

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成19年4月12日(2007.4.12)

【公表番号】特表2002-537394(P2002-537394A)

【公表日】平成14年11月5日(2002.11.5)

【出願番号】特願2000-601002(P2000-601002)

【国際特許分類】

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 B 53/00 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 405/12

C 0 7 B 53/00 B

C 0 7 B 61/00 3 0 0

C 0 7 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成19年2月22日(2007.2.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【書類名】明細書

【発明の名称】パロキセチンの製造方法

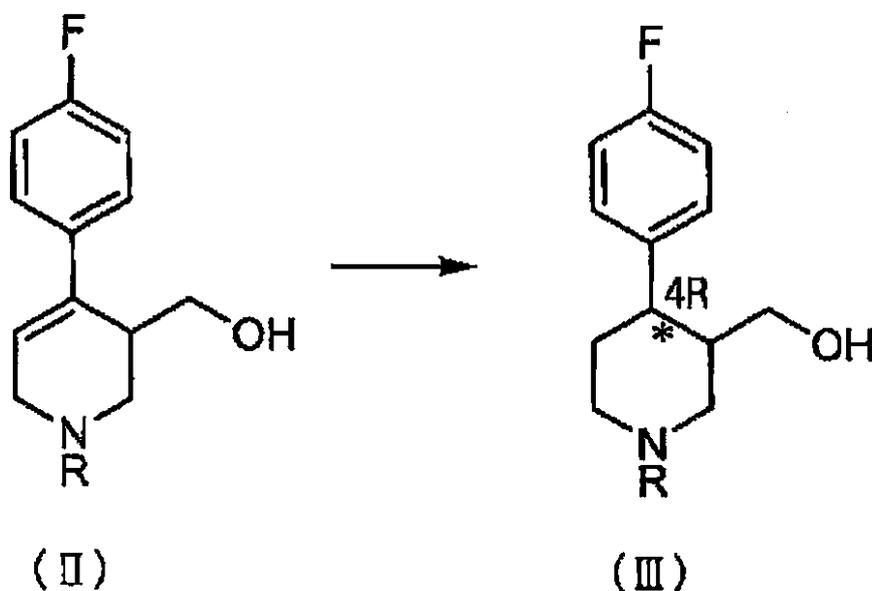
【特許請求の範囲】

【請求項1】

パロキセチンの製造方法において、

a)式(I I)

【化1】

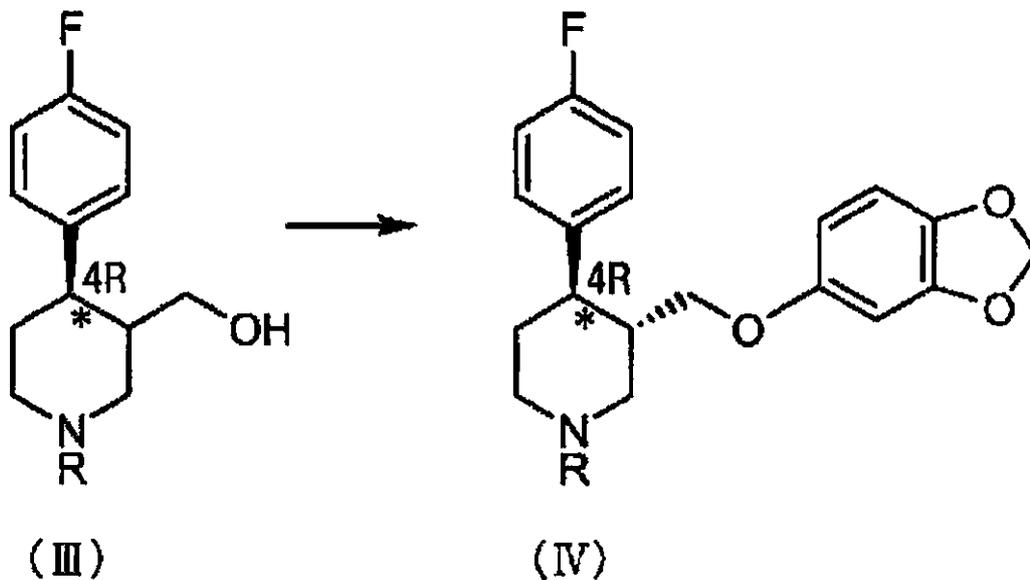


[式中、Rは、(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)カルボキシアリル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいベンジルから選ばれた基である]の化合物

を水素化する工程であって、キラル・ジホスフィン配位子を有する遷移金属の錯体によって触媒作用を受けて、式(III)の4R-鏡像異性体に富む化合物を生じさせる該水素化工程、

b) 式(III)の化合物と、該化合物の-OH基を脱離基に転化することのできる試薬とを反応させ、次いで、セサモル(3,4-メチレンジオキシフェノール)と求核置換を行って、4R-鏡像異性体に富む式(IV)

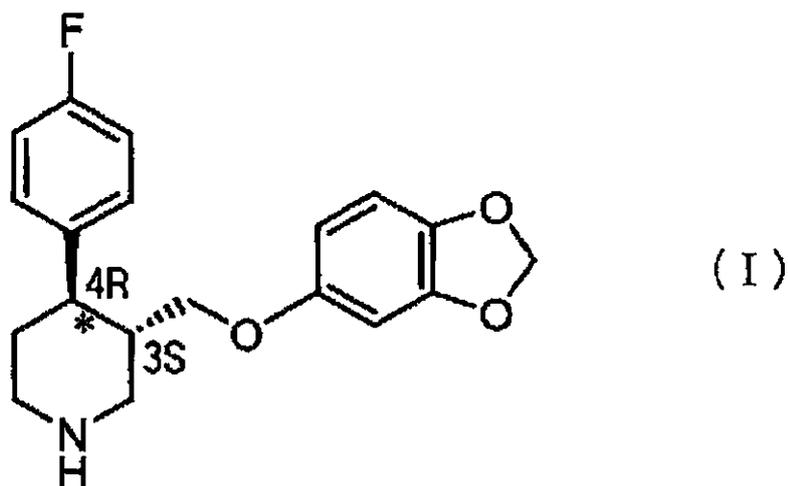
【化2】



の誘導体を生じさせる工程、及び

c) 化合物(IV)のN-脱アルキル化を行って、パロキセチン(I)

【化3】



を生じさせる工程、  
からなる、上記方法。

【請求項2】

Rがエチルを表わす、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

キラル・ジホスフィン配位子を有する遷移金属の該錯体において、該遷移金属が、ルテニウム、イリジウム及びロジウムから成る群から選ばれる、請求項1又は2に記載の方法

。

【請求項4】

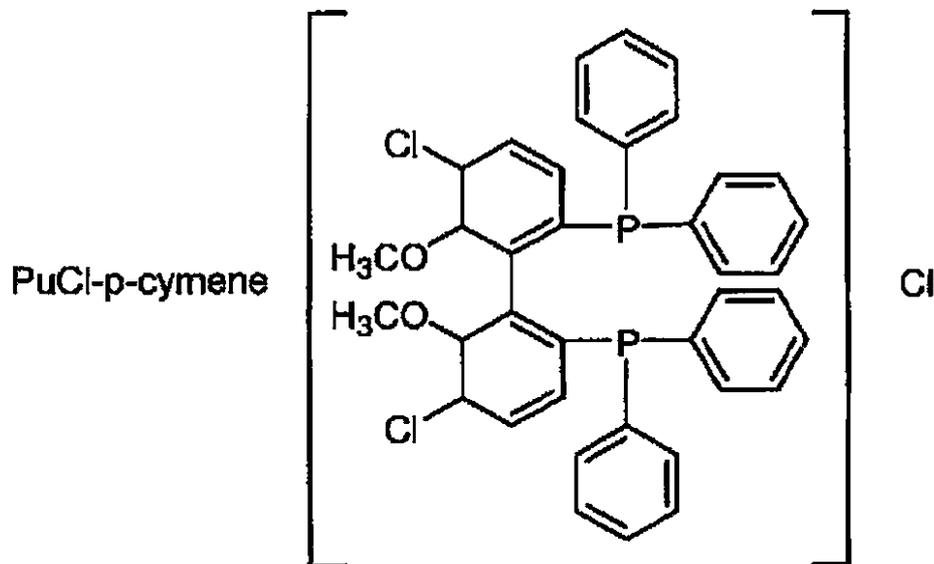
キラル・ジホスフィン配位子を有する遷移金属の該錯体が、

EP - A - 245959に記載された式(I)の化合物、又は  
式  $\{ RuX(p\text{-シメン})[BINAP] \} X^-$  (式中、Xはハロゲン原子である)の  
化合物、又は

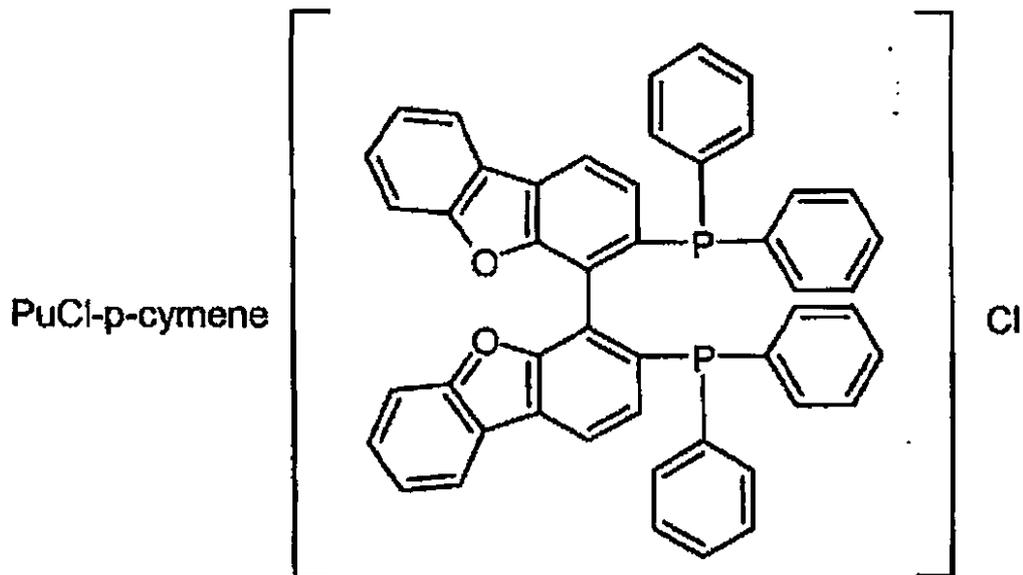
$RuHCl[BINAP]_2$ ;  $Ru_2Cl_4[BINAP]_2(NEt_3)$ ;  $Ru[BINAP](OAc)_2$ ;  $Ru[BINAP](CF_3CO_2)_2$  から選ばれる化合物、  
又は

次の諸式

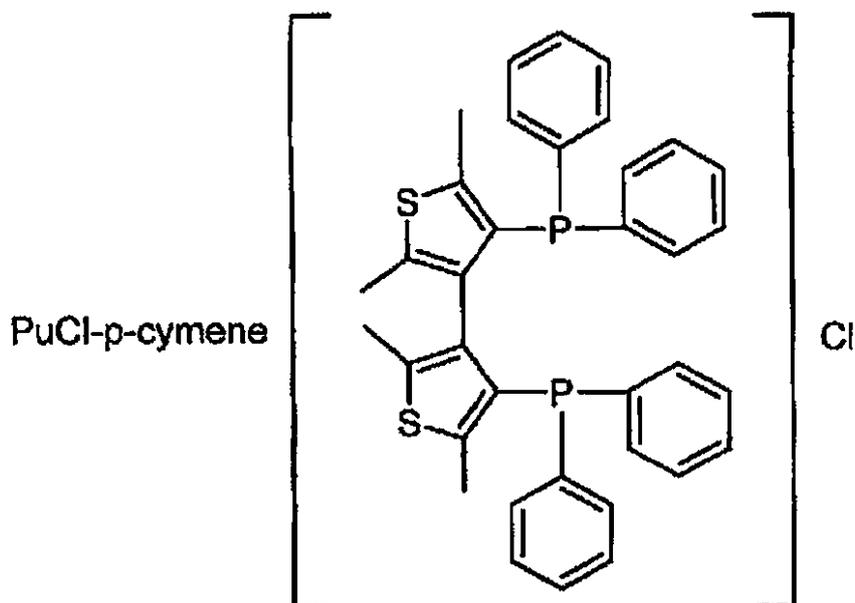
【化4】



【化5】



【化6】



の1つに相当する化合物、  
から選ばれるルテニウム錯体である、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】

キラル・ジホスフィン配位子を有する遷移金属の該錯体は、  
工程a)の水素化混合物中、in situで調製される、請求項1～4のいずれか1項  
に記載の方法。

【請求項6】

該水素化は、1～150気圧で、アルコール溶媒、ハロゲン化溶媒又はそれらの混合物  
の中、60～150の温度で行われる、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

該水素化は、5～15気圧で100～130の温度で行われる、請求項6に記載の  
方法。

【請求項8】

該水素化は、10気圧で120の温度で行われる、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

工程a)で使用する該アルコール溶媒又はハロゲン化溶媒は、ジクロロメタン、n-ブ  
ロパノール、イソプロパノール、イソブタノール、シクロヘキサノール、及びそれらの混  
合物から選ばれ、しかも、キラル・ジホスフィン配位子を有する遷移金属の該錯体は、{  
RuCl(p-シメン)[(S)-BINAP]}Cl、RuHCl[(S)-BINAP]<sub>2</sub>、Ru<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>[(S)-BINAP]<sub>2</sub>(NEt<sub>3</sub>)から選ばれるルテニウム錯  
体である、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

工程b)で使用され、該-OH基を脱離基に転化することのできる該試薬は、不活性溶  
媒及び塩基性化合物の存在下、-20～+25の温度で、化合物(III)に添加さ  
れる、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項11】

該不活性溶媒がトルエンであり、該塩基性化合物がトリエチルアミンである、請求項1  
0に記載の方法。

【請求項12】

工程b)で使用され、該-OH基を脱離基に転化することのできる該試薬は、トシルク  
ロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリドから選ばれる、請求項  
1～11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

該セサモル(3,4-メチレンジオキシフェノール)は、塩基の存在下でアルコール溶媒との混合物として添加され、次いで、得られる混合物は2~4時間加熱される、請求項1~12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項14】

工程c)の該脱アルキル化は、該生成物(IV)をクロロギ酸フェニルと反応させ、次いで、得られた生成物を塩基で処理することによって行われる、請求項1~13のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の開示】

(発明の分野)

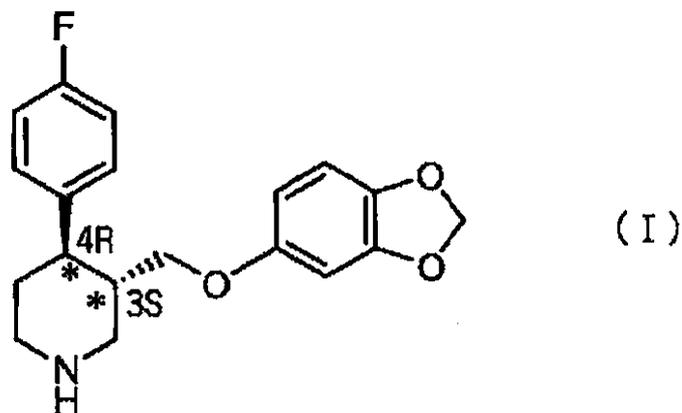
本発明の分野は、光学活性化合物の合成である。パロキセチン(paroxetine)を合成するための高度に立体特異の方法を本明細書に記述する。

【0002】

(従来技術)

パロキセチンは、うつ病の治療に広く使用される化合物である。この化合物の構造式は次(1)の通りである。

【化7】



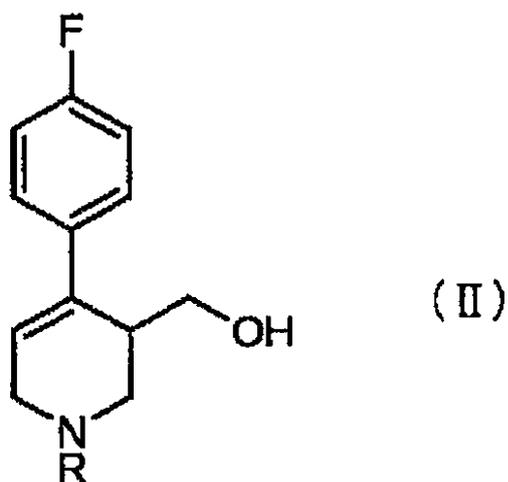
【0003】

式(1)の分子には、2つのキラル中心がピペリジン環の3及び4の位置にそれぞれ含有される。生じ得る4種の異性体の内、4R-トランス-4-(p-フルオロフェニル-3-{[3,4-(メチレンジオキシ)フェノキシ]メチル}ピペリジンとして知られている、絶対配置3S, 4Rを有する異性体のみが、薬理的に活性である。従って、パロキセチンの合成法は、結果的に、専ら前述の配置3S, 4R(又は4R-トランス)の、4-(p-フルオロフェニル-3-{[3,4-(メチレンジオキシ)フェノキシ]メチル}ピペリジン構造が形成されなければならない。

【0004】

当業者に知られている、パロキセチンの合成法には、式(II)：

【化8】



(式中、Rはアルキル基を表わす)の中間体の形成に基づくものがある。式(1)の生成物は、この中間体から出発して、(i)ピペリジンの二重結合を還元し、(ii)ヒドロキシメチル基の酸素をアルキル化し、(iii)窒素に結合したアルキル基Rを除去すること、によって得られる。この方法は、薬理的に活性な立体配座(conformation)を有する生成物(1)を得るために、対応するラセミ混合物から特定の異性体を分離し、次いで、その望ましい立体配座を有する誘導体(1)が得られるまでそれら異性体を処理することを必要とする。

【0005】

例えば、特許出願WO-A-9636636号明細書には、4-アリアルピペリジンの合成であって、光学活性な塩を結晶化させることによって式(II)の誘導体を2種の光学異性体に分離する上記合成が開示されている。それら2種の光学異性体は、次いで、別々にパロキセチンに転化される。従って、この方法では、諸光学異性体を処理するために、別々の独立した合成経路が必要であり、その結果、企業規模にスケールアップすることはほとんど不可能である。

【0006】

他の方法[J. 標識化合物放射性医薬品(J. Labelled Compounds Radiopharm.), 1993, 8, 785]によると、式(II)の誘導体は上記案に従って水素化され、アルキル化される；次いで、ジアステレオマーは、クロマトグラフ法によって分離され、一方、鏡像異性体は、L-(+)-酒石酸で結晶化することによって分離される。( - )-トランス異性体は最終的に、N-脱アルキル化によってパロキセチンに転化される。この場合、2つの異なる異性体分離サイクルが必要であり、その結果、望ましくない異性体の形の生成物がかなり損失することとなる。従って、この方法もまた、企業規模の製造に適用することはほとんど不可能である。

【0007】

特許出願WO-A-9322284号明細書に開示されている方法は、エステラーゼ触媒反応(esterase-catalysed reactions)の立体特異性に基づいている。この場合、酵素によってトランス・カルボキシル基含有前駆体の形成が引き起こされ、(+)-トランス形及び(-)-トランス形は従来の諸方法によって分離される。後者の形は、還元及びアルキル化を更に受けて、パロキセチンとなる。この方法の利点は、高度の立体特異性である；この方法の不都合な点は酵素のコストと不安定性である。前述の諸反応は通常、緩慢であり、精確なpHと温度の条件下で実施する必要がある。

【0008】

要するに、当業者に知られている諸分離方法は、望ましくない立体配座を有する異性体形の生成物をかなり損失させるか、又は、前記異性体を転化するための複数の分離プロセスサイクルを必要とする。特に、当業者に知られている諸プロセスは、ラセミ混合物の分割(resolution)を必要とする。それらラセミ混合物には、実質的に類似特性の右旋性及び

左旋性の化合物が存在し、分割された生成物の約半数は廃棄されるか又は自由に望ましい形に転化される。

【0009】

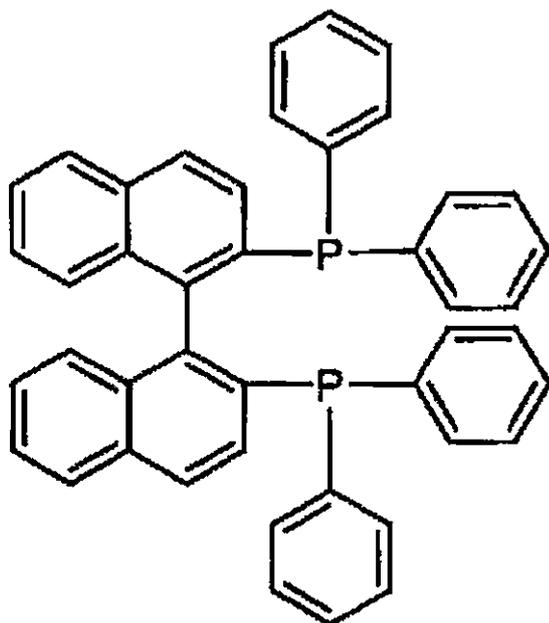
従って、パロキセチンを合成するための、高度に立体特異的な (highly stereospecific) 諸プロセスを開発することが必要であると考えられる。特に、異性体の分割サイクルを含まず、しかも、単一異性体について独立した特別の処理を行う必要がない。

(キラル・ジホスフィン配位子の例)

【0010】

B I N A P

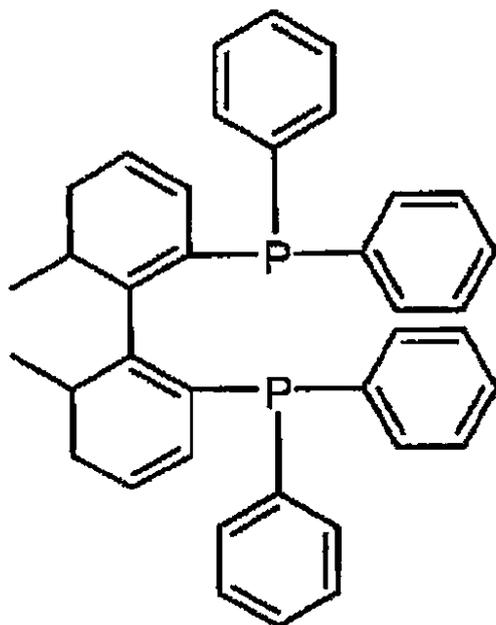
【化9】



【0011】

B I P H E M P

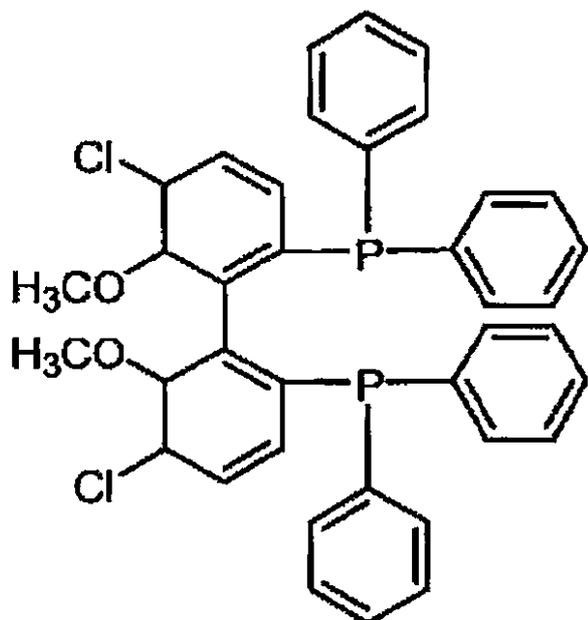
【化10】



【0012】

(5,5'-ジクロロ-6,6'-ジメトキシ-ジフェニル-2,2'-ジイル)-ビス-(ジフェニルホスフィン)

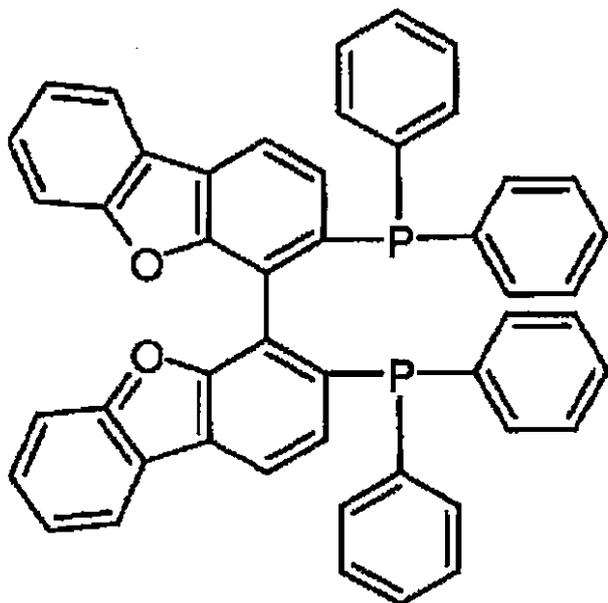
【化 1 1】



【 0 0 1 3】

(ビス - 4 , 4' - ジベンゾフラン - イル) - ビス ジフェニルホスフィン

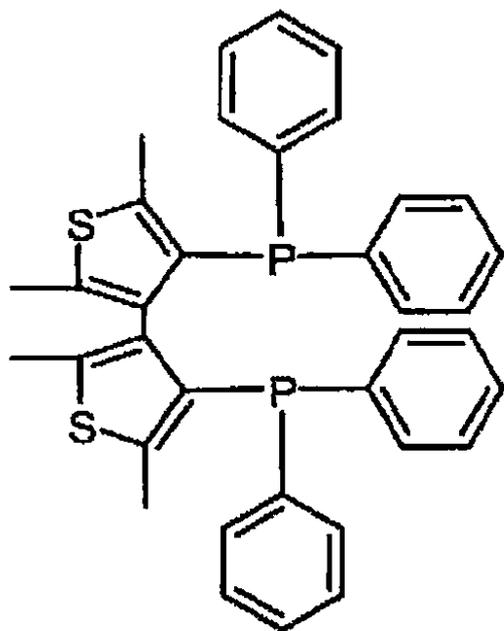
【化 1 2】



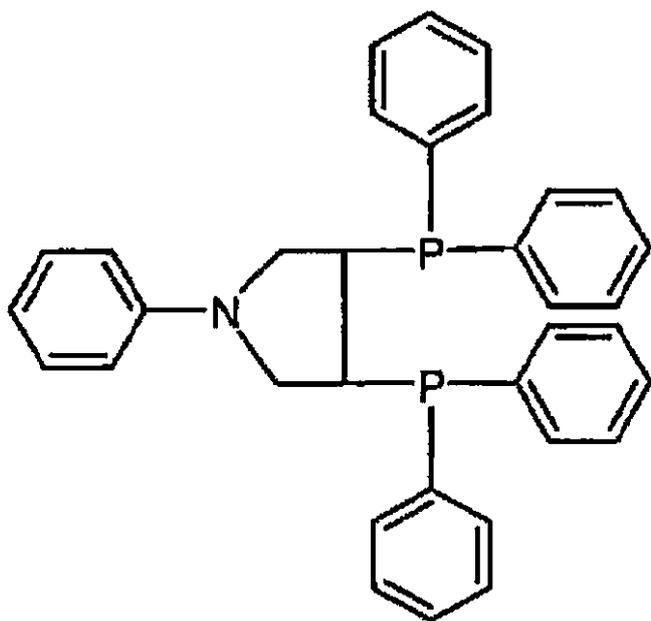
【 0 0 1 4】

4 , 4' - ビスジフェニルホスフィン - 2 , 2' , 5 , 5' - テトラメチル - 3 , 3' - ジチ  
オフェン

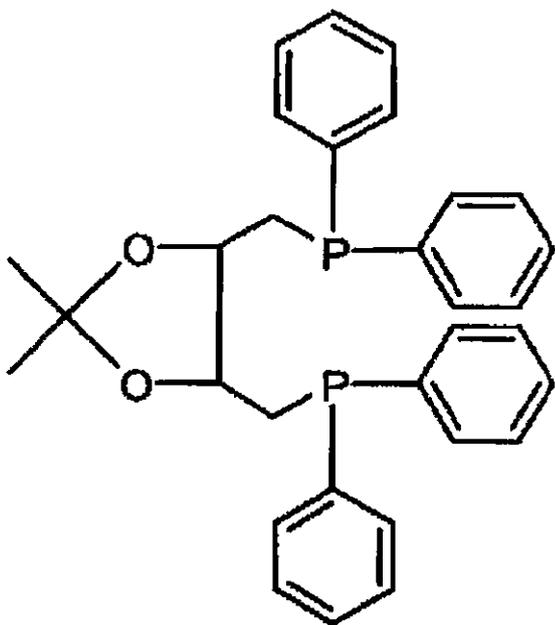
【化 1 3】



【 0 0 1 5 】  
P Y R P H O S  
【 化 1 4 】



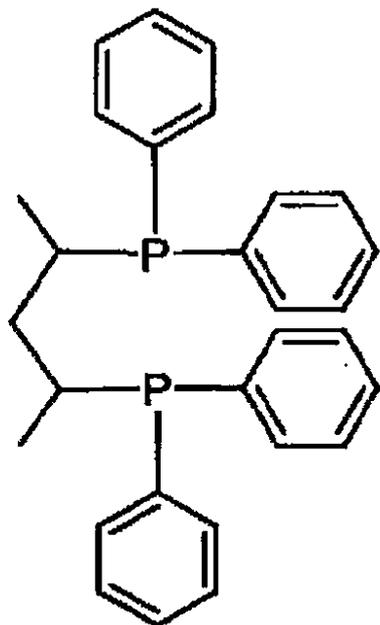
【 0 0 1 6 】  
D I O P  
【 化 1 5 】



【 0 0 1 7 】

B D P P

【 化 1 6 】



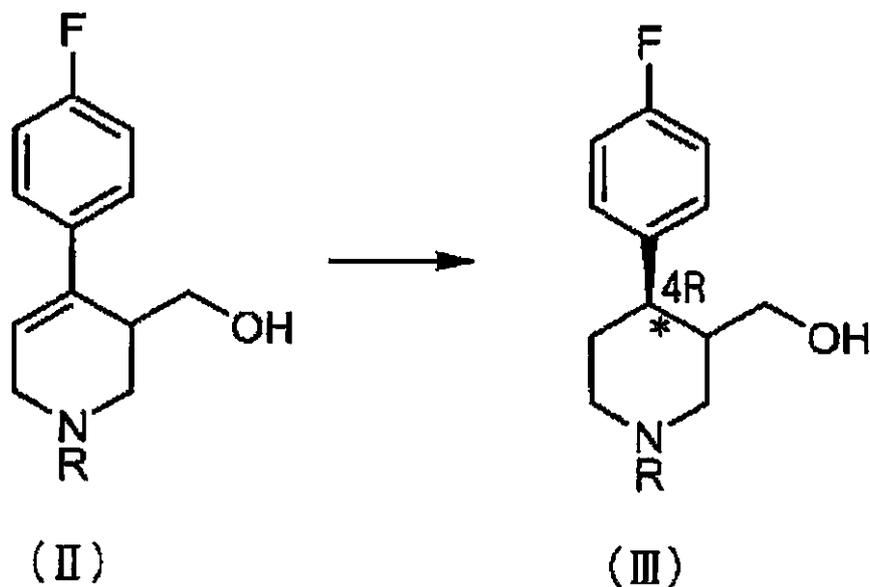
【 0 0 1 8 】

( 詳細な発明の記載 )

本発明の目的は、パロキセチンの製造方法を提供することにある。この方法は次の諸工程を含む：

a) 式 ( 11 )

【 化 1 7 】

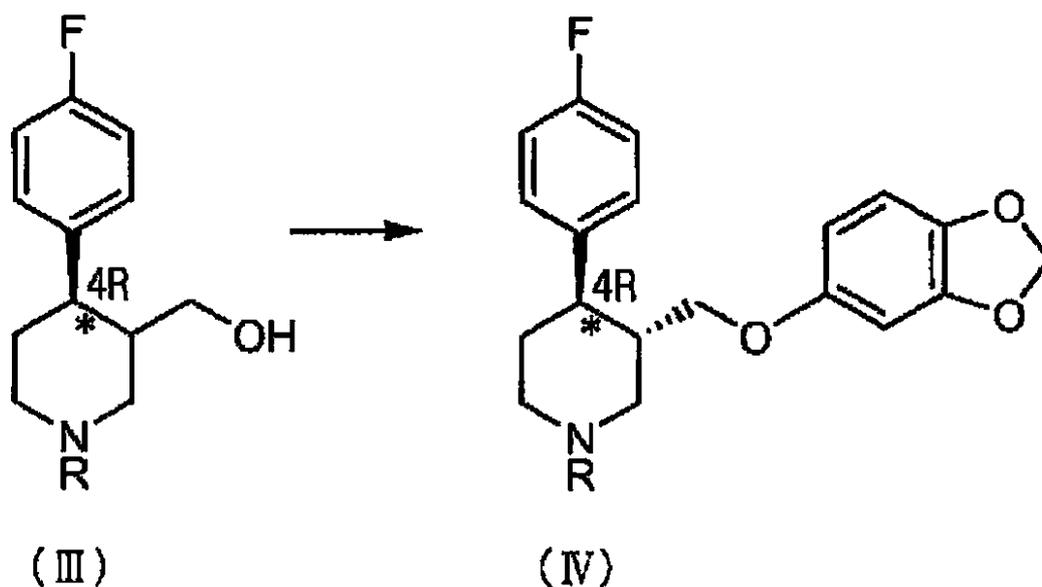


[ 式中、R は、(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>) カルボキシアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいベンジルから選ばれた基である ] の化合物を水素化する工程であって、キラル・ジホスフィン配位子を有する遷移金属の錯体によって触媒作用を受けて、式 (III) の 4 R - 鏡像異性体に富む化合物を生じさせる該水素化工程

【 0 0 1 9 】

b) 式 (III) の化合物と、該化合物の - OH 基を脱離基に転化することのできる試薬とを反応させ、次いで、セサモル ( 3 , 4 - メチレンジオキシフェノール ) (sesamol (3,4-methylenedioxyphenol)) と求核置換を行って、4 R - 鏡像異性体に富む式 (IV)

【 化 1 8 】

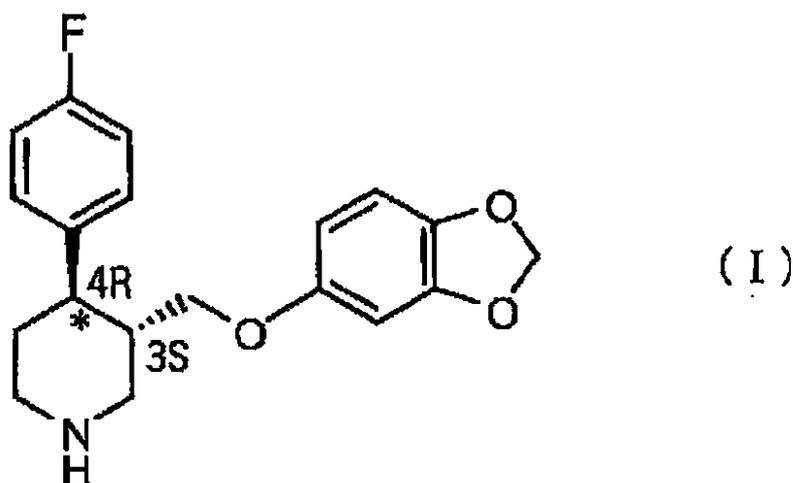


の誘導体を生じさせる工程、及び

【 0 0 2 0 】

c) 化合物 (IV) の N - 脱アルキル化を行って、パロキセチン (I)

【 化 1 9 】



を生じさせる工程。

【0021】

式 (II) において、R は好ましくはエチルを表わす。R が置換されていてもよいフェニル又はベンジルを表わすならば、その置換基は好ましくは (C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>) アルキルである。

工程 a) で得られる式 (III) の化合物は、2つの不斉中心をそれぞれ、ピペリジン環上の3位及び4位の位置に持つ。前記生成物は、4R-鏡像異性体に富むシス (IIIa) 及びトランス (IIIb) の異性体の混合物として得られる。

これら2種の異性体 (シス及びトランス) の各々は主として、ピペリジン環の4位の位置の炭素原子上に絶対立体配置 R を持つ形で存在する。

【0022】

用語「4R-鏡像異性体に富む (4R-enantiomerically enriched)」は、全エナンチオマー過剰率 (全「e e」とも呼ばれる) が少なくとも80%であることを意味する。エナンチオマー過剰率 (enantiomeric excesses, 鏡像体過剰率) は、J. マーチ (March) 「最新有機化学 (Advanced Organic Chemistry)」, 第3版, 第4章, 第107頁 (ジョン・ウィリー及びサンズ (John Wiley & Sons)) (1985) に記述されている通りに、算出される。

【0023】

水素化 (工程 a)) で使用すべき触媒は、キラル・ジホスフィン配位子を有する遷移金属錯体の類に属する化合物である。それら触媒は、反応の立体特異性をもたらし、それによって、式 (III) の、4R-鏡像異性体に富む誘導体を得ることができる。この類の構成要素 (members) は全て、キラル・ジホスフィン配位子を有する遷移金属錯体である。前記錯体において、その金属は、キラル配位子に配位結合して、高度に立体特異性の二重結合の水素化に、触媒作用を与えることのできるキラル錯体を与える。

好ましい遷移金属は、ルテニウム、ロジウム及びイリジウムである。

【0024】

キラル・ジホスフィン配位子の例は、上記式類に属する諸化合物である。

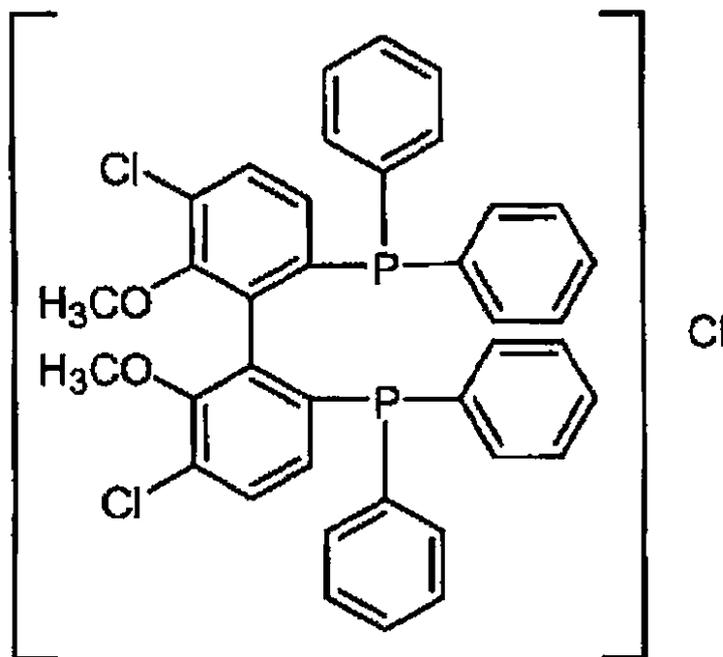
キラル・ジホスフィン配位子を有する遷移金属錯体の例は、特許出願 EP - A - 366390号明細書に記述されている、式  $RuX_1(L)_n[BINAP]Y_n$ 、又は EP - A - 245959号明細書に記述されている、式 (I) の諸化合物である。好ましい錯体は、化合物: {RuCl(p-シメン)[BINAP]}Cl; RuHCl[BINAP]<sub>2</sub>; Ru<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>[BINAP]<sub>2</sub>(NEt<sub>3</sub>); Ru[BINAP](OAc)<sub>2</sub>; Ru[BINAP](CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、及び式

【0025】

【0026】

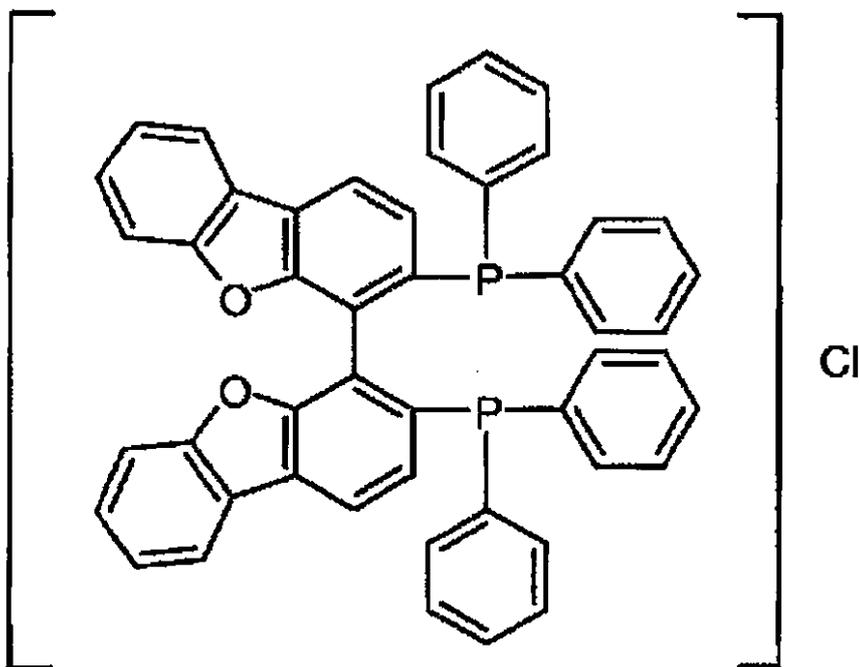
【化20】

PuCl-p-cymene



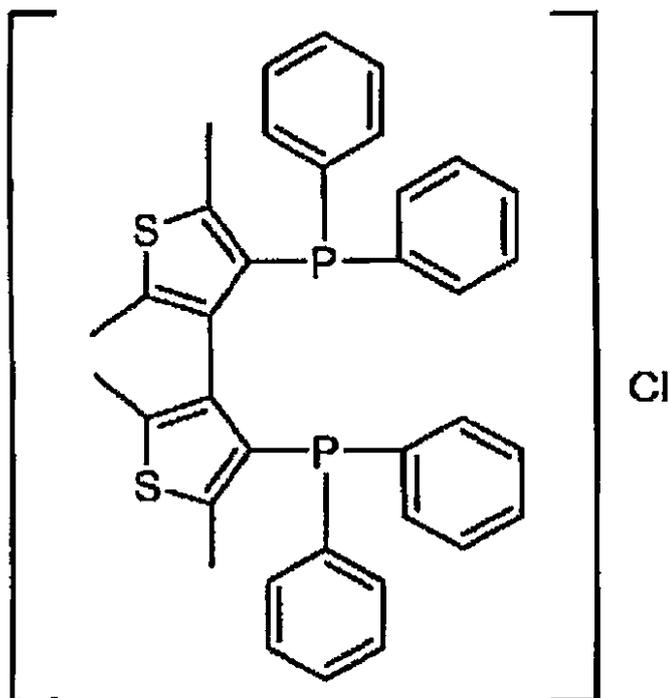
【 0 0 2 7 】  
【 化 2 1 】

PuCl-p-cymene



【 0 0 2 8 】  
【 化 2 2 】

PuCl-p-cymene



## 【0029】

の化合物、及び化合物  $\{Ru(p\text{-シメン})Cl[BINAP]\}^+ Cl^-$  等、式  $\{Ru(p\text{-シメン})X[BINAP]\}^+ X^-$  (式中、Xはハロゲン原子を表わす)の化合物である。

## 【0030】

上述の通り、これらの錯体は全てキラルである；各々錯体に依るが、キラル形のもの[例えば、(S)BINAP或いは(R)BINAP]のみが4R-鏡像異性体に富む生成物中に生成する；この形は、演繹的に決定することはできないが、1つの鏡像異性形[例えば、(S)BINAP]の配位子を持つ化合物(II)の選別水素化試験(screening hydrogenation test)を行い、次いで、水素化された生成物が4R又は4Sの形の鏡像異性体に富むかどうかを調べることによって、容易に選び出すことができる；パロキセチンの合成においては、4R-鏡像異性体に富む形を生じる鏡像異性配位子を使用すべきであろう。

## 【0031】

キラル・ジホスフィン配位子を持つ遷移金属錯体は、それ自体で、又は担持された形で(例えば、ポリマーのマトリックスの上に)使用することができる。

水素化は典型的には、アルコール溶媒及び/又はハロゲン化溶媒中、1~150気圧、60~150で、一層好ましくは、5~15気圧、100~130で、最も好ましくは、10気圧、120で行う。上記溶媒の非制限的諸例は、エタノール、メタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、シクロヘキサノール、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素である。

## 【0032】

本発明の一層具体的な態様によると、実質的に4S形を含まない水素化生成物(III)を得ることが可能である；この表現は、(IIIa)及び(IIIb)の異性体の各々が、少なくとも95%の、4R形の自己エナンチオマー過剰率で存在することを意味する；全エナンチオマー過剰率(IIIa)+(IIIb)もまた95%である。これを実現させることによって、望ましくない鏡像異性体の形のあらゆる生成物の損失が最小限となるか又は実質的に回避され、かくして、プロセスの単純化、選択性、及び経済的収益性が向上するので、これを実現させることが最も好ましい。反応条件は、実質的に上述のもの、即ち、1~150気圧で60~150、一層好ましくは5~15気圧で100~130、最も好ましくは10気圧で120である；しかし、上述の、少なくとも95%のエナンチ

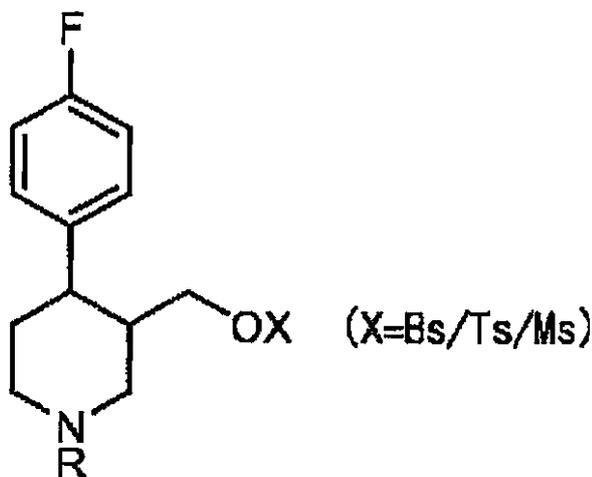
オマー過剰率を得るためには、溶媒は、ジクロロメタン、*n*-プロパノール、イソプロパノール、イソブタノール、シクロヘキサノール、及びそれらの混合物から選ばれ、しかも、錯体は、 $\{RuCl(p\text{-シメン})[(S)\text{-BINAP}]\}Cl$ 、 $RuHCl[(S)\text{-BINAP}]_2$ 、 $Ru_2Cl_4[(S)\text{-BINAP}]_2(NEt_3)$ から選ばれるべきである。更なる利点として、水素化反応が、溶媒としてのイソプロパノールの存在下、 $\{RuCl(p\text{-シメン})[(S)\text{-BINAP}]\}Cl$ によって触媒反応を受けるとき、前述の鏡像異性体の実質的な純度は、生成物(II)から(III)への著しく好都合な転化速度[5時間の反応時間で100%]に関係する。この要素のおかげで、上記で検討した利点は更に増大する。

## 【0033】

工程 a)から得られる化合物(III)は、後続の反応[工程 b)]におけるシス-トランス混合物(IIIa+IIIb)として使用される。工程 b)では、先ず、適切な試薬を用いた反応によって、化合物(III)の-OH基を脱離基に転化する必要がある。この操作のための好ましい試薬は、トシルクロリド、メタンシルホニルクロリド、ベンゼンシルホニルクロリドである。不活性溶媒(例えば、トルエン等の、芳香族炭化水素又は脂肪族炭化水素)及び塩基性化合物(例えば、トリエチルアミン等の有機塩基、又は無機塩基、又は塩基性塩)の存在下、 $-20 \sim +25$  (好ましくは $0 \sim -5$ )の温度で、前記の諸試薬を化合物(III)に添加する。この反応によって、式

## 【0034】

## 【化23】



の活性化された中間体が生じる。

## 【0035】

この生成物は、塩基性媒体中でセサモル(3,4-メチレンジオキシフェノール)を添加することによって、主としてトランス形の4R-鏡像異性体に富む、式(IV)の化合物に転化される。セサモル(sesamol)を、アルコール溶媒(好ましくは4-メチルペンタン-2-オール)との混合物として、ベンゼンシルホニルクロリド又はメタンシルホニルクロリド又はトシルクロリドに対して1:1の当量比で添加する。この混合物は、4R-鏡像異性体に富むトランス-ジアステレオマー(IV)と少量のシス-ジアステレオマーとを与えるためには、(好ましくは2~4時間)加熱還流してが好都合である。このシス-ジアステレオマーは結晶化によって除去する。

## 【0036】

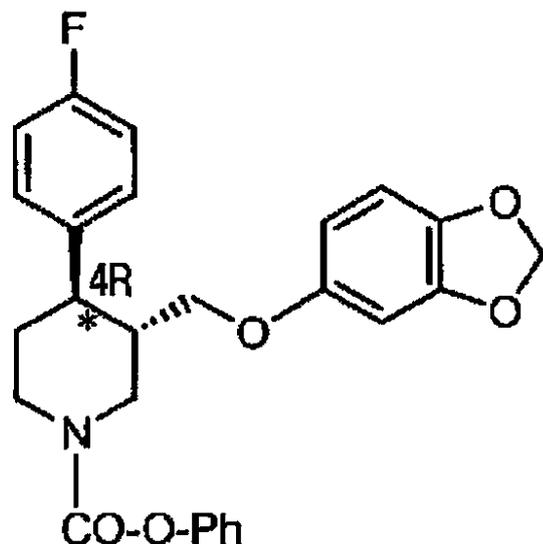
生成物(IV)は、主としてトランス形で得られる。一方、前に生成した4R-鏡像異性体の富化は、実験の部に与えられているHPLC分析データによって示される通り、ほとんど完全に維持される。

工程 c)は、窒素原子に結合したアルキル基Rの除去にある。その反応は、当業者に知られている技術によって行われる。好ましい態様によると、生成物(IV)は、 $CH_2Cl_2$

中で、クロロギ酸フェニルと混合し、室温で1～6時間反応させる。最終的に、次式

【0037】

【化24】



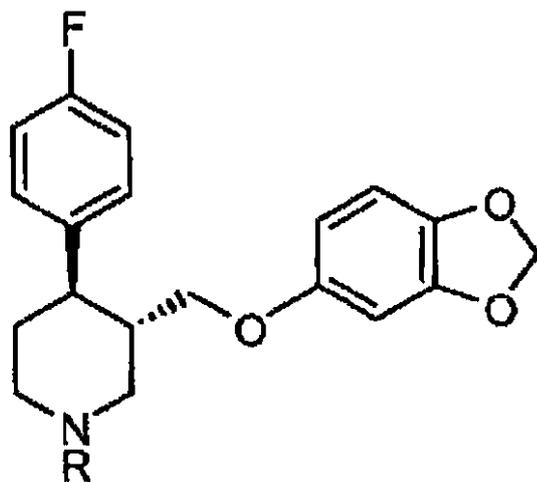
のカルバミン酸誘導体を得られる。このカルバミン酸誘導体は、次いで加水分解される。

【0038】

工程 c)の終わりに、式(V)

【0039】

【化25】



の化合物を得られる。この化合物は、4R形(パロキセチン)の鏡像異性体に富んでいる。4S配置を持つ少ないほうの異性体部分がもし存在すれば、この異性体部分は、結晶化によって除去する。かくして、純パロキセチン(1)を得られる。

【0040】

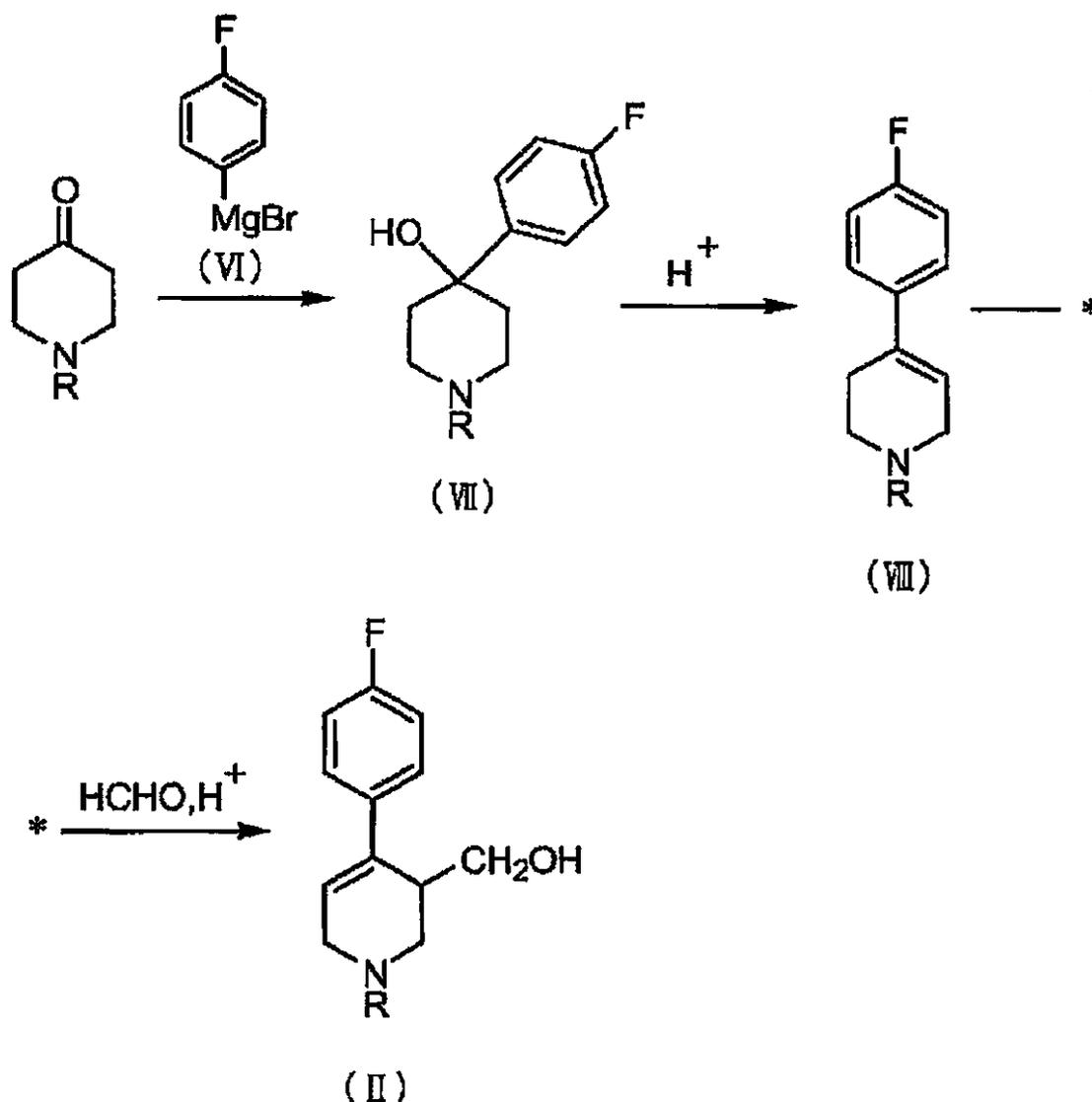
本明細書に記述される方法の工程 a)における試薬として使用される式(II)の化合物は、当業者に知られている種々の技術によって(例えば、WO-A-9636636号明細書に開示されているように、1-メチル-4-フルオロスチレンをホルムアルデヒド及びエチルアミン塩酸塩と反応させることによって)容易に得ることができる。

【0041】

別の方法として、式(II)の化合物は、次の図式：

【0042】

【化26】



に示されるようにして得ることができる。

【0043】

4 - フルオロプロモベンゼンとマグネシウムとを反応させて臭化 4 - フルオロフェニルマグネシウム (VI) を与え、これに 1 - アルキル - 4 - ピペリドンを添加する。これによって得られる生成物は、1 - アルキル - 4 - (p - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン (VII) である。この生成物は、 $H_2SO_4$  水溶液を用いた加熱還流によって、ピペリジン環の 3 - 4 の位置が脱水されて、1 - アルキル - 4 - (p - フルオロフェニル) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン (VIII) が得られる。この生成物は最終的に、同一反応媒体中でホルムアルデヒド水溶液を添加することによって、式 (II) の生成物に転化される [プリンス反応 (Prins's reaction)]。

【0044】

本発明の方法では、触媒水素化 a) によって、パラキセチン (4R) の形成に有用な鏡像異性体の百分率量が大幅に増大し、そして、反応 b) によって、シスとトランスの両方の形の化合物 (III) を使用することが可能となる。それによって、異性体として望ましくないために廃棄されるべき生成物の量が著しく低減され、その結果、パラキセチンの収率が高まる。

【0045】

更に、本発明の利点は、本発明によって、当業者に知られている前述の諸方法で必要とされているような、シス及びトランスの異性体のための後続の独立した諸合成経路が回避されることである。

本発明のもう一つの利点は、前述のエナンチオマー過剰率が中圧（5～15気圧）で得られ、本方法はこれらの条件下では容易に企業規模にスケールアップすることができることである。

【0046】

本発明の更にもう一つの利点は、低い[触媒/担体]率（例えば、1/200～1/1000の範囲）でも高いエナンチオマー過剰率が得られることである。少量の触媒を使用することによって、小額のプロセス投資が容易となる。

次の諸例は本発明を説明するために示すが、本発明を制限するものではない。

【0047】

実験の部

A) 1-エチル-4-(p-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン(VII) [R=Et]の合成

THF（テトラヒドロフラン）に入れたマグネシウムと4-フルオロプロモベンゼンとから通常通りに調製した臭化4-フルオロフェニルマグネシウムの約0.9M溶液（1.0当量、0.31モル）を滴定し、0℃に冷却し、次いで、THF（60ml）に入れた市販の1-エチル-4-ピペリドン（1当量、0.31モル）の清澄溶液を約45分間に渡って滴状添加した。滴状添加が終了すると直ちに、この反応を室温で1時間保持した。

【0048】

この反応混合物を5℃に冷却し、次いで、20%NH<sub>4</sub>Cl溶液 360mlを添加した。この添加の終わりに、複数の相を分離し、有機相は乾燥によって蒸発させた。水性相はトルエン250mlの2つの部分で抽出した。残渣は蒸発させ、次いで、それらトルエン相は一緒にし、20%NH<sub>4</sub>Cl溶液 420mlで洗浄した。

有機相は濃縮して冷却した。かくして得られた沈降物を濾過した後、浅黄色の固体生成物40.9gを分離した。そのHPLC（高圧液体クロマトグラフィ）分析[カラム対称シールド(Column Symmetry Shield)RP8、溶離剤アセトニトリル：緩衝液=90：10（H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>でpH=2.5にしたKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>0.025M）、流量=1ml/分、検出器UV215nm]によると、アッセイ98%、純度>98%、及び収率58%を示した。

【0049】

粗反応生成物はそのまま後続の反応に使用した。その粗反応生成物について、次のGLC（ガス液体クロマトグラフィー）/MS（質量分析）及び<sup>1</sup>H-NMR分析を行い、化合物(VII)に対する次の諸パラメータを割り当てた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)、(ppm)：7.55～7.44 (2H, m, 芳香族のH) 7.01 (2H, m, 芳香族のH)；4.4～3.6 (1H, br s, -OH)；3～1.75 (8H, br m, Hピペリジン環)；2.59 (2H, q, J=7.3 Hz, エチルの-CH<sub>2</sub>)；1.18 (3H, t, J=7.3 Hz, エチルの-CH<sub>3</sub>)。MS, m/z (%)：223 (M<sup>+</sup>, 19), 208 (85), 190 (43), 122 (34), 109 (26), 95 (35), 94 (20), 84 (100), 71 (16), 57 (26), 56 (26)。

【0050】

B) 1-エチル-4-(p-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(II) [R=Et]の合成

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>水溶液（40mlの水と29.7gのH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）に入れた化合物(VII) [R=Et]（10.0g；44.8ミリモル）に、ホルムアルデヒド4.0g（49.3ミリモル）溶液（水で37%）を添加し、次いで、電磁攪拌機で6時間攪拌しながら、加熱還流した。次いで、その混合物を室温まで冷却し、NaOHの30%水溶液60.9mlで塩基性化し、次いで、抽出を繰り返した。次いで、一体となった有機抽出物を水で一旦洗浄し、次いで、濃縮した。

【0051】

黄色～橙色の粘性油の形態の残渣は、75mlのイソプロパノールで希釈し、次いで、

化合物(II)の塩化物を沈降させるために、気体状HClを添加した。かくして得られた懸濁液は、濾過し、イソプロパノールで洗浄し、次いで、得られた固体を水に溶解させ、次いで、pH = 12が得られるまで30% NaOHを添加した。次いで、得られた混合物をトルエンで抽出し、有機相は蒸発させた。かくして、HPLCによる純度 > 96% [カラム対称シールドRP8、溶離剤アセトニトリル：緩衝液 = 90：10 (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>でpH = 2.5にしたKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.025 M)、流量 = 1 ml / 分、検出器UV 215 nm]を有する化合物(II) 6.32 gを再び得た。化合物(II)の収率は60%であった。

## 【0052】

化合物(II)は次のように特徴付けられる：

融点58 ~ 60 ; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)、(ppm) : 7.37 ~ 7.29 (2H, m, 芳香族のH) ; 7.01 (2H, t, J = 8.6 Hz, 芳香族のH) ; 6.07 (1H, d, J = 3 Hz, オレフィンのH) ; 5.2 (1H, br s, -OH) ; 3.89及び2.60 (7H, m) ; 2.53 (2H, q J = 7 Hz, エチルの-CH<sub>2</sub>) ; 1.16 (3H, t, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>)。MS, m/z (%) : 235 (M<sup>+</sup>, 29), 204 (100), 202 (36), 176 (21), 160 (21), 149 (25), 135 (37), 133 (39), 109 (85), 84 (17), 56 (68)。

## 【0053】

C) { RuCl (p-シメン) [(S)-BINAP] } Cl<sup>-</sup>の存在下での4Rシス-及び4Rトランス-4-(p-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシメチル-1-エチルピペリジン(IIIa)及び(IIIb) [R = Et]の合成

テトラヒドロピリジン(II) [R = Et] (35.5 g ; 150.9ミリモル)を、{ RuCl (p-シメン) [(S)-BINAP] } Cl<sup>-</sup>の存在下、作動圧力10気圧、120 で、イソプロパノール300 ml中で水素化した。この{ RuCl (p-シメン) [(S)-BINAP] } Cl<sup>-</sup>は、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOHが1 : 1である混合溶媒21 mlに入った(S)-BINAP (0.378ミリモル、0.235 g)の溶液と、[ RuCl<sub>2</sub> (p-シメン) ]<sub>2</sub> (0.188ミリモル、0.115 g)とを混合し、次いで、その混合物を2時間加熱還流することによって前もって生成した。この反応は、逐次サンプルのGLC分析(毛管カラムAT-35)によって制御し、120 で2時間後に停止した。得られた混合物は室温まで冷却し、セライト(Celite)で濾過し、次いで、減圧で濃縮して、33.2 gの生成物を与えた(収率 : 88%)。

## 【0054】

得られた粗生成物は、HPLC [キラデックス - シクロデキストリン メルク (Chiradex - cyclodextrin Merck), 溶離剤 : メタノール : 緩衝液 = 15 : 85 (pH = 6になるまでNa<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>を添加した、1.38 g / リットルのNaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)、流量 = 1 ml / 分、検出器UV 215 nm]によって分析し、次いで、シスとトランスの両方のジアステレオマーに対するエナンチオマー過剰率を決定した。次の結果が得られた：

トランス、ee 99% ; シス、ee 99%、  
シス/トランス比 : 55 : 45 ; 全ee 99%。

## 【0055】

シス及びトランスのジアステレオマーは、分離し、次いで、分析目的のためのシリカゲルでのMPLC精製によって特徴付けた。

4R-シス ジアステレオマーは、融点50 ~ 53 を有し、<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)、(ppm) : 7.44 ~ 7.20 (2H, m, 芳香族のH) ; 7.15 ~ 6.90 (2H, m, 芳香族のH) ; 5.8 ~ 4.5 (1H, br s, -OH) ; 3.9 ~ 1.6 (10H, m, ピペリジン環 + ヘキソサイクリックのCH<sub>2</sub>) ; 2.25 (2H, q J = 7 Hz, エチルのCH<sub>2</sub>) ; 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz, エチルのCH<sub>3</sub>)。MS, m/z (%) : 237 (M<sup>+</sup>, 23), 222 (43), 206 (17), 133 (11), 114 (29), 109 (20), 84 (16), 72 (17), 58 (100)。

## 【0056】

4 R - トランス ジアステレオマーは、融点 90 ~ 92 を有し、<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)、(ppm) : 7.3 ~ 7.1 (2H, m, 芳香族のH) ; 7.1 ~ 6.85 (2H, m, 芳香族のH) ; 3.5 ~ 3.0 (10H, m, ピペリジン環) ; 2.7 ~ 2.2 (4H, m, ピペリジン環 + ヘキソサイクリックのCH<sub>2</sub>) ; 2.15 ~ 1.65 (5H, m, ピペリジン環 + エチルのCH<sub>2</sub>) ; 1.14 (3H, t, J = 7.2 Hz, エチルのCH<sub>3</sub>)。MS, m/z (%) : 237 (M<sup>+</sup>, 34), 222 (76), 206 (16), 133 (14), 114 (34), 109 (27), 84 (21), 72 (22), 58 (100)。

【0057】

D) Ru<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>[(S)-BINAP]<sub>2</sub>(NEt<sub>3</sub>)の存在下での4 R - シス - 及び4 R - トランス - 4 - (p - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシメチル - 1 - エチルピペリジン (IIIa) 及び (IIIb) [R = Et]の合成

テトラヒドロピリジン (II) [R = Et] (5.0 g ; 21.4ミリモル)を、Ru<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>[(S)-BINAP]<sub>2</sub>(NEt<sub>3</sub>)の存在下、作動圧力10気圧、120 で、イソプロパノール40ml中で水素化した。このRu<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>[(S)-BINAP]<sub>2</sub>(NEt<sub>3</sub>)は、トルエン2mlに入った[RuCl<sub>2</sub>(COD)]<sub>n</sub>(14.9mg、0.0531ミリモル)の懸濁液に、(S)-BINAP及びEt<sub>3</sub>N(0.032ml)を添加し、12時間加熱還流し、次いで、その混合物を乾燥するまで蒸発させることによって前もって生成した。この反応は120 で5時間後に停止し、その混合物は室温まで冷却した。セライトで濾過し、次いで減圧下で濃縮し、4.3gの生成物(収率:84%)を得た。

【0058】

(IIIa)と(IIIb)の両者のジアステレオマーのエナンチオマー過剰率は、HPLC分析[キラデックス - シクロデキストリン メルク, 溶離剤:メタノール:緩衝液=15:85(pH=6になるまでNa<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>を添加した、1.38g/リットルのNaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)、流量=1ml/分、検出器UV215nm]によって決定した。次の結果が得られた:

トランス、ee 99%;シス、ee 98%、  
シス/トランス比: 50:50;全ee 99%。

【0059】

E) RuHCl[(S)-BINAP]<sub>2</sub>の存在下での4 R - シス及び4 R - トランス - 4 - (p - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシメチル - 1 - エチルピペリジン (IIIa) 及び (IIIb) [R = Et]の合成

テトラヒドロピリジン (II) [R = Et] (5.0 g ; 21.4ミリモル)を、RuHCl[(S)-BINAP]<sub>2</sub>の存在下、作動圧力10気圧、120 で、イソプロパノール40ml中で水素化した。このRuHCl[(S)-BINAP]<sub>2</sub>は、EtOH 3mlに入った[RuCl<sub>2</sub>(COD)]<sub>n</sub>(14.9mg、0.0531ミリモル)の溶液に、(S)-BINAP(74.0mg、0.120ミリモル)及びEt<sub>3</sub>N(0.017ml)を添加し、6時間加熱還流し、次いで、その混合物を乾燥するまで蒸発させることによって前もって生成した。この反応は120 で5時間後に停止し、その混合物は室温まで冷却した。セライトで濾過し、次いで減圧下で蒸発させた後、4.2gの生成物(収率:83%)を得た。

【0060】

(IIIa)と(IIIb)の両者のジアステレオマーのエナンチオマー過剰率は、HPLC分析[キラデックス - シクロデキストリン メルク, 溶離剤:メタノール:緩衝液=15:85(pH=6になるまでNa<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>を添加した、1.38g/リットルのNaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)、流量=1ml/分、検出器UV215nm]によって決定した。次の結果が得られた:

トランス、ee 99%;シス、ee 99%、  
シス/トランス比: 50:50;全ee 99%。

## 【0061】

F) Ru[(S)-BINAP](OAc)<sub>2</sub>の存在下での4R-シス及び4R-トランス-4-(p-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシメチル-1-エチルピペリジン(IIIa)及び(IIIb)[R=Et]の合成

テトラヒドロピリジン(II)[R=Et](5.0g; 21.4ミリモル)を、Ru[(S)-BINAP](OAc)<sub>2</sub>(48.0mg、0.057ミリモル)の存在下、作動圧力10気圧、120℃で、イソプロパノール40ml中で水素化した。このRu[(S)-BINAP](OAc)<sub>2</sub>は、「無機化学(Inorg. Chem.) 27, 1988, 566~569」に記載されている方法に従って、[RuCl<sub>2</sub>(COD)]<sub>n</sub>及び(S)-BINAPから前もって生成した。この反応は120℃で18時間後に停止し、その混合物は室温まで冷却した。セライトで濾過し、次いで減圧下で蒸発させた後、3.6gの生成物を得た(収率: 71%)。

## 【0062】

(IIIa)と(IIIb)の両者のジアステレオマーのエナンチオマー過剰率は、HPLC分析[キラデックス - シクロデキストリン メルク, 溶離剤: メタノール: 緩衝液 = 15: 85 (pH = 6になるまでNa<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>を添加した、1.38g/リットルのNaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)、流量 = 1ml/分、検出器UV 215nm]によって決定した。次の結果が得られた:

トランス、ee 43%; シス、ee 94%、  
シス/トランス比: 10: 90; 全ee 89%。

## 【0063】

G) Ru[(S)-BINAP](CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>の存在下での4R-シス及び4R-トランス-4-(p-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシメチル-1-エチルピペリジン(IIIa)及び(IIIb)[R=Et]の合成

テトラヒドロピリジン(II)[R=Et](5.0g; 21.4ミリモル)を、Ru[(S)-BINAP](CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(50.0mg、0.031ミリモル)の存在下、作動圧力10気圧、120℃で、イソプロパノール40ml中で水素化した。このRu[(S)-BINAP](CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>は、Ru[(S)-BINAP](OAc)<sub>2</sub>をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、トリフルオロ酢酸を添加し、12時間攪拌し続け、蒸発させ、トルエン及びヘキサンに再溶解し、次いで、結晶化させることによって前もって生成した。この反応は20時間後に停止し、その混合物は室温まで冷却した。セライトで濾過し、次いで減圧下で蒸発させた後、3.7gの生成物(収率: 73%)を得た。

## 【0064】

(IIIa)と(IIIb)の両者のジアステレオマーのエナンチオマー過剰率は、HPLC分析[キラデックス - シクロデキストリン メルク, 溶離剤: メタノール: 緩衝液 = 15: 85 (pH = 6になるまでNa<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>を添加した、1.38g/リットルのNaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)、流量 = 1ml/分、検出器UV 215nm]によって決定した。次の結果が得られた:

トランス、ee 69%; シス、ee 93%、  
シス/トランス比: 34: 66; 全ee 85%。

## 【0065】

鏡像異性体選択(enantioselective)水素化によって得られた諸結果は、次表にまとめる。

## 【0066】

【表1】

錯体	収率 (%)	ee (IIIa) (%)	ee (IIIb) (%)	全 ee (%)
例C	88	99	99	99
例D	84	99	98	99
例E	83	99	99	99
例F	71	43	94	89
例G	73	69	93	85

## 【0067】

全試験において、得られた全 ee は決して 85% より小さくはならず；特に、好ましい配位子と溶媒とを用いて行った例 C、D、E については、全 ee も固有の (IIIa) 及び (IIIb) も 98 ~ 99% であることが分かる。

鏡像異性体選択性に及ぼす影響を調べるために、種々のアルコール溶媒又はハロゲン化された溶媒を用いて、例 C を繰り返した。ハロゲン化温度は 120 であり、その反応は 5 時間後に停止した。その結果は、次表にまとめる。

## 【0068】

【表 2】

溶媒	転化 (%)	ee (IIIa) (%)	ee (IIIb) (%)
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	62	98	99
i-PrOH	100	99	99
n-PrOH	59	95	98
i-BuOH	80	96	98
シクロヘキサノール	93	98	96

## 【0069】

ご覧の通り、全ての溶媒によって少なくとも 95% の ee が与えられた。i-PrOH の場合、99% の ee に加えて、非常に高い転化率 (5 時間で 100%) が観察された。

## 【0070】

H) 4R - シス - 及び 4R - トランス - 4 - (p - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシメチル - 1 - エチル - 3 - (3,4 - メチレンジオキシフェノキシメチル) ピペリジン (IV) [R = Et] の合成

先の諸例によって得られた鏡像異性体 (IIIa) 及び (IIIb) の混合物 (40.0 g、169 ミリモル) のトルエン溶液 240 ml を、トリエチルアミン (1.7 当量、286 ミリモル、21 ml) と、次いで、メタンスルホニルクロリド (1.2 当量、202 ミリモル、15.6 ml) と、室温で攪拌しながら、1 時間に渡って滴状添加しながら混合した。

## 【0071】

その混合物は、25 で 3 時間攪拌し、次いで、濾過した。液相は水で洗浄し、次いで、得られた有機相は、減圧下で濃縮した。残渣 (47.2 g) はトルエン (240 ml) に溶解し、次いで、4 - メチルペンタン - 2 - オール (100 ml) 中のセサモル溶液 [(IIIa) 及び (IIIb) の混合物に関し 1.0 当量、169 ミリモル、23.3 g] で処理し、次いで、NaOH 10 M [(IIIa) 及び (IIIb) の混合物に関し 1.2 当量、201 ミリモル、20.3 ml] の水溶液で処理した。得られた不均質混合物は、3 時間加熱還流した。次いで、反応混合物は中性になるまで水で 3 回洗浄し、有機相は分離した。水性相は、トルエンで再び抽出した。有機相は、減圧下で一緒にし、濃縮した。粘性油残渣 (55.0 g) を GLC 分析 (SE - 毛管カラム) によって、シス及びトランスのジアステレオマー (IV) が 10 : 90 の比で存在することが分かった。

## 【0072】

残渣は、イソプロパノールに溶解し、気体状 HCl を添加した。4R - トランス ジア

ステレオマー（塩酸塩）のみが、74%の収率（125ミリモル、49.1g）で沈降した。

次いで、この塩酸塩は、水に溶解させ、30% NaOHを用いて塩基性化し、次いで、トルエンで水性相を抽出することによって、遊離塩基に再転化した。有機相は、蒸発させて、4R-トランス ジアステレオマー遊離塩基（44.1g）を与えた。収率：99%。

#### 【0073】

HPLC [キラデックス - シクロデキストリン メルク, 溶離剤：メタノール：緩衝液 = 40 : 60 (AcOHを用いてpHを4.1にした1%トリエチルアミン)、流量 = 1 ml / 分、検出器UV 290 nm] によって決定した前記ジアステレオマーの鏡像異性体純度は、> 99%であった。

$^1\text{H}$ 及び $^{13}\text{C}$ スペクトル、「 $^1\text{H} - ^1\text{H}$  COSY」、異核シフト相関(Heteronuclear Shift Correlation)、異核シフト相関長距離(Heteronuclear Shift Correlation Long Range)、及びNOESYの諸試験の記録を含む「AMX-600 BRUKER」スペクトロメータで行ったNMR分析によって、2つの反応性性物に関する正しい立体化学を与えることができた。生成物の4R-トランス遊離塩基の浅黄色シロップ(syrup)は、次の吸光度を持つ： $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)、(ppm)：7.16 (2H, m, H フルオロフェニル)；6.96 (2H, m, H フルオロフェニル)；6.62 (1H, d, J = 8.8 Hz, H セサモル)；6.34 (1H, d, J = 2.4 Hz, H セサモル)；6.13 (1H, dd, J = 8.8及び2.4 Hz, H セサモル)；5.87 (2H, s, O-CH<sub>2</sub>-O)；3.58 (1H, dd, J = 9.5及び2.8 Hz, CH<sub>2</sub>-O)；3.45 (1H, dd, J = 9.5及び6.8 Hz, CH<sub>2</sub>-O)；3.31 (1H, m, CH-N)；2.45 (3H, m, エチルのCH<sub>2</sub>+ピペリジン環のCH)；2.20 (1H, m, ピペリジン環のCH)；2.1~1.7 (4H, m, ピペリジン環のCH)；1.17 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>)。MS, m/z (%)：357 (M<sup>+</sup>, 2), 220 (13), 205 (16), 137 (7), 109 (14), 98 (10), 82 (12), 72 (100), 58 (23)。

#### 【0074】

##### I) パロキセチン塩酸塩(I)の合成

ジクロロメタン(135 ml)中の4R-トランス-4-(p-フルオロフェニル-3-ヒドロキシメチル-1-エチル-3-(3,4-メチレンジオキシフェノキシメチル)ピペリジン(IV) [R = Et] (26.5g; 74.1ミリモル)の溶液は、0に冷却し、次いで、15分間に渡ってクロロギ酸フェニル(22.6g; 144ミリモル)ジクロロメタン(22 ml)の溶液を滴状添加した。その清澄黄色溶液は、室温で3時間保持し、次いで、NaOH 1Mの150 mlで洗浄し、HCl 6Mの150 mlの2つの部分を用いて洗浄した。有機相は、乾燥するまで蒸発させ、次いで、トルエン(190 ml)を用いて再溶解した。次いで、得られた混合物は、濾過して、固体NaOH 19.2g (343ミリモル)を添加し、2時間加熱還流した。次いで、その混合物は、室温まで冷却し、水150 mlを添加した。有機相は分離し、水性相は、水100 mlの2つの部分を用いて再抽出し、乾燥するまで蒸発させた。

#### 【0075】

残渣は、イソプロパノール(85 ml)に溶解し、次いで、37% HClを添加した。かくして、パラキセチン塩酸塩を沈降させ、濾過し、洗浄し、次いで、乾燥させた。かくして、パラキセチン塩酸塩の21.9g (59.3 ml)を分離した。この生成物は、HPLC [シールド(Symmetry Shield) RP 8、溶離剤アセトニトリル：緩衝液 = 70 : 30 (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>でpH = 2.5にしたKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.025 M)、流量 = 1 / ml / 分、検出器UV 215 nm] によって分析し、アッセイ99%、純度99.9%及び収率80%を持つことが分かった。スペクトル分析データは、文献データと一致した。