

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5196501号  
(P5196501)

(45) 発行日 平成25年5月15日(2013.5.15)

(24) 登録日 平成25年2月15日(2013.2.15)

(51) Int. Cl. F I  
**C O 7 D 211/22 (2006.01)** C O 7 D 211/22  
**C O 7 B 61/00 (2006.01)** C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 21 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2009-521422 (P2009-521422)	(73) 特許権者	507201050
(86) (22) 出願日	平成19年7月25日 (2007.7.25)		アルキミカ ソシエタ ア レスポンサビ
(65) 公表番号	特表2009-544691 (P2009-544691A)		リタ リミタータ
(43) 公表日	平成21年12月17日 (2009.12.17)		ARCHIMICA S. R. L.
(86) 国際出願番号	PCT/IT2007/000525		イタリア国 イー20124 ミラノ ヴ
(87) 国際公開番号	W02008/012858		ィア ヴィットーレ ビサーニ 16
(87) 国際公開日	平成20年1月31日 (2008.1.31)	(74) 代理人	100062007
審査請求日	平成22年3月19日 (2010.3.19)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	MI2006A001492	(74) 代理人	100114188
(32) 優先日	平成18年7月27日 (2006.7.27)		弁理士 小野 誠
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)	(74) 代理人	100140523
			弁理士 渡邊 千尋
		(74) 代理人	100119253
			弁理士 金山 賢教

最終頁に続く

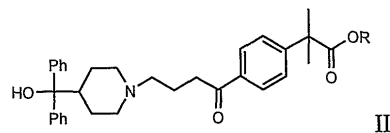
(54) 【発明の名称】 フェキソフェナジンの調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

フェキソフェナジンの調製方法であって、式

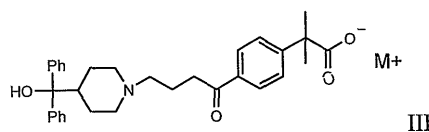
【化 1】



(式中、R はアルキル基である。)

の化合物を塩基の存在下で加水分解させることで式

【化 2】

(式中、M<sup>+</sup> はカルボン酸塩のカチオンである。)

の化合物を生じさせた後、これに水素添加させる方法。

【請求項 2】

R が C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

10

20

R がメチルである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記加水分解が有機溶媒と水の混合物中または単に水中で実施される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記有機溶媒が極性有機溶媒である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記有機溶媒がプロトン性である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記有機溶媒が C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコールである、請求項 4 に記載の方法。

10

【請求項 8】

前記有機溶媒がメタノールである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記有機溶媒が水に対して 0.25 から 16 倍体積の範囲内の比率で存在する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 10】

前記水と有機溶媒の混合物が化合物に対して 6 から 7 倍の体積で存在する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 11】

前記塩基が式 I I の化合物に対してモル過剰量で用いられる、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 12】

前記塩基が式 I I の化合物に対して 3 から 5 のモル比で用いられる、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記塩基がアルカリもしくはアルカリ土類金属の水酸化物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記塩基が NaOH である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

M<sup>+</sup> が Na<sup>+</sup> である、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 16】

前記水素添加が水素添加用触媒の存在下で実施される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

前記触媒がパラジウム、白金およびルテニウムから選択される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記触媒が炭素に担持されているパラジウムである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

前記水素添加が 0 から溶媒の沸点の温度で実施される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 20】

前記水素添加が 1 から 100 バールの範囲内の圧力で実施される、請求項 16 に記載の方法。

40

【請求項 21】

前記水素添加が 1 から 10 バールの範囲内の圧力で実施される、請求項 20 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

4 - [ 4 - [ 4 - (ヒドロキシジフェニルメチル) - 1 - ピペリジル ] - 1 - オキソブチル ] - , - ジメチルベンゼン酢酸 - アルキルエステルの加水分解により 4 - [ 4 -

50

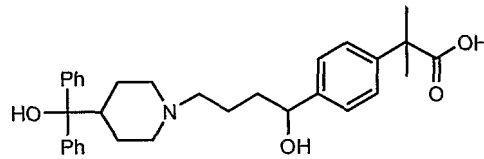
[ 4 - (ヒドロキシジフェニルメチル) - 1 - ピペリジル ] - 1 - オキソブチル ] - ,  
 - ジメチルベンゼン酢酸を生じさせ、これをフェキソフェナジンカルボン酸塩として触媒的に水素添加することを含むフェキソフェナジンの調製方法。

【 0 0 0 2 】

本発明はフェキソフェナジンの調製方法に関し、この式を以下に示す。

【 0 0 0 3 】

【 化 1 】



10

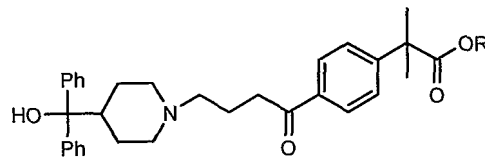
式 I

【 0 0 0 4 】

本方法では、4 - [ 4 - [ 4 - (ヒドロキシジフェニルメチル) - 1 - ピペリジル ] - 1 - オキソブチル ] - ,  
 - ジメチルベンゼン酢酸 - アルキルエステル (これはまた下記

【 0 0 0 5 】

【 化 2 】



20

式 II

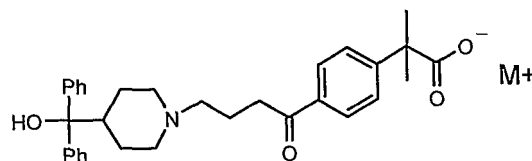
(式中、R はアルキル基である。)

でも示される。) を水と場合により有機溶媒の混合物中で塩基の存在下で加水分解することで 4 - [ 4 - [ 4 - (ヒドロキシジフェニルメチル) - 1 - ピペリジル ] - 1 - オキソブチル ] - ,  
 - ジメチルベンゼン酢酸のカルボン酸塩 (これは下記

30

【 0 0 0 6 】

【 化 3 】



式 III

(式中、M + はカルボン酸塩のカチオンである (または、言い換えれば、加水分解で用いられる塩基のカチオンである。)) )

40

で示される。) を得た後、これをカルボン酸塩として塩基性環境下で水素を用いて適切な触媒の存在下で直接的に還元することでフェキソフェナジンのカルボン酸塩を生じさせ、この溶液を中和することでこれを沈澱させる。

【 背景技術 】

【 0 0 0 7 】

文献に報告されている式 I I の化合物から開始するフェキソフェナジンを調製する方法では、例えば US 4 2 5 4 1 2 9 に記述されているように、水素化ホウ素ナトリウムを用いる還元がケトン基の還元に向いた方法であると記述されている。このような反応はエステルの加水分解の前または後に実施可能である。挙げられている接触還元方法はあまり効

50

率がよくないと記述されている。このような反応は式 I I の化合物またはこの関連した酸を用いて有機溶媒中で実施される。このような条件下では、水素化分解を完全に行うことにより不純物が形成されることとベンジル位置の片方もしくは両方の酸素が失われることにより、反応率が極めて低いことが確かめられており、これは水素化分解に由来する生成物の約 32% を構成している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献 1】米国特許第 4254129 号

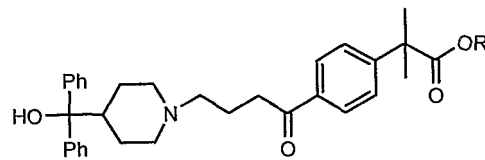
【発明の概要】

【0009】

この新規な方法では、式 I I

【0010】

【化 4】



式 II

(式中、R はアルキル基、好ましくは C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基、更により好ましくはメチル基である。)

の化合物を塩基の存在下の有機溶媒と水の混合物中または単に水と塩基中で溶解または懸濁させた後、0 から前記混合物の還流温度を含む温度で攪拌しながら加水分解させる。このような有機溶媒は、好ましくは極性溶媒、通常はプロトン型、好ましくは C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコール、更により好ましくはメタノールである。前記塩基は、好ましくは無機の性質のもの、例えばアルカリもしくはアルカリ土類金属の水酸化物など、更により好ましくは NaOH である。

【0011】

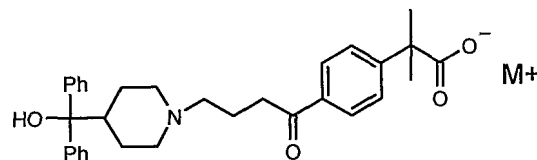
前記有機溶媒を用いる場合、これは水に対して 0.25 から 16 倍の体積の範囲の比率で存在し、または前記水と有機溶媒の混合物は好ましくは化合物 I I に対して 6 から 7 倍の体積で存在し、同様に、前記塩基は好ましくは式 I I の化合物に対してモル過剰量、好ましくは 3 から 5 のモル比で用いられる。

【0012】

この反応から式 I I I

【0013】

【化 5】



式 III

(式中、M<sup>+</sup> はカルボン酸塩のカチオン、好ましくは Na<sup>+</sup> である。) の化合物が得られる。

【0014】

このようにして得られた系に、適切な金属的水素添加用触媒、好ましくは適切に担持されているパラジウム、白金またはルテニウム (好ましくは炭素に担持されているパラジウ

10

20

30

40

50

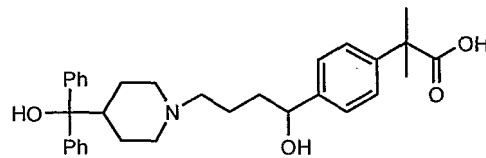
ム) から選択される触媒を添加した後、0 から溶媒の沸点の温度において1 から100 パール、好ましくは1 から10 パールの範囲内の圧力で水素添加する。

【0015】

この水素添加反応でフェキソフェナジン、即ち式 I

【0016】

【化6】



式 I

を得た後、この溶液に存在する塩基を酸、好ましくは酢酸で中和することでこれを沈澱させる。

【0017】

以下に示す実施例は単に例示であり、本発明を限定するものではない。

【実施例1】

【0018】

機械的攪拌機を取り付けた4つ口フラスコに4-[4-[4-(ヒドロキシジフェニルメチル)-1-ピペリジル]-1-オキソブチル]- , -ジメチルベンゼン酢酸-メチルエステル100g、メタノール600mlおよび30%の水酸化ナトリウム60mlを入れる。この混合物を加熱還流して攪拌下に約5時間維持する。前記エステルが完全に加水分解された時点で前記反応槽に炭素に5%担持されているパラジウム10gを入れて、前記ベンジルケトンの相当するアルコールへの変換が完了するまで、50において6パールの圧力下で水素添加する。この反応が完了した後、前記触媒を濾過し、酢酸を用いてpHを5から8に調整することでフェキソフェナジンを沈澱させる。得られた固体を濾過し、真空下65において乾燥させる。

【0019】

HPLCによる純度が平均で>99%の粗フェキソフェナジン85gを得る。水素添加に最適な温度は35から45であり、沈澱に最適なpHは5から6である。

【実施例2】

【0020】

機械的攪拌機を取り付けた4つ口フラスコに4-[4-[4-(ヒドロキシジフェニルメチル)-1-ピペリジル]-1-オキソブチル]- , -ジメチルベンゼン酢酸-メチルエステル100g、水600ml、イソプロパノール150mlおよび30%の水酸化ナトリウム73mlを入れる。この混合物を過熱還流して攪拌下に約5時間維持する。前記エステルが完全に加水分解された時点で前記反応槽に炭素に5%担持されているパラジウム10gを入れて、前記ベンジルケトンの相当するアルコールへの変換が完了するまで、50において6パールの圧力下で水素添加する。この反応が完了した後、前記触媒を濾過し、酢酸を用いてpHを5から8に調整することでフェキソフェナジンを沈澱させる。得られた固体を濾過し、真空下65において乾燥させる。

【0021】

HPLCによる純度が平均で>99%の粗フェキソフェナジン85gを得る。水素添加に最適な温度は35から45であり、沈澱に最適なpHは5から6である。

【実施例3】

【0022】

機械的攪拌機を取り付けた4つ口フラスコに4-[4-[4-(ヒドロキシジフェニルメチル)-1-ピペリジル]-1-オキソブチル]- , -ジメチルベンゼン酢酸-メ

10

20

30

40

50

チルエステル100g、メタノール600mlおよび30%の水酸化ナトリウム60mlを入れる。この混合物を加熱還流して攪拌下に約5時間維持する。前記エステルが完全に加水分解された時点で前記反応槽に炭素に5%担持されているパラジウム10gを入れて、前記ベンジルケトンの相当するアルコールへの変換が完了するまで、50において10バールの圧力下で水素添加する。この反応が完了した後、前記触媒を濾過し、酢酸を用いてpHを5から8に調整することでフェキソフェナジンを沈澱させる。得られた固体を濾過し、真空下65において乾燥させる。

【0023】

HPLCによる純度が平均で>99%の粗フェキソフェナジン85gを得る。水素添加に最適な温度は35から45であり、沈澱に最適なpHは5から6である。

10

【実施例4】

【0024】

機械的攪拌機を取り付けた4つ口フラスコに4-[4-[4-(ヒドロキシジフェニルメチル)-1-ピペリジル]-1-オキソブチル]- , -ジメチルベンゼン酢酸-メチルエステル100gおよびメタノール600mlを入れる。前記エステルが完全に可溶化した時点で前記反応槽に炭素に5%担持されているパラジウム10gを入れて、前記ベンジルケトンの相当するアルコールへの変換が完了するまで、50において6バールの圧力下で水素添加する。この反応が完了した後、前記触媒を濾過し、30%の水酸化ナトリウム60mlを添加し、この混合物を過熱還流して攪拌下に前記エステルの加水分解が完了するまで約5時間維持する。酢酸を用いてpHを5から8に調整することでフェキソフェナジンを沈澱させる。得られた固体を濾過し、真空下65で乾燥させる。

20

【0025】

HPLCによる純度が約60%で不純物を32に相当するA%の量で含むフェキソフェナジン55gを得たが、この不純物は分子量を計算したところ酸素が1個少ない。

## フロントページの続き

- (74)代理人 100103920  
弁理士 大崎 勝真
- (74)代理人 100124855  
弁理士 坪倉 道明
- (72)発明者 ベルトリーニ, ジョルジオ  
イタリア国、イ - 2 0 0 9 9 ・ セスト・サン・ジヨバンニ(ミラノ)、ピア・アンジエロ・ピツラ  
・ 1
- (72)発明者 ガツリーナ, マウリツイオ  
イタリア国、イ - 2 8 0 6 0 ・ カザリーノ(ノバラ)、ピア・カルドウツチ・1 4
- (72)発明者 モッタ, ジュゼツベ  
イタリア国、イ - 2 0 0 2 7 ・ レスカルデーナ(ミラノ)、ピア・ドン・アントニオ・バルビ、  
5 5
- (72)発明者 ベルガーニ, ドメニコ  
イタリア国、イ - 2 0 0 4 6 ・ ピアツソーノ、ピア・フランチェスコ・ボツロミーニ・2

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 特開平 1 1 - 2 3 6 3 7 3 ( J P , A )  
特開昭 5 5 - 1 4 1 4 6 9 ( J P , A )  
特開 2 0 0 4 - 2 8 5 0 7 2 ( J P , A )  
特開 2 0 0 3 - 0 2 6 6 5 8 ( J P , A )  
特表平 0 8 - 5 0 2 0 2 2 ( J P , A )  
特表平 0 8 - 5 1 2 0 2 8 ( J P , A )  
特表 2 0 0 0 - 5 0 2 3 4 8 ( J P , A )  
特表 2 0 0 0 - 5 0 2 1 0 5 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 6 / 0 3 7 0 4 2 ( W O , A 1 )  
米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 0 0 7 0 6 8 ( U S , A 1 )  
欧州特許出願公開第 0 1 6 1 4 6 8 1 ( E P , A 1 )  
特開昭 5 5 - 1 3 9 3 6 0 ( J P , A )

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
C07D211/22  
CAPLUS/REGISTRY(STN)