

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年7月3日 (03.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/053929 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 211/56, C07M 7/00 正和台 2-9-18 Mie (JP). 森井 清二 (MORII,Seiji) [JP/JP]; 〒467-0043 愛知県名古屋市瑞穂区 岳見町 1-3 4 Aichi (JP). 佐藤 治代 (SATO,Haruyo) [JP/JP]; 〒454-0926 愛知県名古屋市 中川区 打出 2-2 8 Aichi (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/13391
- (22) 国際出願日: 2002年12月20日 (20.12.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (74) 代理人: 佐藤 謙二 (SATO,Kenji); 〒520-8558 滋賀県 大津市 園山 1 丁目 1 番 1 号 株式会社東レアイ・ピー・イー 滋賀支所内 Shiga (JP).
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): KR, US.
- (30) 優先権データ:
特願 2001-388633 2001年12月21日 (21.12.2001) JP (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町 2 丁目 2 番 1 号 Tokyo (JP). 添付公開書類:
— 国際調査報告書

- (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 藤野 年弘 (FUJINO,Toshihiro) [JP/JP]; 〒511-0932 三重県 桑名市 東 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE CIS-PIPERIDINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 光学活性シスピペリジン誘導体の製造法

(57) Abstract: An optically active cis-piperidine derivative having high optical and chemical purities can be efficiently produced by optical resolution of a racemic cis-piperidine derivative (which is a cis-piperidine derivative mixture) with an optically active tartaric acid derivative or an optically active amino acid derivative. Preferable examples of the optically active tartaric acid derivative include optically active di(p-toluoyl) tartaric acid, optically active di(4-methoxybenzoyl) tartaric acid, and so on, while those of the optically active amino acid derivative include optically active N-benzene- sulfonylphenylalanine and so on.

(57) 要約:

シスピペリジン誘導体の混合物であるラセミシスピペリジン誘導体を、光学活性酒石酸誘導体または光学活性アミノ酸誘導体で光学分割することにより、高い化学純度で高い光学純度の光学活性シスピペリジン誘導体を効率的に生産する。光学活性酒石酸誘導体としては、光学活性ジ (パラトルオイル) 酒石酸、光学活性ジ (4-メトキシベンゾイル) 酒石酸など、光学活性アミノ酸誘導体としては、光学活性N-ベンゼンスルホニルフェニルアラニンなどが好ましく用いられる。



WO 03/053929 A1

明 細 書

光学活性シスピペリジン誘導体の製造法

技術分野

本発明は医薬またはその中間体として有用な光学活性シスピペリジン誘導体の製造法である。

背景技術

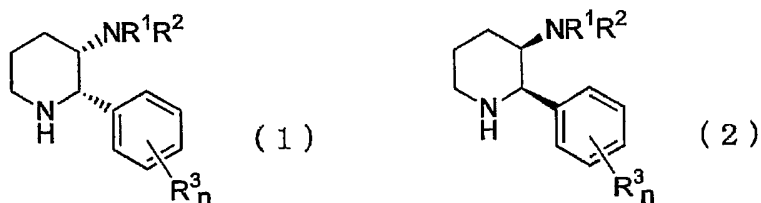
光学活性シス 3-アミノ-2-フェニルピペリジンを製造する方法として、光学活性マンデル酸で光学分割する方法が知られている（特表平 8-507297 号公報）。その方法は優れた分割法であるが、分割溶液の濃度が薄く、生産効率が悪い。また、高い化学純度で高い光学純度の目的物を得るためには、さらに 2 回以上の再結晶精製工程が必要であり、工業的製造法としては課題がある。

したがって、高い化学純度で高い光学純度の光学活性シスピペリジン誘導体を、効率的に生産できる工業的製造法が望まれていた。

発明の開示

本発明者らは課題解決に向けて鋭意検討した結果、本発明を完成させた。すなわち、ラセミシスピペリジン誘導体を、光学活性酒石酸誘導体または光学活性アミノ酸誘導体で光学分割することで、高い化学純度で高い光学純度の光学活性シスピペリジン誘導体を効率的に生産できる工業的製造法を見いだした。

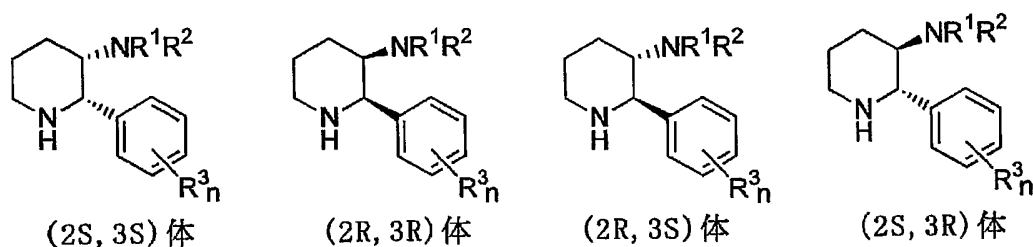
本発明は、一般式（1）および一般式（2）



(ここで、 R^1 、 R^2 は、水素、または炭素数1～6のアルキル基、 R^3 は、水素、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、またはハロゲンを示し、 n は0～3の整数を意味する。)で表されるシスピペリジン誘導体の混合物であるラセミシスピペリジン誘導体を、光学活性酒石酸誘導体または光学活性アミノ酸誘導体で光学分割することを特徴とする光学活性シスピペリジン誘導体の製造法である。

発明を実施するための最良の形態

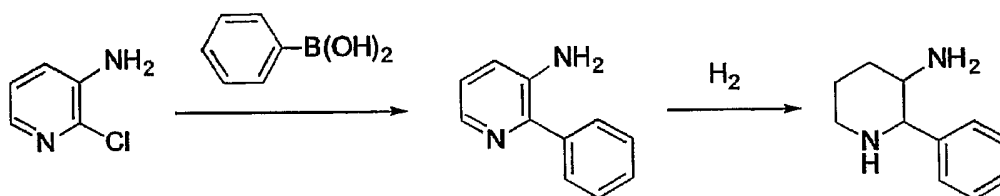
本発明において出発原料として用いられるラセミシスピペリジン誘導体とは前記一般式(1)で表される化合物と一般式(2)で表される化合物の混合物である。ここで、一般式(1)または一般式(2)で表されるピペリジン誘導体には4種の光学異性体が存在する。



本発明のラセミシスピペリジン誘導体とは、一般式(1)で表されるアミノ基とフェニル基がシス配座である(2S, 3S)体と、一般式(2)で表される(2R, 3R)体の混合物を意味し、それらのいずれか一方の存在量が他方より多くても20%以下である混合物、すなわち光学純度が20% d.e.以下の混合物を意味する。また、光学活性シスピペリジン誘導体とは、いずれか一方の存在量他方より80%以上多い混合物、すなわち光学純度が80% d.e.以上の混合物を意味する。シスピペリジン誘導体の具体例としては、シス3-アミノ-2-フェニルピペリジン、シス3-メチルアミノ-2-フェニルピペリジン、シス

3-エチルアミノ-2-フェニルピペリジン、シス3-アミノ-2-(4-メチルフェニル)ピペリジン、シス3-アミノ-2-(4-クロロフェニル)ピペリジン、3-ジメチルアミノ-2-フェニルピペリジン、シス3-アミノ-2-(2,4-ジメチルフェニル)ピペリジン、シス3-アミノ-2-(2-メチル-3-エチルフェニル)ピペリジン等が好ましく使用できるが、シス3-アミノ-2-フェニルピペリジンが特に好ましい。これらシスピペリジン誘導体のラセミ体を光学分割剤を使用して分割する。

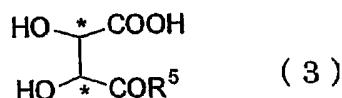
ここで、原料のシスピペリジン誘導体はいかなる方法で製造した物でも使用できるが、例えば下記反応式に従って製造することができる。



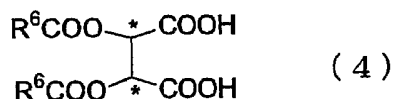
すなわち、3-アミノ-2-クロロピリジンとフェニルホウ酸を反応させて得た3-アミノ-2-フェニルピリジンを、水素化触媒存在下で水素化することによって、ラセミシス3-アミノ-2-フェニルピペリジンが得られる。ここで、中間体である3-アミノ-2-フェニルピリジンを水素化触媒存在下で水素化すると、得られる反応液中には2-フェニルピペリジン、3-アミノ-2-シクロヘキシルピペリジン、あるいは3-アミノ-2-シクロヘキシルピリジン等の塩基性成分が多く含まれる。このような塩基性成分はシス3-アミノ-2-フェニルピペリジンと同じように挙動する。例えば、反応液を塩基性にして有機溶媒を用いて抽出したのち、有機溶媒層を濃縮すると、2-フェニルピペリジン等の塩基性成分を多く含む化学純度の低いシス3-アミノ-2-フェニルピペリジンが得られる。また、この化学純度の低いシス3-アミノ-2-フェニルピペリジンを原料に用いて、光学活性酸性化合物で光学分割すると、得られる光学活性シス3-アミノ-2-フェニルピペリジンと光学活性酸性化合物との塩には2-フェニルピペリジン等の塩基性成分が混入してくるので、この塩を更に精製処理しない限り、解塩して得られる目的とする光学活性シス3-アミノ-2-フェニルピペリジンは通常2-フェニルピペリジン等を多く含む低純度品である。

本発明で使用する光学分割剤とは、R体、またはS体の光学活性酒石酸誘導体や光学活性アミノ酸誘導体を意味し、いずれか一方が95%以上過剰の光学活性体、すなわち光学純度が95% e. e. 以上であることが好ましい。また、R体を使用するか、S体を使用するかは、目的とする光学活性シスピペリジン誘導体の立体配座によって異なるので、目的に応じて選択すればよい。

光学分割剤として使用する光学活性酒石酸誘導体とは一般式(3)

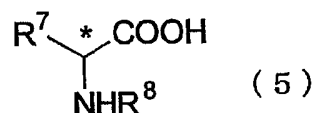


(ここで、R⁵は、芳香環が置換または無置換のフェニルアミノ基、ベンジルアミノ基、またはフェニルエチルアミノ基を示す。また、*のついている炭素原子が不斉中心であることを意味する。)で表される光学活性酒石酸アミド誘導体または一般式(4)

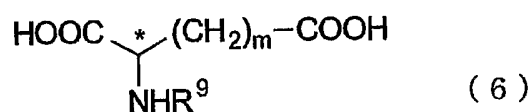


(ここで、R⁶は、炭素数1~5のアルキル基、または置換もしくは無置換のフェニル基もしくはベンジル基を示す。また、*のついている炭素原子が不斉中心であることを意味する。)で表される光学活性ジアシル酒石酸誘導体が好ましく使用できる。例えば、光学活性4-クロルタルトラニル酸、光学活性4-ニトロタルトラニル酸、光学活性2,4-ジクロルタルトラニル酸、光学活性ジアセチル酒石酸、光学活性ジベンゾイル酒石酸、光学活性ジ(パラトルオイル)酒石酸、光学活性ジ(メタトルオイル)酒石酸、光学活性ジ(オルソトルオイル)酒石酸、光学活性ジ(4-メトキシベンゾイル)酒石酸、光学活性ジ(3-メトキシベンゾイル)酒石酸、光学活性ジ(2-メトキシベンゾイル)酒石酸等が好ましく使用できるが、光学活性ジベンゾイル酒石酸、光学活性ジ(パラトルオイル)酒石酸、光学活性ジ(メタトルオイル)酒石酸、光学活性ジ(オルソトルオイル)酒石酸、光学活性ジ(4-メトキシベンゾイル)酒石酸、光学活性ジ(3-メトキシベンゾイル)酒石酸、光学活性ジ(2-メトキシベンゾイル)酒石酸等が特に好ましい。

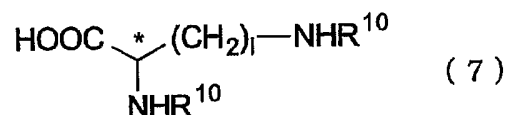
また、光学活性アミノ酸誘導体としては、一般式(5)



(ここで、 R^7 は、炭素数1～6のアルキル基、または置換もしくは無置換のフェニル基、ベンジル基、もしくはフェニルエチル基を示し、 R^8 は、炭素数1～5のアシル基、または芳香環が置換もしくは無置換のベンゾイル基、ベンジルカルボニル基、ベンゼンスルホニル基、もしくはベンジルスルホニル基を示す。また、*のついている炭素原子が不斉中心であることを意味する。) で表される光学活性中性アミノ酸誘導体、一般式(6)



(ここで、 R^9 は、炭素数1～5のアシル基、または芳香環が置換もしくは無置換のベンゾイル基、ベンジルカルボニル基、ベンゼンスルホニル基、もしくはベンジルスルホニル基を示す。 m は1～3の整数。また、*のついている炭素原子が不斉中心であることを意味する。) で表される光学活性酸性アミノ酸誘導体、または一般式(7)



(ここで、 R^{10} は、炭素数1～5のアシル基、または芳香環が置換もしくは無置換のベンゾイル基、ベンジルカルボニル基、ベンゼンスルホニル基、もしくはベンジルスルホニル基を示す。 l は1～5の整数。また、*のついている炭素原子が不斉中心であることを意味する。) で表される光学活性塩基性アミノ酸誘導体等が好ましく使用できる。

ここで、一般式(5)において、 R^7 がフェニル基、またはベンジル基であり、 R^8 が芳香環が置換または無置換のベンゾイル基、ベンジルカルボニル基、ベンゼンスルホニル基、またはベンジルスルホニル基である光学活性中性アミノ酸誘導体、または、一般式(6)において、 R^9 が芳香環が置換または無置換のベンゾイル基、ベンジルカルボニル基、ベンゼンスルホニル基、またはベンジルスルホニル基である光学活性酸性アミノ酸誘導体が好ましく使用できる。

例えば、光学活性N-ホルミルフェニルグリシン、光学活性N-アセチルフェ

ニルグリシン、光学活性N-ベンゾイルフェニルグリシン、光学活性N-ベンゼンスルホニルフェニルグリシン、光学活性N-トルエンスルホニルフェニルグリシン、光学活性N-ベンジルスルホニルフェニルグリシン、光学活性N-ホルミルフェニルアラニン、光学活性N-アセチルフェニルアラニン、光学活性N-ベンゾイルフェニルアラニン、光学活性N-ベンゼンスルホニルフェニルアラニン、光学活性N-トルエンスルホニルフェニルアラニン、光学活性N-ベンジルスルホニルフェニルアラニン、光学活性N-ホルミルアスパラギン酸、光学活性N-アセチルアスパラギン酸、光学活性N-ベンゾイルアスパラギン酸、光学活性N-ベンゼンスルホニルアスパラギン酸、光学活性N-トルエンスルホニルアスパラギン酸、光学活性N-ベンジルスルホニルアスパラギン酸、光学活性N-ホルミルグルタミン酸、光学活性N-アセチルグルタミン酸、光学活性N-ベンゾイルグルタミン酸、光学活性N-ベンゼンスルホニルグルタミン酸、光学活性N-トルエンスルホニルグルタミン酸、光学活性N-ベンジルスルホニルグルタミン酸等が好ましく、光学活性N-トルエンスルホニルフェニルグリシン、光学活性N-ベンゼンスルホニルフェニルグリシン、光学活性N-ホルミルフェニルアラニン、光学活性N-ベンゾイルフェニルアラニン、光学活性N-ベンゼンスルホニルフェニルアラニン、光学活性N-トルエンスルホニルフェニルアラニン、光学活性N-ベンゾイルアスパラギン酸、光学活性N-ベンゼンスルホニルアスパラギン酸、光学活性N-トルエンスルホニルアスパラギン酸、光学活性N-ベンゼンスルホニルグルタミン酸、光学活性N-トルエンスルホニルグルタミン酸が特に好ましい。

2-フェニルピペリジン、3-アミノ-2-シクロヘキシルピペリジン、あるいは3-アミノ-2-シクロヘキシルピリジン等の不純物を含む化学純度が低いラセミス3-アミノ-2-フェニルピペリジンを光学分割する際には、上記の一般式(3)または一般式(4)で表される光学活性酒石酸誘導体や一般式

(5)、一般式(6)、または一般式(7)で表される光学活性アミノ酸誘導体のなかでも特に光学活性N-ベンゼンスルホニルフェニルアラニンを光学分割剤として用いると、高い化学純度で高い光学純度の光学活性シス3-アミノ-2-フェニルピペリジンが得られるので特に好ましい。

光学分割剤の使用量は、ラセミシスピペリジン誘導体に対して0.8～2.5倍モルが好ましく、さらに好ましくは0.9～2.0倍モルである。また、分割剤に加えて、塩酸、硫酸等の無機酸類や光学不活性体である酢酸やプロピオン酸を併用することもできる。その場合には、光学分割剤の使用量を低減することができる。

光学分割する際に使用する溶媒（以下「光学分割溶媒」ともいう。）は、基質と反応しないことが必要があり、原料のラセミシスピペリジン誘導体や分割剤の種類によって異なるが、例えば水、炭素数1～8のアルコール類、アセトニトリル等のニトリル類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類、クロロホルム等のハロゲン化物等が好ましく使用できる。これらは、単独でも、あるいは混合溶媒としても使用できるが、特に好ましくは水、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル、またはこれらの混合物である。

光学分割する際の温度は、原料のラセミシスピペリジン誘導体、分割剤、溶媒の種類によって異なるが、通常は0℃から沸点以下の温度である。

光学分割の方法は、原料のラセミシスピペリジン誘導体、分割剤、および溶媒を仕込み、析出した塩を濾過する方法が採用できる。この場合、一括仕込みする方法、原料のラセミシスピペリジン誘導体と溶媒を仕込んだ後に、攪拌しながら分割剤を入れる方法、逆に溶媒と分割剤を仕込んだ後に、攪拌しながら原料のラセミシスピペリジン誘導体を仕込む方法等があるが、原料のラセミシスピペリジン誘導体、分割剤、溶媒の種類によって異なるので、最も適した方法を採用すればよい。これらを仕込んだ後、昇温して溶解させるか、あるいはスラリー状態で十分に平衡に到達させてから、徐々に降温して、析出した結晶を濾過して単離する。母液の付着による影響が大きい場合や、特に高い光学純度の製品を生産する場合には、再度、溶媒を加えて溶解、あるいはスラリー洗浄し、析出結晶を濾過することで、容易に光学純度を高くすることができる。

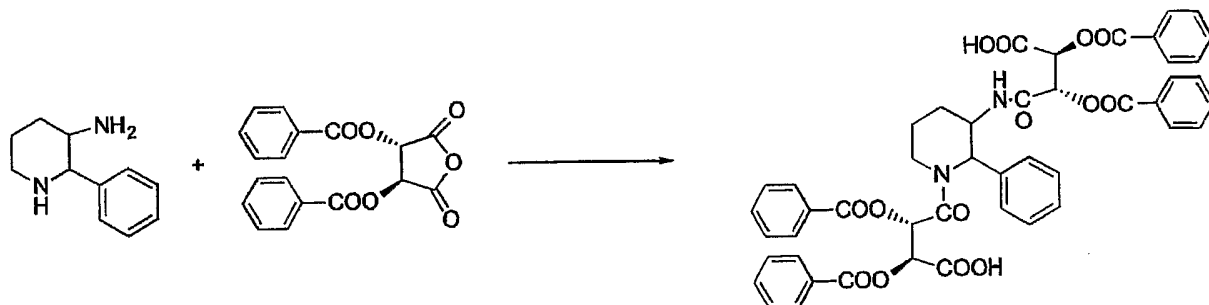
光学活性シスピペリジン誘導体を単離するのは定法に従って実施できる。例えば、光学活性シスピペリジン誘導体と分割剤の塩を水とトルエン中で攪拌しながらアルカリを添加して塩基性とすれば、トルエン層に光学活性シスピペリジン誘

導体が移行するので、トルエン層を濃縮してから蒸留することで、高純度の光学活性シスピペリジン誘導体を製造することができる。また、塩基性水溶液中にある分割剤は回収・リサイクル使用することもできる。本法によれば、高い光学純度の光学活性シスピペリジン誘導体を効率よく生産できるだけでなく、分割剤を回収・リサイクルすることができるので、省資源的な製造法と云える。また、回収した不要の光学異性体であるシスピペリジン誘導体をラセミ化・再使用すれば、更に省資源的な製造法となる。

実施例

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

なお、実施例において光学活性ピペラジン誘導体の光学純度分析は、対象物によって異なるが、下記の反応式により光学活性酒石酸誘導体無水物（東レ（株）製品）と反応させて、光学活性酒石酸誘導体に誘導してからODSカラムを装着したHPLCで実施した。



光学純度計算法

(R,R) > (S,S) の場合

$$\frac{(R,R)\text{ピーク面積} - (S,S)\text{ピーク面積}}{(R,R)\text{ピーク面積} + (S,S)\text{ピーク面積}} \times 100 (\%d.e.)$$

実施例 1

温度計、コンデンサー、攪拌機を装着した容量3000mlの反応容器に、トリフェニルフォスフィン1.05g（4ミリモル）と酢酸パラジウム0.224g（1ミリモル）、トルエン750mlを仕込み、20℃で15分間攪拌した。次いで、トリフェニルボロキシジン96.8g（0.933モル）、3-アミノ-2-クロロピペリジン100.0g（0.778モル）、21%炭酸ナトリウム水

溶液 950.0 g (1.9 モル) を仕込んだ。この混合スラリーを加温し、沸点下に 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却したのち、分液して水層を除去した。トルエン層を水 200 g で洗浄したのち減圧下に濃縮して 3-アミノ-2-フェニルピリジンを得た。(純度 97.0%)

得られた 3-アミノ-2-フェニルピリジン 20 g、35% 塩酸 100 ml、水 300 ml、および 5% Pt/C (50% 含水晶) 20 g を容量 1000 ml のガラス製オートクレーブに仕込み、約 30°C で圧力 0.3~0.4 MPa の水素雰囲気下に 13 時間攪拌した。反応終了後、濾過して触媒を除去した。濾液に 48% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH を 12 に調製したのち、クロロホルム 300 ml を加えて抽出した。分液して水層を除去したのち、クロロホルム層を濃縮して、油状のラセミス 3-アミノ-2-フェニルピペリジン 19.4 g を得た。化学純度は 82.4% であった。

得られたラセミス 3-アミノ-2-フェニルピペリジン 5.71 g (26.7 ミリモル)、N-ベンゼンスルホニル-L-フェニルアラニン 8.16 g (26.7 ミリモル)、およびメタノール 22.6 g を、攪拌機、温度計、コンデンサーを装着した容量 100 ml のフラスコに仕込んだ。50~55°C に加温し、同温度下で 1 時間攪拌したのち、約 2 時間かけて 20°C まで冷却した。析出した結晶を濾過したのち、乾燥して 5.36 g の塩を得た。塩中の 3-アミノ-2-フェニルピペリジンの含有率は 33.9% であり、(2R, 3R) 体の光学純度は 93% d. e. であった。次いで、この塩 0.3 g に、48% 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 g、水 1 ml、およびクロロホルム 5 ml を加えて、室温下に攪拌して 3-アミノ-2-フェニルピペリジンを抽出した。分液後、クロロホルム層をガスクロマトグラフィーに注入して分析したところ、溶媒ピークを除いた 3-アミノ-2-フェニルピペリジンの純度は 99.4% であった。

実施例 2

攪拌機、温度計、コンデンサーを装着した容量 100 ml のフラスコに、実施例 1 で取得したラセミス 3-アミノ-2-フェニルピペリジン 5.71 g (26.7 ミリモル)、N-ベンゼンスルホニル-D-フェニルアラニン 8.16 g (26.7 ミリモル)、およびメタノール 22.6 g を仕込んだ。50~55°C

に加温し、同温度下で1時間攪拌したのち、約2時間かけて20℃まで冷却した。析出した結晶を濾過したのち、乾燥して5.36gの塩を得た。塩中の3-アミノ-2-フェニルピペリジンの含有率は34.1%であり、(2S, 3S)体の光学純度は92% d. e. であった。次いで、この塩0.3gに、48%水酸化ナトリウム水溶液0.5g、水1ml、およびクロロホルム5mlを加えて、室温下に攪拌して3-アミノ-2-フェニルピペリジンを抽出した。分液後、クロロホルム層をガスクロマトグラフィーに注入して分析したところ、溶媒ピークを除いた3-アミノ-2-フェニルピペリジンの純度は99.3%であった。

実施例3

攪拌機、温度計、コンデンサーを装着した容量100mlのフラスコに、実施例1で取得したラセミス3-アミノ-2-フェニルピペリジン5.71g (26.7ミリモル)、N-ベンゼンスルホニル-D-フェニルアラニン5.71g (18.7ミリモル)、およびメタノール14.1gを仕込んだ。50~55℃に加温し、同温度下で1時間攪拌したのち、約2時間かけて20℃まで冷却した。析出した結晶を濾過したのち、乾燥して4.89gの塩を得た。塩中の3-アミノ-2-フェニルピペリジンの含有率は34.3%であり、(2S, 3S)体の光学純度は94% d. e. であった。次いで、この塩0.3gに、48%水酸化ナトリウム水溶液0.5g、水1ml、およびクロロホルム5mlを加えて、室温下に攪拌して3-アミノ-2-フェニルピペリジンを抽出した。分液後、クロロホルム層をガスクロマトグラフィーに注入して分析したところ、溶媒ピークを除いた3-アミノ-2-フェニルピペリジンの純度は99.4%であった。

実施例4

攪拌機、温度計、コンデンサーを装着した容量100mlのフラスコに、実施例1と同じ方法で取得した純度81.1%のラセミス3-アミノ-2-フェニルピペリジン5.80g (26.7ミリモル)、N-ベンゼンスルホニル-D-フェニルアラニン5.71g (18.7ミリモル)、酢酸0.48g (8.0ミリモル)、およびメタノール14.1gを仕込んだ。50~55℃に加温し、同温度下で1時間攪拌したのち、約2時間かけて20℃まで冷却した。析出した結晶を濾過したのち、乾燥して5.51gの塩を得た。塩中の3-アミノ-2-フェ

ェニルピペリジンの含有率は35.7%であり、(2S, 3S)体の光学純度は93% d. e. であった。次いで、この塩0.3gに、48%水酸化ナトリウム水溶液0.5g、水1ml、およびクロロホルム5mlを加えて、室温下に攪拌して3-アミノ-2-フェニルピペリジンを抽出した。分液後、クロロホルム層をガスクロマトグラフィーに注入して分析したところ、溶媒ピークを除いた3-アミノ-2-フェニルピペリジンの純度は99.2%であった。

実施例5

攪拌機、温度計、コンデンサーを装着した容量100mlのフラスコに、実施例1と同じ方法で取得した純度81.1%のラセミス3-アミノ-2-フェニルピペリジン5.80g(26.7ミリモル)、N-ポトルエンシルホニール-フェニルアラニン8.53g(26.7ミリモル)、およびメタノール22.6gを仕込んだ。50~55℃に加温し、同温度下で1時間攪拌したのち、約2時間かけて20℃まで冷却した。析出した結晶を濾過したのち、乾燥して4.72gの塩を得た。塩中の3-アミノ-2-フェニルピペリジンの含有率は31.4%であり、(2S, 3S)体の光学純度は80% d. e. であった。次いで、この塩0.3gに、48%水酸化ナトリウム水溶液0.5g、水1ml、およびクロロホルム5mlを加えて、室温下に攪拌して3-アミノ-2-フェニルピペリジンを抽出した。分液後、クロロホルム層をガスクロマトグラフィーに注入して分析したところ、溶媒ピークを除いた3-アミノ-2-フェニルピペリジンの純度は92.3%であった。

実施例6

攪拌機、温度計、コンデンサーを装着した容量100mlのフラスコに、実施例1と同じ方法で取得した純度81.1%のラセミス3-アミノ-2-フェニルピペリジン5.80g(26.7ミリモル)、ジ(パラトルオイル)-L-酒石酸10.31g(26.7ミリモル)、およびメタノール48.0gを仕込んだ。50~55℃に加温し、同温度下で1時間攪拌したのち、約2時間かけて20℃まで冷却した。析出した結晶を濾過したのち、乾燥して7.46gの塩を得た。塩中の3-アミノ-2-フェニルピペリジンの含有率は28.7%であり、(2S, 3S)体の光学純度は96% d. e. であった。次いで、この塩0.3

g に、48%水酸化ナトリウム水溶液0.5g、水1ml、およびクロロホルム5mlを加えて、室温下に攪拌して3-アミノ-2-フェニルピペリジンを抽出した。分液後、クロロホルム層をガスクロマトグラフィーに注入して分析したところ、溶媒ピークを除いた3-アミノ-2-フェニルピペリジンの純度は94.7%であった。

実施例7

攪拌機、コンデンサー、温度計を装着した50mlの3口フラスコに、メタノール10ml、ラセミシス3-アミノ-2-フェニルピペリジン1.8g(10ミリモル)、ジ(4-メトキシベンゾイル)-L-酒石酸(東レ(株)製品)4.2g(10ミリモル)を仕込み、60℃で攪拌して溶解させた。次いで攪拌しながら約1時間で室温まで冷却し、更に2時間攪拌した。析出結晶を濾過・乾燥して2.7gの塩を得た。塩としての収率は45%、光学純度は(2S, 3S)体が50.4% d. e. であった。析出結晶を20mlのメタノールで再結晶し、析出結晶を濾過・乾燥して1.8gの塩を得た。塩としての収率は65%、塩に含まれているシス3-アミノ-2-フェニルピペリジンの光学純度は、(2S, 3S)体が98.6% d. e. であった。

実施例8~11

20mlの栓付きサンプル瓶に、攪拌子、メタノール7ml、下記の光学活性L-アスパラギン酸誘導体(5ミリモル)、ラセミシス-3-アミノ-2-フェニルピペリジン0.9g(5ミリモル)を仕込み、50℃で10分間加熱し、室温まで冷却して、更に2時間攪拌した。析出した結晶を濾過・乾燥して、塩に含まれているシス3-アミノ-2-フェニルピペリジンの光学純度を求めた。結果を表1に示す。

光学活性L-アスパラギン酸誘導体

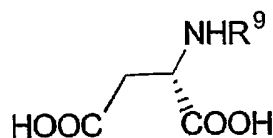


表 1

実施例	R ⁹	析出塩収率	析出結晶の光学純度
8	アセチル	52%	(2R, 3R) 69.4% d. e.
9	パラトルオイル	24%	(2R, 3R) 71.3% d. e.
10	パラトルエンスルホニル	45%	(2S, 3S) 52.8% d. e.
11	ベンジルスルホニル	56%	(2R, 3R) 59.1% d. e.

これらの析出結晶をメタノールで再結晶することで、塩に含まれているシス3-アミノ-2-フェニルピペリジンの光学純度が98% d. e. 以上の光学活性3-アミノ-2-フェニルピペリジンを得た。

実施例 12

攪拌機、コンデンサー、温度計を装着した50mlの3口フラスコに、メタノール10ml、ラセミス3-アミノ-2-フェニルピペリジン1.8g(10ミリモル)、ジ(パラトルオイル)-L-酒石酸3.9g(10ミリモル)を仕込み、60℃で攪拌して溶解させた。次いで攪拌しながら約1時間で室温まで冷却し、更に2時間攪拌した。析出結晶を濾過・乾燥して2.5gの塩を得た。塩としての収率は45%、塩に含まれているシス3-アミノ-2-フェニルピペリジンの光学純度は、(2S, 3S)体が88.7% d. e. であった。析出結晶を10mlのメタノールで再結晶し、析出結晶を濾過・乾燥して2.3gの塩を得た。塩としての収率は91%、塩に含まれているシス3-アミノ-2-フェニルピペリジンの光学純度は(2S, 3S)体が99.3% d. e. であった。

50mlの分液ロートに、析出結晶2.3gとトルエン20mlを仕込み、更に5%水酸化ナトリウム水溶液10mlを加えて良く震とうした。トルエン層を分液し、水層を更に20mlのトルエンで抽出した。両トルエン層を合わせてエバポレータで濃縮し、0.7gの濃縮物を得た。濃縮物中の(2S, 3S)-3-アミノ-2-フェニルピペリジンの化学純度は98.1%(溶媒ピークを除いたGC分析純度)、光学純度は99.3% d. e. であった。

実施例 13

ラセミス3-アミノ-2-フェニルピペリジンをラセミス-3-メチルア

ミノ-2-フェニルピペリジンに変えた以外は実施例7と同様にして光学分割し、析出結晶を濾過・乾燥して2.7gの塩を得た。塩としての収率は45%、塩に含まれているシス3-メチルアミノ-2-フェニルピペリジンの光学純度は、

(2S, 3S)体が50.4% d. e.であった。析出結晶を20mlのメタノールで再結晶し、析出結晶を濾過・乾燥して1.8gの塩を得た。塩としての収率は65%、塩に含まれているシス3-メチルアミノ-2-フェニルピペリジンの光学純度は、(2S, 3S)体が98.1% d. e.であった。再度10mlのメタノールで再結晶し、塩に含まれているシス3-メチルアミノ-2-フェニルピペリジンの光学純度が(2S, 3S)体99.7% d. e.の結晶を得た。

実施例14

20mlの栓付きサンプル瓶に、攪拌子、水7ml、光学活性パラトルエンスルホニル-L-アスパラギン酸1.4g(5ミリモル)、ラセミシス-3-アミノ-2-フェニルピペリジン0.9g(5ミリモル)を仕込み、50℃で10分間加熱し、室温まで冷却して、更に2時間攪拌した。析出した結晶を濾過・乾燥して1.0gの塩を得た。塩としての収率は40.1%、塩中の(2S, 3S)体の光学純度は45.2% d. e.であった。析出した結晶を水中で2回再結晶を行い、塩に含まれている(2S, 3S)-3-アミノ-2-フェニルピペリジンの光学純度が99.1% d. e.の結晶を得た。

比較例1

攪拌機、温度計、コンデンサーを装着した容量100mlのフラスコに、実施例1と同じ方法で取得した純度81.1%のラセミシス3-アミノ-2-フェニルピペリジン5.80g(26.7ミリモル)、L-マンデル酸4.06g(26.7ミリモル)、およびアセトニトリル148.9を仕込んだ。50~55℃に加温し、同温度下で1時間攪拌したのち、約2時間かけて20℃まで冷却した。析出した結晶を濾過したのち、乾燥して3.21gの塩を得た。塩中の3-アミノ-2-フェニルピペリジンの含有率は34.9%であり、(2S, 3S)体の光学純度は52% d. e.であった。次いで、この塩0.3gに、48%水酸化ナトリウム水溶液0.5g、水1ml、およびクロロホルム5mlを加えて、室

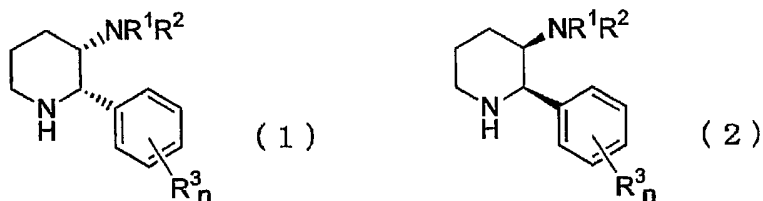
温下に攪拌して 3-アミノ-2-フェニルピペリジンを抽出した。分液後、クロロホルム層をガスクロマトグラフィーに注入して分析したところ、溶媒ピークを除いた 3-アミノ-2-フェニルピペリジンの純度は 90.4%であった。

産業上の利用の可能性

本発明によれば、容易に高い光学純度の光学活性シスピペリジン誘導体を製造することができる。

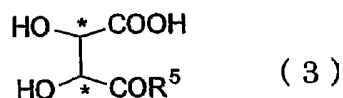
請求の範囲

1. 一般式 (1) および一般式 (2)

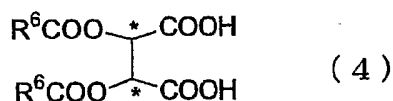


(ここで、 R^1 , R^2 は、水素、または炭素数1～6のアルキル基、 R^3 は、水素、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、またはハロゲンを示し、 n は0～3の整数を意味する。)で表されるシスピペリジン誘導体の混合物であるラセミシスピペリジン誘導体を、光学活性酒石酸誘導体または光学活性アミノ酸誘導体で光学分割することを特徴とする光学活性シスピペリジン誘導体の製造法。

2. 光学活性酒石酸誘導体が、一般式 (3)



(ここで、 R^5 は、芳香環が置換または無置換のフェニルアミノ基、ベンジルアミノ基、またはフェニルエチルアミノ基を示す。また、*のついている炭素原子が不斉中心であることを意味する。)で表される光学活性酒石酸アミド誘導体または一般式 (4)

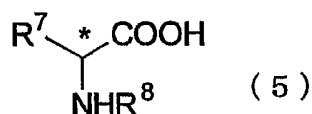


(ここで、 R^6 は、炭素数1～5のアルキル基、または芳香環が置換もしくは無置換のフェニル基もしくはベンジル基を示す。また、*のついている炭素原子が不斉中心であることを意味する。)で表される光学活性ジアシル酒石酸誘導体であることを特徴とする請求項1記載の光学活性シスピペリジン誘導体の製造法。

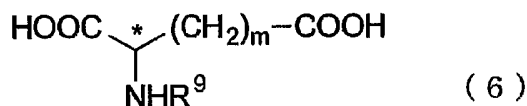
3. 光学活性酒石酸誘導体が、光学活性ジベンゾイル酒石酸、光学活性ジ (パラ

トルオイル) 酒石酸、光学活性ジ (メタトルオイル) 酒石酸、光学活性ジ (オルソトルオイル) 酒石酸、光学活性ジ (4-メトキシベンゾイル) 酒石酸、光学活性ジ (3-メトキシベンゾイル) 酒石酸、および光学活性ジ (2-メトキシベンゾイル) 酒石酸からなる群から選ばれた 1 種であることを特徴とする請求項 2 記載の光学活性シスピペリジン誘導体の製造法。

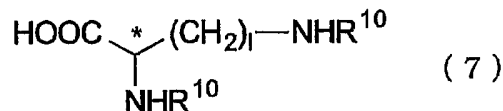
4. 光学活性アミノ酸誘導体が一般式 (5)



(ここで、 R^7 は、炭素数 1～6 のアルキル基、または置換もしくは無置換のフェニル基、ベンジル基、もしくはフェニルエチル基を示し、 R^8 は、炭素数 1～5 のアシル基、または芳香環が置換もしくは無置換のベンゾイル基、ベンジルカルボニル基、ベンゼンスルホニル基、もしくはベンジルスルホニル基を示す。また、*のついている炭素原子が不斉中心であることを意味する。) で表される光学活性中性アミノ酸誘導体、一般式 (6)



(ここで、 R^9 は、炭素数 1～5 のアシル基、または芳香環が置換もしくは無置換のベンゾイル基、ベンジルカルボニル基、ベンゼンスルホニル基、もしくはベンジルスルホニル基を示す。 m は 1～3 の整数。また、*のついている炭素原子が不斉中心であることを意味する。) で表される光学活性酸性アミノ酸誘導体、または一般式 (7)



(ここで、 R^{10} は、炭素数 1～5 のアシル基、または芳香環が置換もしくは無置換のベンゾイル基、ベンジルカルボニル基、ベンゼンスルホニル基、もしくはベンジルスルホニル基を示す。 l は 1～5 の整数。また、*のついている炭素原子が不斉中心であることを意味する。) で表される光学活性塩基性アミノ酸誘導体であることを特徴とする請求項 1 記載の光学活性シスピペリジン誘導体の製造

法。

5. 一般式(5)において、 R^7 がフェニル基またはベンジル基であり、 R^8 が芳香環が置換または無置換のベンゾイル基、ベンジルカルボニル基、ベンゼンスルホニル基、またはベンジルスルホニル基であることを特徴とする請求項4記載の光学活性シスピペリジン誘導体の製造法。

6. 一般式(6)において、 R^9 が芳香環が置換または無置換のベンゾイル基、ベンジルカルボニル基、ベンゼンスルホニル基、またはベンジルスルホニル基であることを特徴とする請求項4記載の光学活性シスピペリジン誘導体の製造法。

7. 光学活性アミノ酸誘導体が、光学活性N-ベンゾイルフェニルグリシン、光学活性N-ベンゼンスルホニルフェニルグリシン、光学活性N-トルエンスルホニルフェニルグリシン、光学活性N-ベンジルスルホニルフェニルグリシン、光学活性N-ベンゾイルフェニルアラニン、光学活性N-ベンゼンスルホニルフェニルアラニン、光学活性N-トルエンスルホニルフェニルアラニン、光学活性N-ベンジルスルホニルフェニルアラニン、光学活性N-ベンゾイルアスパラギン酸、光学活性N-ベンゼンスルホニルアスパラギン酸、光学活性N-トルエンスルホニルアスパラギン酸、光学活性N-ベンジルスルホニルアスパラギン酸、光学活性N-ベンゾイルグルタミン酸、光学活性N-ベンゼンスルホニルグルタミン酸、光学活性N-トルエンスルホニルグルタミン酸、光学活性N-ベンジルスルホニルグルタミン酸からなる群から選ばれた1種であることを特徴とする請求項5または6記載の光学活性シスピペリジン誘導体の製造法。

8. 光学活性アミノ酸誘導体が、光学活性N-ベンゼンスルホニルフェニルアラニンであることを特徴とする請求項5記載の光学活性シスピペリジン誘導体の製造法。

9. 光学分割溶媒が、水、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒド

ロフラン、アセトニトリル、酢酸エチルまたはこれらの混合物であることを特徴とする請求項 1～8 のいずれか 1 項記載の光学活性シスピペリジン誘導体の製造法。

10. 一般式 (1) で示されるラセミシスピペリジン誘導体が、3-アミノ-2-フェニルピリジンを水素化触媒存在下で水素化して得られたラセミシス 3-アミノ-2-フェニルピペリジンであり、光学活性シスピペリジン誘導体が光学活性シス 3-アミノ-2-フェニルピペリジンであることを特徴とする請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の光学活性シスピペリジン誘導体の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP02/13391

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D211/56//C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07D211/56, C07B57/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/18403 A1 (MERCK & CO., INC.), 06 April, 2000 (06.04.00), Example 1 & JP 2002-525325 A & EP 1119356 A1 & US 6241964 B1 & CA 2343106 A	1-3, 9, 10
A	WO 94/27966 A1 (PFIZER INC.), 08 December, 1994 (08.12.94), & JP 8-507297 A & EP 700384 A1 & US 6436961 B1 & CA 2162400 A & FI 9505708 A	1-10
A	WO 01/77100 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.), 18 October, 2001 (18.10.01), & EP 1272484 A2 & NO 2002004874 A	1-3, 9

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search 07 March, 2003 (07.03.03)	Date of mailing of the international search report 18 March, 2003 (18.03.03)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
--	--------------------

Facsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13391

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1095939 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.), 02 May, 2001 (02.05.01), & JP 2001-151773 A & US 6486325 B1 & ZA 2000005695 A & CN 1293193 A & BR 2000004901 A	1-3,9
A	JP 2001-97933 A (Toray Industries, Inc.), 10 April, 2001 (10.04.01), (Family: none)	2-8
A	JP 10-218863 A (Toray Industries, Inc.), 18 August, 1998 (18.08.98), (Family: none)	4-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁷ C07D211/56 // C07M7:00

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁷ C07D211/56, C07B57/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/18403 A1 (MERCK & CO., INC.) 2000.04.06 EXAMPLE 1 & JP 2002-525325 A & EP 1119356 A1 & US 6241964 B1 & CA 2343106 A	1-3, 9, 10
A	WO 94/27966 A1 (PFIZER INC.) 1994.12.08 & JP 8-507297 A & EP 700384 A1 & US 6436961 B1 & CA 2162400 A & FI 9505708 A	1-10

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー


- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 07.03.03

国際調査報告の発送日 18.03.03

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 中木 亜希  4P 9282
 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/77100 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2001.10.18 & EP 1272484 A2 & NO 2002004874 A	1-3, 9
A	EP 1095939 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2001.05.02 & JP 2001-151773 A & US 6486325 B1 & ZA 2000005695 A & CN 1293193 A & BR 2000004901 A	1-3, 9
A	JP 2001-97933 A (東レ株式会社) 2001.04.10 (ファミリーなし)	2-8
A	JP 10-218863 A (東レ株式会社) 1998.08.18 (ファミリーなし)	4-8