(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4015696号
(P4015696)
(45)発行日　平成19年11月28日(2007.11.28)　(24)登録日　平成19年9月21日(2007.9.21)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 211/60 (2006.01)　C07D 211/60
C07B 55/00 (2006.01)　C07B 55/00　A

請求項の数 7　(全 4 頁)

(21)出願番号　特願平8-522102
(86)(22)出願日　平成8年1月12日(1996.1.12)
(65)公表番号　特表平11-501905
(43)公表日　平成11年2月16日(1999.2.16)
(86)国際出願番号　PCT/GB1996/000067
(87)国際公開番号　WO1996/022281
(87)国際公開日　平成8年7月25日(1996.7.25)
審査請求日　平成14年12月27日(2002.12.27)
(31)優先権主張番号　9501071.6
(32)優先日　平成7年1月18日(1995.1.18)
(33)優先権主張国　英国(GB)

(73)特許権者
ダーウィン・ディスカバリー・リミテッド
イギリス、シービー４・４ダブリューイー、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・サイエンス・パーク
(74)代理人
弁理士　青山　葆
(74)代理人
弁理士　北原　康廣
(74)代理人
弁理士　松谷　道子

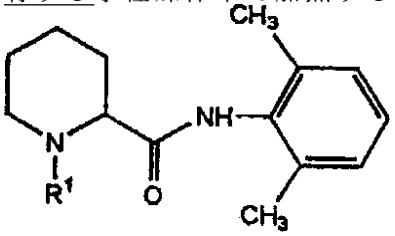
最終頁に続く

(54)【発明の名称】レボブピバカインと同類のピペリジンカルボキサニリド麻酔剤の製造に用いるラセミ化法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

遊離塩基の形態である下記式で表される光学的に濃縮された化合物を、有機補助溶剤を含有する水性媒体中で加熱することを含む該化合物のラセミ化方法：



（式中、R^1はC_{1-6}アルキル基である）。

【請求項２】

該化合物が（Ｒ）－鏡像体に富む化合物である請求項１に記載の方法。

【請求項３】

補助溶剤がアルコールまたはポリオールである請求項１または２に記載の方法。

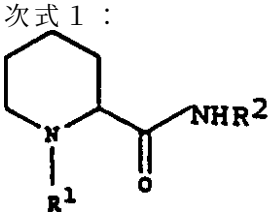
【請求項４】

補助溶剤がエチレングリコールである請求項３記載の方法。

【請求項５】

光学純度が低減したブピバカインを製造するための、R^1がｎ－ブチルである請求項１～４のいずれかに記載の方法。

【請求項６】
R^1がｎ－プロピルである請求項１～４のいずれかに記載の方法。
【請求項７】
ブピバカインの鏡像体混合物を分割し、（Ｓ）－ブピバカインを分離し、残余の（Ｒ）－ブピバカインをさらに分割する前に請求項５記載の方法によってラセミ化することを含む（Ｓ）－ブピバカインの製造方法。
【発明の詳細な説明】
発明の分野
この発明は光学的に濃縮されたピペリジン－２－カルボキサニリド類のラセミ化法に関する。このラセミ化法はレボブピバカインおよび同類のピペリジンカルボキサニリド麻酔剤の製造に特に適している。
発明の背景
次式１：



1

［式中、R^2は２，６－ジメチルフェニルを示し、R^1はメチル（メピバカインの場合）、ｎ－プロピル（Ｓ－鏡像体としてのロピバカインの場合）またはｎ－ブチル（ブピバカインの場合）を示す］
で示される化合物は局所麻酔剤として広く使用されている。式１においてR^1がＨである化合物は有用な中間体である。
Ｎ－アルキル－ピペリジン－２－カルボキサニリド類の（Ｓ）－鏡像体が対応する鏡像体よりも心臓毒性が低くて同等の麻酔能を示すので臨床的用途に対してより有用であることが生物学研究によって明らかにされている。このため、式１で表される化合物を単一の鏡像体として効率的に製造できる方法が要請されている。常套の分割法を利用する場合には不要な鏡像体が常に５０％まで含まれる。このような方法における原子の利用効率を改良するためには、不要な鏡像体をラセミ化によって再利用することにより、その後の分割に適した化合物にすることが望ましい。
フリベルガーらはメピバカインとブピバカインの鏡像体とラセミ体の溶解度と分配係数に関する研究を報告している［Ａcta. Ｐharm. Ｓuec. 、第８巻、第３６１頁～第３６４頁（１９７１年）］。この研究によれば、ラセミブピバカインはpHが６よりも高い条件下においてはその異性体よりも溶解度が高い。試験された全ての化合物、特にブピバカインはpHが中性値付近の条件下では低い溶解度を示す。
フィールらはpHが１～６で液温が８０～１３０℃の希薄水溶液中における光学的に濃縮されたロピバカインヒドロクロリドのラセミ化について報告している［Ａcta. Ｐharm. Ｓuec. 、第２５巻、第１２１頁～第１３２頁（１９８８年）］。この場合、pHを調整するためにＨＣｌまたはクエン酸が用いられている。このプレフォーミュレーション（pre－formulation）の安定性に関する研究の結論によれば、ラセミ化反応にはＮ－プロトン化種のヒドロキシルイオンを触媒とするラセミ化が含まれる。しかしながら、この研究報文には具体的なラセミ化に関する有用な記載はなく、また、量産効率の高い商業規模の方法は全く教示されていない。
発明の概要
この発明は、前記の式１（式中、R^1はＨ、メチル、ｎ－プロピルまたはｎ－ブチルを示し、R^2は２，６－ジメチルフェニルを示す）で表される化合物を含むピペリジン－２－カルボキサニリド類が水溶液中が加熱すると迅速にラセミ化する（但し、R^1がＨでないときには有機補助溶剤を水溶液中に存在させる）という驚くべき知見に基づくものである。この知見の実用的な利点は、従来技術に比べてより高濃度の反応系が使用できるということである。

濃度を３０㎎／mlとし、pHを５よりも高くして、フィールらの報文に記載の条件を用いるとロピバカインとブピバカインのラセミ化は完全に抑制されるが、本発明による条件を用いると溶液のpHの増加と共にラセミ化速度は増大する。最も効率的なラセミ化反応はpHが６よりも大きな条件下において溶解度の低下を伴うことなく進行し、酸の添加は不要である。

発明の詳細な説明

式１においてR^1がHの化合物の場合には、反応は水のみの媒体中で進行する。この場合、本発明の好ましい態様は光学的に濃縮された２', ６'－ジメチルピペリジン－２－カルボキサニリド（式１においてR^1がHを示し、R^2が２，６－ジメチルフェニルを示す化合物）のラセミ化である。

あるいは、式１で示されるＮ－アルキルピペリジン化合物の場合には、反応は有機補助溶剤、例えばアルコールまたはエチレングリコールのようなポリオール等の存在下でおこなう。この場合には従来技術の場合に比べてより高濃度の溶液を用いることができる。この場合の本発明による好ましい態様は、光学的に濃縮されたブピバカインの水１０％v／v含有エチレングリコール中でのラセミ化である。式１で表される化合物が塩の形態であってもラセミ化の効率が低下することはない。

反応溶液は所望により加熱してもよい。適当な反応条件は反応成分の性状によって左右されるが、当業者によって容易に選定することができる。

要するに、本発明によればピペリジン－２－カルボキサニリド類を水中または不活性有機補助溶剤含有水性媒体中でラセミ化させる簡易で経済的な方法が提供される。本発明は純粋な鏡像体治療剤の調製における不要な鏡像体の有効利用に特に適している（この場合、通常は出発物質には（Ｒ）－鏡像体が多く含まれる）。式１においてR^1がHを示す化合物は麻酔剤の中間体である。式１においてR^1がn－ブチルを示す化合物の場合、本発明は（Ｓ）－ブピバカインの製造に特に有用である。この場合には分割法、例えば、ＰＣＴ／ＧＢ９５／０２５１３号および南アフリカ国特許出願９５／８９９３号明細書に記載の分割法を併用する。

本発明を以下の実施例によってさらに説明する。

実施例１

（Ｓ）－２', ６'－ジメチルピペリジン－２－カルボキサニリド［＞９９％ee;１５５㎎（０．６７mmol）］を水（１４．５ml）に溶解させた。この溶液（pH９．９７）を１９時間加熱還流させた。反応溶液を冷却させ、これにアンモニア水（２８％w／v;１ml）を添加した混合物を酢酸エチルを用いて抽出した（２×２０ml）。一緒にした有機層を硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた後、溶剤を減圧下で除去することによって結晶性白色固体（１２８mg）を得た。キラルＨＰＬＣ分析によれば、この生成物は２', ６'－ジメチルピペリジン－２－カルボキサニリドのラセミ体であった。

実施例２

（Ｓ）－ブピバカイン（＞９９％ee;１．５ｇ）、エチレングリコール（１３．５ml）および水（１．５ml）から成る混合物を１３８℃で９時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却したところ、固体が晶出した。この生成物を濾取することによってブピバカインを定量的な収率で得た。キラルＨＰＬＣ分析によれば、該生成物は（Ｓ）－ブピバカインと（Ｒ）－ブピバカインの５２:４８の混合物であった。

実施例３

（Ｓ）－ブピバカイン（＞９９％ee;０．２７g;０．９４mmol）および（Ｓ）－ブピバカイン（－）－酒石酸塩（２:１塩;０．２３g;０．３２mmol）をプロパン－２－オール（２．５ml）と水（２．５ml）との混合液中において密閉容器内で１５０℃で２２時間加熱した。反応溶液の一部を取り出し、２８％アンモニア水を用いて塩基性にした後、ヘプタンを用いて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた後、溶剤を減圧下で除去した。残渣をキラルＨＰＬＣで分析したところ、（Ｓ）－ブピバカインと（Ｒ）－ブピバカインを６３:３７の割合で含む混合物であった。

フロントページの続き

(72)発明者 ダイヤー，ウルリッヒ・コンラッド
イギリス、シービー４・４ダブリューイー、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・サイエンス・パーク、カイロサイエンス・リミテッド内
(72)発明者 ラングストン，マリアン
イギリス、シービー４・４ダブリューイー、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・サイエンス・パーク、カイロサイエンス・リミテッド内
(72)発明者 ウッズ，マーティン
イギリス、シービー４・４ダブリューイー、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・サイエンス・パーク、カイロサイエンス・リミテッド内

審査官 中木 亜希

(56)参考文献 Acta Pharmaceutica Suecica，１９８８年，Vol.25，No.3，p.121-132
J.Med.Chem.，１９７１年，Vol.14，No.9，p.891-892

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D211/
C07B 55/
REGISTRY(STN)
CA(STN)