

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4338979号
(P4338979)

(45) 発行日 平成21年10月7日(2009.10.7)

(24) 登録日 平成21年7月10日(2009.7.10)

(51) Int.Cl. F I
C O 7 D 295/08 (2006.01) C O 7 D 295/08 Z
C O 7 B 57/00 (2006.01) C O 7 B 57/00 3 5 0

請求項の数 18 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2002-591474 (P2002-591474)	(73) 特許権者	502104228
(86) (22) 出願日	平成14年5月17日 (2002.5.17)		アボット ゲーエムペーハー ウント カ
(65) 公表番号	特表2004-536068 (P2004-536068A)		ンパニー カーゲー
(43) 公表日	平成16年12月2日 (2004.12.2)		ドイツ連邦共和国 65205 ヴィース
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/005498		バーデン、マックス・プランク・リング
(87) 国際公開番号	W02002/094801		2
(87) 国際公開日	平成14年11月28日 (2002.11.28)	(74) 代理人	100091096
審査請求日	平成17年5月11日 (2005.5.11)		弁理士 平木 祐輔
(31) 優先権主張番号	101 24 452.5	(74) 代理人	100096183
(32) 優先日	平成13年5月18日 (2001.5.18)		弁理士 石井 貞次
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100118773
(31) 優先権主張番号	101 24 450.9		弁理士 藤田 節
(32) 優先日	平成13年5月18日 (2001.5.18)	(74) 代理人	100122389
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 新井 栄一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビペリデン (1) の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ビペリデンの製造方法であって、エキソ形対エンド形の異性体の比が少なくとも2.5:1である1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)のエキソ/エンド混合物をジフェニルマグネシウムと反応させてビペリデン含有異性体混合物を生じさせ、そこから1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル(エキソ,R))-1-フェニル-3-ピペリジノ-プロパノール(1,S)と1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル(エキソ,S))-1-フェニル-3-ピペリジノプロパノール(1,R)のラセミ化合物であるビペリデン(1a)を単離することを特徴とする前記方法。

【請求項2】

ジフェニルマグネシウムと1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)を0.8:1から3:1のモル比で用いることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

ジフェニルマグネシウムと1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)の反応を-20 からその反応混合物の沸点までの温度で行うことを特徴とする、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項4】

ジフェニルマグネシウムと1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)の反応を-10 ~ 90 の温度で行うことを特徴とする、請求項3に記載の

方法。

【請求項 5】

ジフェニルマグネシウムと1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)の反応を環状エーテルの存在下で行うことを特徴とする、請求項1~4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 6】

1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)をジフェニルマグネシウムの溶液に添加することを特徴とする、請求項1~5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 7】

前記ピペリデン(1a)を単離するのに、1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)のエキソ/エンド混合物とジフェニルマグネシウムの反応で得られた1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-1-フェニル-3-ピペリジノ-1-プロパノール(1)の異性体混合物を：

- 水性イソプロパノール中で塩酸塩に変換し；
 - その沈澱した(1)の塩酸塩を単離し、水性イソプロパノール中に懸濁させ、次いで、冷却後に再度単離し；
 - このようにして得られた(1)の塩酸塩を、 C_1-C_2 -アルカノール中又はその混合物中で、塩基によりその対応する遊離塩基(1)に変換し；
 - 冷却後、生成した塩基(1)を単離し、それを水で洗浄し；
 - このようにして得られた塩基(1)を、 C_1-C_2 -アルカノール中又はその混合物中に懸濁させ、冷却後、その母液から固体を取り出すことによりピペリデン(1a)を単離する；
- ことを特徴とする、請求項1~6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 8】

前記塩酸塩に変換する工程、および塩酸塩を単離し、水性イソプロパノール中に懸濁させる工程が、40~80 の温度で実施されることを特徴とする、請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

前記遊離塩基(1)に変換する工程が、40~60 の温度で実施されることを特徴とする、請求項7に記載の方法。

【請求項 10】

前記塩基(1)を懸濁させる工程が、40~80 の温度で実施されることを特徴とする、請求項7に記載の方法。

【請求項 11】

1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)の調製を：

- (a) シクロペンタジエンとメチルビニルケトンと一緒に反応させて、1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノン(III)のエキソ/エンド混合物を得；
- (b) この異性体混合物をアルカリ金属 C_1-C_4 -アルコラートと一緒に加熱して、分別蒸留によりエキソ-1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノン(III-エキソ)を得；
- (c) このエキソ-1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノン(III-エキソ)を酸の存在下でピペリジンと且つホルムアルデヒド源の存在下に反応させて、1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)のエキソ/エンド混合物を得る；

ことにより行うことを特徴とする、請求項1~10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 12】

ステップ(b)において、前記混合物の総重量を基準にして0.1重量%~5重量%のアルカリ金属アルコラートを用いることを特徴とする、請求項11に記載の方法。

【請求項 13】

ステップ(b)において、1mbar~100mbarの圧力下、10分間~5時間加熱還流することを特徴とする、請求項11又は12に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 4】

ステップ(b)において、1mbar ~ 100mbarの圧力下、30 ~ 110 の温度で、カラムを通して蒸留することにより、エキソ-1-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノン(III-エキソ)を得ることを特徴とする、請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 1 5】

ステップ(b)においてナトリウムメタノラートを用いることを特徴とする、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

ステップ(c)において、ホルムアルデヒド源としてパラホルムアルデヒドを用いることを特徴とする、請求項 1 1 ~ 1 5 のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項 1 7】

ステップ(c)においてピペリジン塩酸塩を用いることを特徴とする、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

ステップ(c)においてホルムアルデヒドを過剰量で用いることを特徴とする、請求項 1 1 ~ 1 7 のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ピペリデンの製造方法に関する。

20

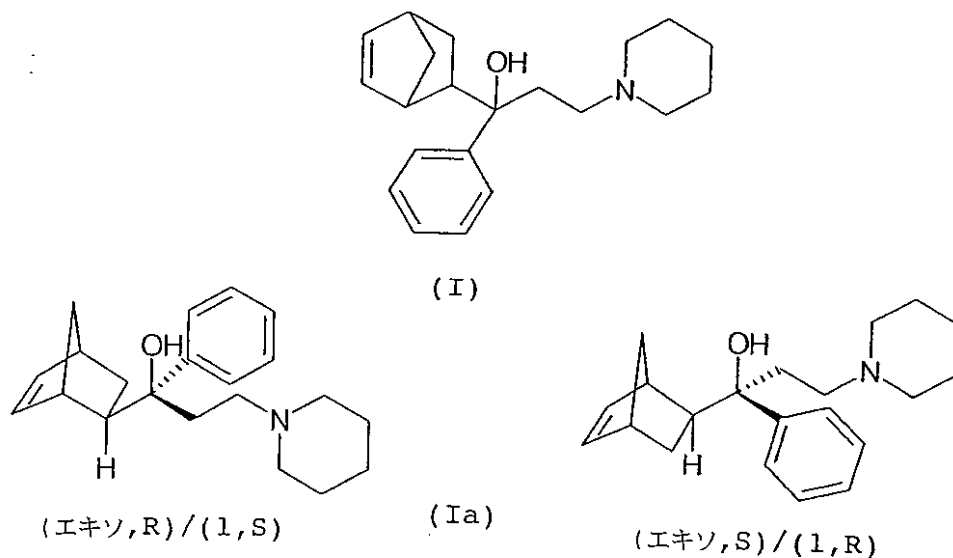
【背景技術】

【0 0 0 2】

ピペリデンは、よく知られている重要な抗コリン作用薬であり、パーキンソン病の治療に使用される(Ullmanns Enzyklopadie der technischen Chemie, 4th edition, volume 2 1, Verlag Chemie, 1982, p.627)。ピペリデンは、1-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル(エキソ,R))-1-フェニル-3-ピペリジノ-プロパノール(1,S)と1-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル(エキソ,S))-1-フェニル-3-ピペリジノプロパノール(1,R)のラセミ化合物(Ia)からなり、アミノアルコールである1-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-1-フェニル-3-ピペリジノ-1-プロパノール(I)の可能な4種類の鏡像異性体対(Ia~Id)の1つである。

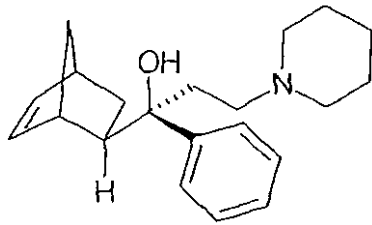
30

【化 1】



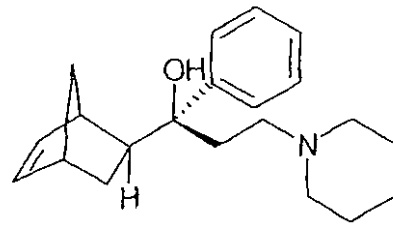
40

【0 0 0 3】

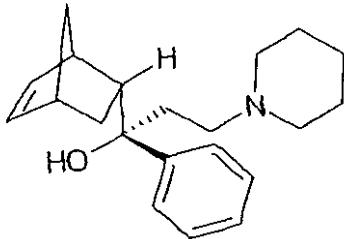


(エキソ, R)/(1, R)

(Ib)

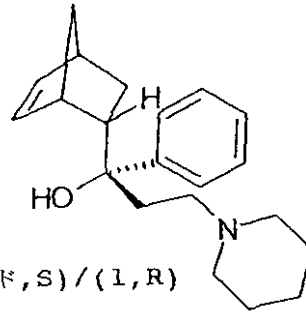


(エキソ, S)/(1, S)

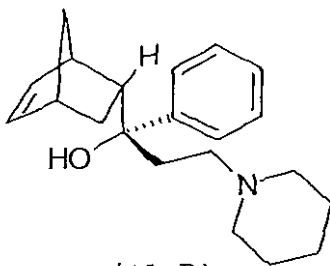


(エンド, R)/(1, S)

(Ic)

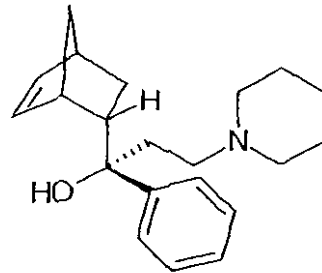


(エンド, S)/(1, R)



(エンド, R)/(1, R)

(Id)

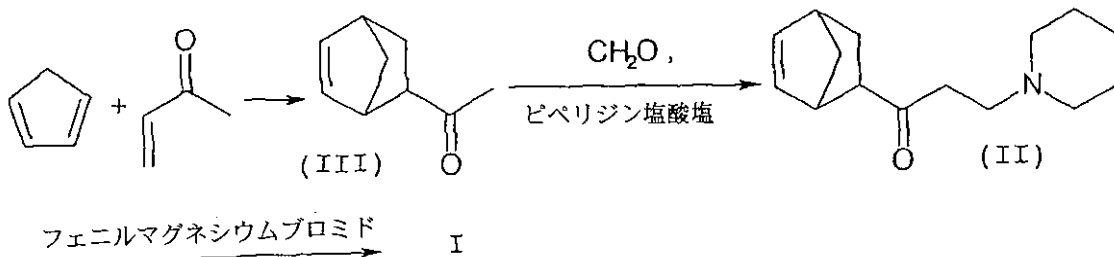


(エンド, S)/(1, S)

【0004】

独国特許第1005067号及び米国特許第2789110号には、1-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)をフェニルマグネシウムハロゲン化物と反応させることによる上記アミノアルコール(I)の調製が開示されている。米国特許第2789110号には、さらに、マンニッヒ反応において1-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノン(III)、パラホルムアルデヒド及びピペリジン塩酸塩から出発する、上記プロパノン(II)の調製、並びに、ディールス-アルダーシクロ付加においてシクロペンタジエン及びメチルビニルケトンから出発する上記エタノン(III)の調製が開示されている。

【化2】



【0005】

独国特許第1005067号及び米国特許第2789110号のどちらにも、上記方法で得られるアミノアルコール(I)が異性体混合物であるか又は純粋な異性体であるかについては全く開示されていない。

【0006】

上記プロパノールを調製するための前駆物質である1-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)は、エキソ異性体又はエンド異性体として2種類の異性体形(II-エキソ, II-エンド)で存在することができ、当該エキソ形のみが上記した

10

20

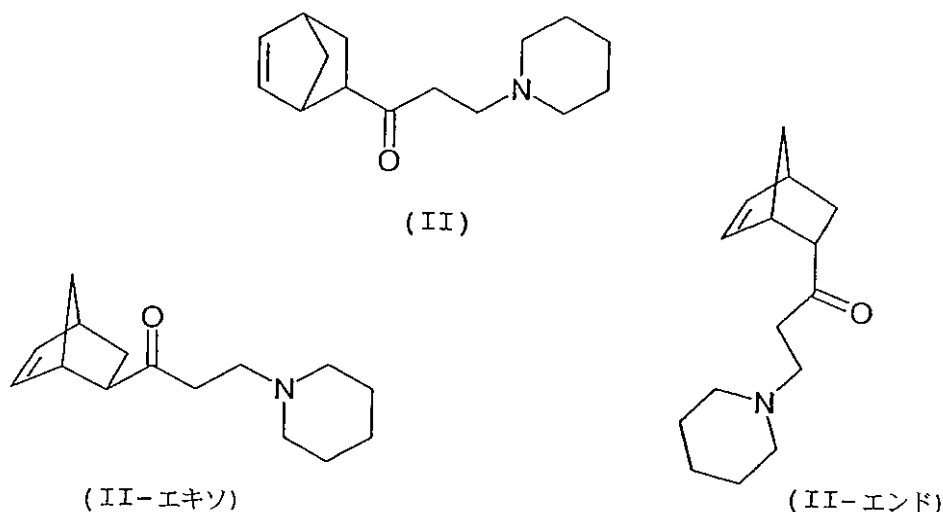
30

40

50

フェニルマグネシウムハロゲン化物との反応においてピペリデンを生成することができる。

【化3】



10

【0007】

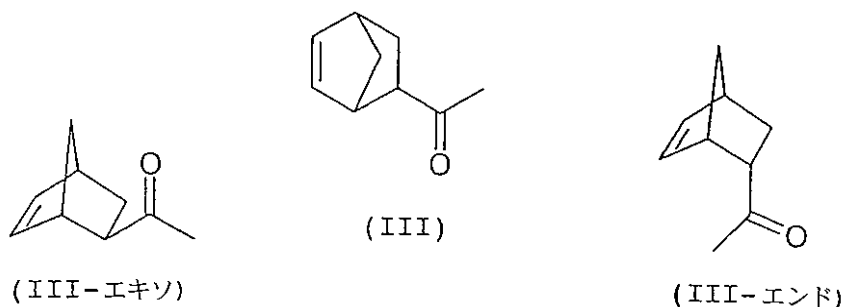
(II-エキソ)の構造式と(II-エンド)の構造式は、各々のケースにおいて簡単にするために、それぞれ、エキソ異性体とエンド異性体の2種類の可能な鏡像異性体の一方のみを表している。しかしながら、本明細書の以下の記載において、(II-エキソ)又は(II-エンド)という名称は、エキソ形又はエンド形の鏡像異性体の対に関する。

20

【0008】

プロパノン(II)を合成するための出発物質である1-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノン(III)も、エキソ異性体とエンド異性体の両方の異性体(III-エキソ, III-エンド)として存在し得、同様に、エキソ異性体を用いた反応のみがその後のステップでピペリデンを生じる。

【化4】



30

【0009】

(III-エキソ)の構造式と(III-エンド)の構造式は、各々のケースにおいて簡単にするために、それぞれ、エキソ異性体とエンド異性体の2種類の可能な鏡像異性体の一方のみを表している。しかしながら、本明細書の以下の記載において、(III-エキソ)又は(III-エンド)という名称は、エキソ形又はエンド形の鏡像異性体の対に関する。

40

【0010】

上記刊行物で用いられている前駆物質(III)及び中間体(II)の立体配置に関する情報についても推定することは可能ではない。

【0011】

1-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノン(III)がシクロ付加により1:4のエキソ/エンド比で得られることは知られている(例えば, R. Breslow, U. Maitra, Tetrahedron Letters, 1984, 25, 1239)。冒頭に記載した従来技術は、上記エタノン(III)の立体化学に関しては一切言及していないので、上記アミノアルコール(1)を調製するのにエタ

50

ノン(III)は、必然的に、上記した異性体比で用いられていたものと仮定するしかない。

【0012】

エキソ-1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノン(III-エキソ)の調製は、1965年に、J.G. Dinwiddie 及び S.P. McManus によって記述された(J. Org. Chem., 1965, 30, 766)。この調製方法では、エンド含有量の方が多い1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノン(III)のエキソ/エンド混合物をナトリウムメタノラートの存在下にメタノール中で加熱し、約70%のエキソ含有量を有する混合物に異性化する。これから分別蒸留により、また適切な場合には蒸留物を再蒸留することにより、エキソ-1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノン(III-エキソ)を最大95%までの純度で得ることができる。

10

【0013】

本出願人が行った実験により、出発物質として、実質的に純粋なエキソ-1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノン(III-エキソ)、即ち、95%以上のエキソ含有量を有するエタノン(III)を用いた場合でも、特に、1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)とフェニルマグネシウムハロゲン化物の反応がピペリデン(1a)の乏しい収率で進行し、純粋なピペリデン(1a)を低い収率でしか得ることができなかった。純粋なピペリデンは、医薬としての適用に一般に必要とされる少なくとも99.0%の純度を有するピペリデン(1a)を意味する。

【発明の開示】

【0014】

本発明の目的は、ピペリデンを以前より高い収率で生成するピペリデンの製造方法を提供することである。ピペリデンとは、構造式(1a)で表される物質を意味する。

20

【0015】

上記目的は、エキソ形対エンド形の異性体の比が少なくとも2.5:1、好ましくは、少なくとも3.0:1、特に、約3.5~4.0:1までである1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)のエキソ/エンド混合物をジフェニルマグネシウムと反応させてピペリデン含有異性体混合物を生じさせ、そこからピペリデン(1a)を単離するピペリデン(1a)の製造方法により達成することができた。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

上記エキソエタノン(III-エキソ)及びエンドエタノン(III-エンド)に対して既に記載したように、また、上記エキソプロパノン(II-エキソ)及びエンドプロパノン(II-エンド)に対して既に記載したように、本発明の方法で用いる上記エキソ異性体及びエンド異性体は鏡像異性体の対からなる。それ自身ラセミ化合物であるピペリデン(1a)を得るためには、上記出発物質の鏡像異性体ラセミ混合物及び上記中間体の鏡像異性体ラセミ混合物を用いる。しかしながら、本発明の方法は、純粋な鏡像異性体又は鏡像異性体の非ラセミ混合物にも適用可能である。

30

【0017】

ジフェニルマグネシウムとプロパノン(II)のエキソ/エンド混合物との反応は、適切には、グリニャール反応に慣習的に用いられる溶媒中で行う。前記溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、4個~6個の炭素原子を有する非環状若しくは環状エーテル、それらの混合物、又は、それらと脂肪族若しくは脂環式炭化水素(例えば、n-ヘキサン又はシクロヘキサン)との混合物などを挙げることができる。好適な非環状エーテルの例はジエチルエーテル及びt-ブチルメチルエーテルであり、好適な環状エーテルの例はテトラヒドロフラン及びジオキサンである。ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン又はそれらの混合物を用いるのが好ましい。前記溶媒は、グリニャール反応にとって通常そうであるように、一般に無水物のものを用いる。

40

【0018】

ジフェニルマグネシウムと1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)は、通常、0.8:1から3:1までの範囲、好ましくは、0.8:1から2:1までの

50

範囲、特に、0.8:1から1.5:1までの範囲のモル比で用いる。(II)とジフェニルマグネシウムは実質的に等モル比で反応させるのが特に好ましい。

【0019】

通常、プロパノン(II)は、-20 から沸点までの範囲の温度、特に、-10 ~ 90 の範囲の温度、特に好ましくは、0 ~ 70 の範囲の温度で、上記有機溶媒の1つに溶解させた溶液の形態にあるジフェニルマグネシウムに添加する。さらに、ジフェニルマグネシウムは、通常、0.1mol/L ~ 10mol/Lの範囲の濃度、好ましくは、0.1mol/L ~ 3mol/Lの範囲の濃度、特に好ましくは、0.2mol/L ~ 2mol/Lの範囲の濃度で用いる。

【0020】

プロパノン(II)は一度に添加することもできるが、好ましくは、数分間 ~ 数時間、例えば、5分間 ~ 5時間の時間をかけて添加することもできる。プロパノン(II)は、グリニャール反応に適する上記不活性溶媒の1つに溶解させた溶液の形態で添加するか、又は、好ましくは、純粋な形態で添加する。溶液として添加する場合は、プロパノン(II)の濃度は、通常、0.1mol/L ~ 20mol/L、好ましくは、1mol/L ~ 15mol/Lである。当該反応を完結させるためには、反応混合物は、通常、-20 から当該反応混合物の沸点までの範囲の温度、好ましくは、-10 ~ 90 の範囲の温度、特に好ましくは、10 ~ 80 の範囲の温度で、15分間 ~ 5時間、特に、30分間 ~ 2時間の間放置するが、その際、好ましくは、攪拌して混合状態を改善する。後処理は、グリニャール反応に対して通常行われるように、水性抽出により、例えば、反応混合物を水、塩化アンモニウム水溶液又は酸性水溶液でクエンチし、その際、酸性溶液でクエンチする場合は得られた混合物のpHをその後アルカリ性とし、クエンチした混合物を、適切な場合には有機相を除去した後、生成物を溶解させるのに適した水非混和性溶媒で抽出し、得られた抽出物から溶媒を除去するか又は得られた抽出物と有機相を一緒にしてから溶媒を除去することにより行う。好適な溶媒の例は、芳香族化合物、例えば、ベンゼン若しくはトルエン、上記非環状エーテル、エステル、例えば、酢酸エチル、又は、塩素含有脂肪族化合物、例えば、ジクロロメタン若しくはトリクロロメタンなどである。

【0021】

本発明の方法で用いるジフェニルマグネシウムは、それ自体公知の方法で製造する。例えば、適切な溶媒中のフェニルマグネシウムハロゲン化物(例えば、フェニルマグネシウムクロリド)にジオキサンを添加して、シュレンクの平衡をシフトさせることによりジフェニルマグネシウムおよび対応するマグネシウムハロゲン化物-ジオキサン錯体を生成させることができる。前記マグネシウムハロゲン化物-ジオキサン錯体は一般に沈澱するが、好ましくは当該溶液から除去しない。好適な溶媒は、通常、好ましくは4個 ~ 6個の炭素原子を有する非環状又は環状のエーテル、又は、それらと脂肪族、脂環式若しくは芳香族炭化水素との混合物である。好適な非環状エーテルの例はジエチルエーテル及びt-ブチルメチルエーテルであり、好適な環状エーテルはテトラヒドロフランである。好適な脂肪族及び脂環式炭化水素としては、特に、n-ヘキサン及びシクロヘキサンなどを挙げることができ、好適な芳香族炭化水素の例は、ベンゼン、トルエン及びキシレンである。

【0022】

ジオキサンは、通常、上記フェニルマグネシウムハロゲン化物に対して等モル量以上の量で用いる。ジオキサンは、好ましくは過剰量、例えば、50mol% ~ 500mol%の過剰量、特に、100mol% ~ 300mol%の過剰量、特に100mol% ~ 200mol%の過剰量で用いる。

【0023】

ジオキサンは、通常、-20 ~ 60 の範囲の温度、好ましくは、-10 ~ 40 の範囲の温度で、上記フェニルマグネシウムハロゲン化物の溶液に添加する。

【0024】

ジオキサンの添加後に得られた混合物は、通常、ジオキサンの添加に関して上記した温度範囲で、15分間 ~ 2時間、好ましくは、20分間 ~ 1時間放置し、そのあと本発明の方法で用いる。

【0025】

ジフェニルマグネシウムの調製及びプロパノン(II)とのグリニャール反応は、いずれも、適切には、不活性ガス雰囲気下で行う。好適な不活性ガスの例は、窒素及び希ガス(例えば、アルゴン)並びにそれらの混合物である。

【0026】

本発明によるプロパノン(II)とジフェニルマグネシウムの反応から得られた粗生成物は、本質的に、1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-1-フェニル-3-ピペリジノ-1-プロパノール(I)の鏡像異性体(1a)~(1d)の4種のジアステレオマー対からなり、異性体(1a)のジアステレオマー対が当該異性体混合物の50%以上を構成している。約3.5:1のエキソ/エンド比を有するプロパノン(II)を用いた場合、得られる粗生成物は、ガスクロマトグラフィーにより測定して、鏡像異性体対を、約10.4:3.4:3.0:1のピペリデン(1a)形対(1b)形対(1c)形対(1d)形比で含有する。この場合、当該混合物中のピペリデン(1a)の割合は58%である。

10

【0027】

得られたジアステレオマー混合物を、加熱しながら、好ましくは、40 ~ 80 の温度、特に、50 ~ 70 の温度で加熱しながら、水性イソプロパノール、好ましくは70%~95%イソプロパノール、特に好ましくは90%イソプロパノールに溶解させ、上記温度範囲で、例えばイソプロパノール中の塩化水素の溶液の形態でか又は塩酸としてHClを添加することにより塩酸塩を沈澱させ、当該溶液から前記塩酸塩を取り出すことにより、前記ジアステレオマー混合物からピペリデン(1a)を単離する。HClの添加が完了した後塩の形成を完了させるには、得られた混合物を、好ましくは、50 から反応混合物の沸点までの温度で約0.5~3時間攪拌する。次いで、前記混合物を0 ~ 30 の範囲の温度まで冷却し、適切な場合には前記温度範囲で数時間までの時間攪拌し、次いで、形成された塩酸塩を前記溶液から単離する。イソプロパノールの含有量に関してここに与えられているパーセント(%)のデータ及び以下に与えられている%のデータは、上記水含有溶媒の総容積に基づいたイソプロパノールの容積に関する。HClは、上記アミノアルコール(I)に対して少なくとも等モル量で使用し、好ましくは、5mol%~50mol%の過剰量、特に好ましくは、5mol%~20mol%の過剰量で用いる。さらに精製するために、上記沈澱物を、水性イソプロパノール、好ましくは70%~95%イソプロパノール、特に好ましくは90%イソプロパノールと一緒に、高温下、好ましくは、40 ~ 80 、特に、前記混合物の沸点で、約0.5~3時間攪拌し、次いで、0 ~ 30 の範囲の温度まで冷却し、適切な場合には前記温度範囲で数時間まで攪拌し、次いで、精製された塩酸塩を濾過により分離する。さらに精製するために、前記のようにして精製された塩酸塩を、高温下、好ましくは、40 ~ 60 で、例えば、50 で、C₁-C₂-アルコール又はその混合物、好ましくはメタノール中で、等モル量以上の量の適する塩基を用いて対応する遊離塩基に変換する。好適な塩基は、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、及びアルカリ金属炭酸塩であり、水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウム又はそれらの水溶液を用いるのが好ましく、水酸化ナトリウム又は水酸化ナトリウム水溶液を用いるのが特に好ましい。しかしながら、水溶性有機塩基、例えば、2個~8個の炭素原子を有する脂肪族置換基を有するアミンなどを用いるのも可能である。前記反応を完結させるためには、前記塩基の添加が完了した後、前記塩基を添加する温度範囲で約0.5~3時間攪拌する。次いで、反応混合物を、0 ~ 30 の範囲の温度まで冷却し、適切な場合には、前記温度範囲で数時間まで攪拌する。次いで、固体物質を濾過により分離し、水で洗浄した後、高温下、好ましくは、40 ~ 80 で、特に、前記混合物の沸点で、C₁-C₂-アルコール又はそれらの混合物、好ましくは、メタノール中で、約0.5~3時間攪拌し、得られた混合物を、次いで、0 ~ 30 の範囲の温度まで冷却し、適切な場合には、前記温度範囲で数時間まで攪拌し、次いで、適当な方法、例えば、濾過などにより、固体を取り出す。この方法により、99.0%以上の純度を有するピペリデン(1a)が得られる。

20

30

40

【0028】

従来技術で用いられているフェニルマグネシウムハロゲン化物の代わりに本発明のジフェニルマグネシウムを用いることにより、ピペリデン(1a)の収率を著しく高くすることが

50

可能である。

【0029】

次いで、ピペリデン(1a)は、慣習的な方法により薬理的に許容される酸を用いて、その酸付加塩に変換することができる。好適な酸の例は、ハロゲン化水素酸、特に、塩化水素又は塩酸、及び、有機モノカルボン酸若しくはジカルボン酸、例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、酒石酸、アジピン酸又は安息香酸、さらに、リン酸、硫酸、及び、“Fortschritte der Arzneimittelforschung, volume 10, pages 224 et seq., Birkhauser Verlag, Basle, Stuttgart, 1966”に記載されている酸である。ピペリデン(1a)は、通常、塩酸塩として販売されている。

【0030】

上記グリニャール反応で用いられる1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)は、マンニッヒ反応により、好ましくは適切な溶媒中で、エキソ-1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノン(III-エキソ)を、酸の存在下に、ピペリジン及びホルムアルデヒド源と反応させるか、又は、ピペリジンとホルムアルデヒドの付加物と反応させることにより得られる。

【0031】

以下の記載において、エキソ-1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノン(III-エキソ)は、エキソの割合が少なくとも96%であるエタノン(III)を意味するものとする。

【0032】

適切な溶媒は、特に、 C_1 - C_4 -アルカノール、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*s*-ブタノール及びイソブタノールなどである。イソプロパノールを用いるのが好ましい。エキソエタノン(III-エキソ)とピペリジンは、通常、0.5:1から1.5:1までの範囲のモル比、好ましくは、1:1のモル比で用いる。ホルムアルデヒドは、通常、過剰量で存在させる。そのような過剰量は、ピペリジンを基準にして、100mol%までの過剰量、特に、50mol%までの過剰量であることができる。これに関連して、ホルムアルデヒドは、ガス状で用いることができるか、又は、ホルマリンとして、トリオキサンとして、若しくは、パラホルムアルデヒドとして用いることができる。パラホルムアルデヒドを、特に、ピペリジニウムクロリドと一緒に用いるのが好ましい。好ましい方法では、エキソエタノン(III-エキソ)、ピペリジン塩酸塩及びパラホルムアルデヒドを、1:0.9-1.2:2:1-1.4のモル比で一緒に反応させる。この反応で用いるのが好ましい溶媒は、 C_1 - C_4 -アルカノール、特に、イソプロパノールである。反応温度は、通常、10 から上記混合物の沸点までの範囲の温度である。還流温度に加熱するのが好ましい。

【0033】

後処理は、それ自体公知の方法で行う。この目的のために、通常、先ず溶媒を減圧下に除去し、残留物を水中に取り込む。このようにして得られた水溶液を、適切な有機溶媒、即ち、水非混和性のやや極性の溶媒、例えば、4個~6個の炭素原子を有する脂肪族エーテル、例えば、ジエチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル又は好ましくはジイソプロピルエーテルで抽出する。この抽出は、通常、7以下のpHで行うが、それにより副生成物を除去することができる。特に、先ず、溶媒の除去と水による稀釈により得られる酸性の水性混合物を抽出し、そのあと、水相のpHを少量の塩基を添加して上昇させ、pHを7以下に維持しながら抽出を繰り返す。

【0034】

次いで、まだ酸付加塩の形態にある1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)をその遊離アミンに変換するために、1つ以上の段階で塩基を添加することにより、前記水相を、好ましくは、アルカリ性、好ましくは、7.5以上のpH、特に、7.5~9のpH、特に、8.0~8.5のpHとする。この目的に好適な塩基は、通常の無機塩基、例えば、KOH、NaOH、 Na_2CO_3 及び K_2CO_3 などである。次いで、水相を、上記した水非混和性のやや極性の溶媒の1つ、好ましくは、ジイソプロピルエーテルで1回以上抽出する。抽出物から上記プロパノン(II)を単離するために、適切な場合には減圧下に、溶媒を除去する。さらに精製するには、好ましくは、10mbar未満の圧力、特に好ましく

10

20

30

40

50

は5mbar未満の圧力、特に、1mbar未満の圧力下の真空蒸留により残留物を精製することができる。得られた混合物は、少なくとも2.5:1、好ましくは少なくとも3.0:1、特に3.5-4.0:1の比のエキソ-1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)とエンド-1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)からなる。

【0035】

上記1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)ピペリジノ-1-プロパノン(II)を調製するのに用いる上記エキソ-1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノン(III-エキソ)は、シクロペンタジエンとメチルビニルケトンのディールス-アルダーシクロ付加反応により得る。シクロペンタジエンとメチルビニルケトンは、通常、3.0:1から0.5:1までの範囲のモル比で用いる。それらは、好ましくは、等モル量で反応させるか、又は、シクロペンタジエンを過剰量にして、好ましくは、50mol%~150mol%の過剰量で反応させる。

10

【0036】

上記反応は、通常、0~60の範囲の温度、好ましくは、20~40の範囲の温度で行う。

【0037】

上記シクロ付加は、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン若しくはキシレンなどの、そのような反応において慣習的に使用されている溶媒中で行うこともできるし、又は、溶媒を用いないで行うこともできる。溶媒を用いないで行うのが好ましい。

【0038】

低沸点成分は、通常、未反応前駆物質であるが、これと、用いる場合には溶媒を、通常、減圧下、好ましくは、1mbar~150mbarの圧力下における蒸留により、シクロ付加に続いて除去する。残留する混合物は、約20%のエキソ-1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノンと約80%のエンド-1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノンからなるが、この混合物をアルカリ金属C₁-C₄-アルコラートと反応させる。前記アルカリ金属アルコラートの量は、通常、当該混合物の総重量を基準にして、0.1重量%~5重量%、好ましくは、0.2重量%~2重量%である。ナトリウムメタノラートを用いるのが好ましい。上記エタノン(III)を異性化するのに必要とされる温度は、通常、50~110の範囲の温度、好ましくは、60~100の範囲の温度である。この目的のために、上記混合物は、しばしば、減圧下、好ましくは、1mbar~100mbarの圧力下、特に、5mbar~50mbarの圧力下に、還流温度まで加熱する。

20

【0039】

これらの条件を、通常、10分間~5時間、特に、20分間~3時間、特に、0.5時間~2時間適用し、次いで、得られた混合物の分別蒸留を開始し、好ましくは、(III)のエキソ異性体を留出させる。平衡状態からエキソ異性体を除去することによりエンドエタノンのエキソ形への異性化が促進されると想定される。上記分別蒸留は、通常、減圧下、好ましくは、1mbar~100mbarの圧力下、特に、1mbar~50mbarの圧力下、特定的には、1mbar~20mbarの圧力下、カラムを通して行う。蒸留温度(留出物温度)は、好ましくは、50~100、特定的には、50~80に調節する。このようにして、エキソ-1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノン(III-エキソ)が、少なくとも96%の純度で得られる。得られた留出物を再度蒸留することにより、最大100%の純度を有するエキソエタノン(III-エキソ)が得られる。

30

40

【0040】

以下に示す実施例は、本発明を例証するためのものであり、制限的なものであると理解されるべきではない。

【実施例】

【0041】

1. 出発物質の調製

1.1 エキソ-1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノン(III-エキソ)

198.3gのシクロペンタジエンを210.3gのメチルビニルケトンに速やかに添加した。シク

50

ロペンタジエンの添加が完了した後、得られた溶液を室温で1時間攪拌し、次いで、未反応の前駆物質を、58 の温度で、20mbarの圧力下、蒸留により除去した。蒸発後に残った残留物は、主に、1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノン(III)のエキソ形とエンド形の1:4の比の混合物からなっていたが、この残留物を、10mbar~20mbarの圧力下で、1時間、5gのナトリウムメタノラートと一緒に加熱還流した。次いで、反応混合物を、75 の温度で、20mbarの圧力下に、カラムを通して蒸留した。これにより、薄く黄色みを帯びた油状物の形態で、298.3g(理論値の73%)のエキソ-1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノン(III-エキソ)が得られた。

【0042】

1.2 1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)

68.1gのエキソ-1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)エタノン(III-エキソ)、60.8gのピペリジン塩酸塩及び18gのパラホルムアルデヒドを、140mLのイソプロパノール中で5時間加熱還流した。減圧下に溶媒を除去し、残留物を100mLの水の中に取り込んだ。得られた溶液を、各回50mLのジイソプロピルエーテルを用いて3回洗浄し、次いで、50%濃度の水酸化ナトリウム溶液を用いてpHを10に調節した。各回50mLのジイソプロピルエーテルを用いて3回抽出を行い、3つの抽出物を一緒にして、回転蒸発器中で溶媒を除去した。蒸発後の残留物を、Kugelrohr中で、75 の温度で、0.001mbarの高真空下に蒸留した。得られた留出物は、無色油状物の形態にある、50.2g(理論値の43%)の3.5:1の比のエキソ-1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)とエンド-1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)の混合物であった。

【0043】

2. ピペリデン(1a)の調製

603.6g(6.85mol)のジオキサンを、テトラヒドロフラン中のフェニルマグネシウムクロリド(375g, 2.74mol)の25%濃度の1500gの溶液に、氷浴中で0 に冷却しながら添加し、その際、ジオキサンの添加中に白色の沈澱物が形成された。氷浴中で冷却しながら30分間攪拌した後、氷浴中で冷却しながら、1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジノ-1-プロパノン(II)のエキソ形とエンド形の、1.2で得られた320g(1.37mol)の3.5:1混合物を添加した。前記混合物の添加が完了した後、氷浴を除去し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。得られた溶液を、その後、1500mLの氷冷水にゆっくりと添加し、次いで、各回500mLのトルエンを用いて3回抽出した。有機相を一緒にし、硫酸ナトリウムで脱水し、回転蒸発器で蒸発させた。蒸発後の残留物、即ち、1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-1-フェニル-3-ピペリジノ-1-プロパノール(I)の10.4:3.4:3.0:1の比(GC)の(1a)形~(1d)形から本質的になる433.8gの混合物を、3500mLの90%熱イソプロパノールに溶解させ、得られた溶液に、60 で、イソプロパノール中の塩化水素の6M溶液(228mL)を添加した。酸の添加が完了した後、得られた混合物を60 で1時間攪拌し、次いで、還流温度で0.5時間攪拌した。室温まで冷却した後、析出した結晶を取り出し、700mLの90%イソプロパノールで洗浄し、減圧下に70 で乾燥させた。このようにして得られた塩酸塩を1000mLの90%イソプロパノール中で0.5時間還流温度に維持した。室温まで冷却した後、固体を取り出し、700mLの90%イソプロパノールで洗浄し、減圧下に70 で乾燥させた。このようにして精製された塩酸塩を600mLのメタノール中に入れ、50 で、60mLの30%濃度の水酸化ナトリウム溶液を加えた。得られた混合物を50 で1時間攪拌し、次いで、室温まで冷却した後、固体を取り出し、200mLの水で洗浄し、減圧下に40 で乾燥させた。このようにして得られた塩基を、250mLのメタノール中で1時間還流温度に維持した。室温まで冷却した後、固体生成物を取り出し、75mLのメタノールで洗浄し、減圧下に40 で乾燥させた。85.3gのピペリデン(1a)が、融点112 ~ 114 (Ullmanns Enzyklopadie der techn. Chemie, 4th edition, volume 21, Verlag Chemie, 1982, page 627: 112 ~ 114)の無色の結晶物として得られた。前記得られた量は理論値の20%である。

【0044】

3. 比較実施例B: ピペリデン(1a)の調製

氷浴中で0 に冷却しながら、1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-ピペリジ

10

20

30

40

50

ノ-1-プロパノン(II)のエキソ形とエンド形の、1.2で得られた320g(1.37mol)の3.5:1混合物を、ジエチルエーテル中のフェニルマグネシウムブロミドの2740mLの1.0M溶液(2.74molのフェニルマグネシウムブロミド)に添加した。前記混合物の添加が完了した後、氷浴を除去し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。得られた溶液を、その後、1500mLの氷冷水にゆっくりと添加し、次いで、各回500mLのトルエンを用いて3回抽出した。有機相を一緒にし、硫酸ナトリウムで脱水し、回転蒸発器で溶媒を除去した。蒸発後の残留物、即ち、1-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-1-フェニル-3-ピペリジノ-1-プロパノール(I)の6.1:3.4:1.7:1の比(GC)の(Ia)形~(Id)形から本質的になる314.3g(理論値の74%)の混合物を、3500mLの90%熱イソプロパノールに溶解させ、得られた溶液に、60℃で、イソプロパノール中の塩化水素の6M溶液(228mL)を添加した。酸の添加が完了した後、得られた混合物を60℃で1時間攪拌し、次いで、還流温度で0.5時間攪拌した。室温まで冷却した後、析出した結晶を取り出し、700mLの90%イソプロパノールで洗浄し、減圧下に70℃で乾燥させた。このようにして得られた塩酸塩を1000mLの90%イソプロパノール中で0.5時間還流温度に維持した。室温まで冷却した後、固体を取り出し、700mLの90%イソプロパノールで洗浄し、減圧下に70℃で乾燥させた。このようにして精製された塩酸塩を600mLのメタノール中に入れ、50℃で、60mLの30%濃度の水酸化ナトリウム溶液を加えた。得られた混合物を50℃で1時間攪拌し、室温まで冷却した後、固体を取り出し、200mLの水で洗浄し、減圧下に40℃で乾燥させた。このようにして得られた塩基を、250mLのメタノール中で1時間加熱還流した。室温まで冷却した後、固体生成物を取り出し、75mLのメタノールで洗浄し、減圧下に40℃で乾燥させた。42.7gのピペリデン(Ia)が、融点112~114 (Ullmanns Enzyklopadie der techn. Chemie, 4th edition, volume 21, Verlag Chemie, 1982, page 627: 112~114)の無色の結晶物として得られた。前記得られた量は理論値の10%である。

10

20

【0045】

4. ピペリデン塩酸塩の調製

6.7gのピペリデン(Ia)を、75mLのイソプロパノール中に、還流温度に加熱することにより溶解させた。得られた溶液を熱いまま濾過し、フィルターを7mLのイソプロパノールで洗浄した。濾液を一緒にし、それに、4.7mLの5M塩酸を75℃で添加した。得られた混合物を、次いで、15分間加熱還流した。室温まで冷却した後、沈澱した固体を吸引濾過により濾過して分離し、7mLのイソプロパノールで洗浄し、減圧下に70℃で乾燥させた。7.3gのピペリデン塩酸塩が、融点278~280 (Ullmanns Enzyklopadie der techn. Chemie, 4th edition, volume 21, Verlag Chemie, 1982, page 627: 278~280)の無色の結晶物の形態で得られた。前記得られた量は、理論値の98%である。

30

フロントページの続き

- (72)発明者 カストナー, ゲルハルド
ドイツ連邦共和国 6 7 0 6 7 ルードヴィッヒスハーフェン, カルムスシュトラッセ 1 2
- (72)発明者 シャイブ, クラウス
ドイツ連邦共和国 6 7 1 2 5 ダンシュタット - シャウエルンハイム, ドゥルクハイマー シュ
トラッセ 7

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 米国特許第0 2 7 8 9 1 1 0 (U S , A)
西独国特許出願公告第0 1 0 0 5 0 6 7 (D E , B)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 295/08
C07B 57/00
REGISTRY(STN)
CAplus(STN)
JSTPlus(JDreamII)
JMEDPlus(JDreamII)
JST7580(JDreamII)