル酒石酸ハーフエステル(II)(37.21g, 81%)を得た($[\alpha]_D^{20} = 42^\circ$ 、(c=1、ピリジン))。

10

【0039】

メタノール(220mL)を溶媒とするこのハーフエステル(37.0g, 0.079mol)の室温で攪拌している懸濁液に、水酸化ナトリウム水溶液(3N, 107mL, 0.323mol)を添加し、かつ得られた混合物を30分間攪拌し、この時点で沈殿した酒石酸水素ナトリウムをろ過し、メタノール(30mL)で洗浄した。メタノールを、一緒にしたろ液から蒸発除去し(45℃、水流アスピレーターによる減圧)、かつ水(270mL)を残渣に添加した。18℃で16時間静置した後、結晶生成物をろ過し、水(2x30mL)で洗浄し、一定質量となるまで乾燥し、白色固形物(17.79g, 89%)を得た。一緒にしたろ液を、10%イソプロパノール/ジクロロメタン溶液で抽出し；有機抽出物を、ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過した。溶媒を蒸発させ(40℃、水流アスピレーターによる減圧)、同じ生成物の更なる収獲(0.72g, 3.6%)を得た。一緒にした収獲を、熱いエタノール(70mL)に溶解し、5℃で16時間放置した。結晶生成物をろ過し、冷エタノール(10mL)で洗浄し、一定質量となるまで乾燥し、融点187~189℃である、(R)-(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンズ/b,f/アゼピン-5-カルボキシアミド(17.84g, 89%)を得た($[\alpha]_D^{20} = -193^\circ$ 、(c=1、ピリジン)、98%光学純度に相当、キラルHPLCで確認)(LiChroCART 250-4 HPLC Cartridge ChiraDex 5 μ m, (Merck社)、流量：0.75mL/分、移動相：0.1M Na₂HPO₄水溶液/メタノール8:2 (pH=7.0)、0.2mg分析物/1mLの移動相の試料10 μ mL、UV検出254nm、(R)-(+)-アルコールの保持時間：8.74分)。

20

30

先に説明された本発明は、変更することができることは理解されるであろう。

フロントページの続き

(56)参考文献 特開昭60-048954 (JP, A)

Journal of Medicinal Chemistry, 1999年, Vol.42, No.14, p.2582-2587

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 223/28

C07B 53/00

CAOLD(STN)

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)