

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号  
特許第5081163号  
(P5081163)

(45) 発行日 平成24年11月21日 (2012.11.21)

(24) 登録日 平成24年9月7日 (2012.9.7)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 253/30 (2006.01) C O 7 C 253/30 C S P

C O 7 C 255/53 (2006.01) C O 7 C 255/53

C O 7 C 255/56 (2006.01) C O 7 C 255/56

C O 7 F 5/02 (2006.01) C O 7 F 5/02 C

C O 7 B 53/00 (2006.01) C O 7 B 53/00 E

請求項の数 23 (全 34 頁)

(21) 出願番号	特願2008-550696 (P2008-550696)	(73) 特許権者	305008042
(86) (22) 出願日	平成19年1月22日 (2007.1.22)		サンド・アクチエンゲゼルシャフト
(65) 公表番号	特表2009-523749 (P2009-523749A)		スイス国、ツエー・ハー・4002・パー
(43) 公表日	平成21年6月25日 (2009.6.25)		ゼル、リヒトシュトラッセ・35
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/000516	(74) 代理人	100062007
(87) 国際公開番号	W02007/082771		弁理士 川口 義雄
(87) 国際公開日	平成19年7月26日 (2007.7.26)	(74) 代理人	100114188
審査請求日	平成22年1月20日 (2010.1.20)		弁理士 小野 誠
(31) 優先権主張番号	0601286.8	(74) 代理人	100140523
(32) 優先日	平成18年1月23日 (2006.1.23)		弁理士 渡邊 千尋
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100119253
			弁理士 金山 賢教
		(74) 代理人	100103920
			弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カルボニルの不斉アルキル化

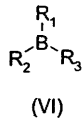
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) カルボニル基と、ヒドロキシル、一置換または非置換のアミン、カルボキシル、およびスルフヒドリルからなる群から選択されるホウ酸またはボロン酸の誘導体と反応可能なアンカー基とを有する化合物Kを、

式(VI)

【化1】



10

【式中、 $R_1$  は、水素、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{6-10}$ -アリール、 $C_{7-16}$ アルカリール、4~10員複素環残基、 $C_{1-10}$ -アルコキシ、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルキルチオ、ヒドロキシ、またはシアノであり、

$R_2$  は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$ -アルコキシ、 $C_{6-10}$ -アリールオキシ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、またはS原子、N原子、もしくはO原子によってホウ素原子に結合している4~10員複素環残基であり、

$R_3$  が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$ -アルコキシ、 $C_{6-10}$ -アリ

20

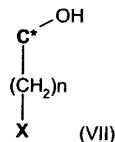
ールオキシ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、またはS原子、N原子、もしくはO原子によってホウ素原子に結合している4～10員複素環残基であり、

または、 $R_2$ および $R_3$ は互いに結合して、 $R_2$ および $R_3$ が結合しているホウ素原子を含む5～10員環構造（但し、この環構造は、1つまたは2つの追加のホウ素原子、および/または酸素原子、および/または窒素原子を含有してよい）を形成する]

で表されるホウ酸またはボロン酸の誘導体と混合するステップと、

b) 式(VII)

【化2】



10

[式中、 $C^*$ はキラル炭素であり、nは、0～3の整数であり、Xは、自由電子対を有するヘテロ原子である]

の構成成分を含有するキラルアルコールであるキラル補助剤（化合物A）を添加するステップと、

c) 有機マグネシウム化合物を添加するステップと

を含む、化合物Kにおけるカルボニル基の不斉アルキル化の方法。

【請求項2】

ワンポット型で行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

ステップa)およびステップb)の順序が逆であるか、またはホウ酸もしくはボロン酸の誘導体、およびキラル補助剤（化合物A）が化合物Kに同時に添加される、請求項1または2のいずれか一項に記載の方法。

【請求項4】

反応混合物が、ステップc)の前に蒸留ステップを介してステップa)およびステップb)の副生成物を実質的に除去される、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

$R_1$ が、 $C_{1-10}$ -アルキルまたは $C_{1-10}$ -アルコキシである、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項6】

$R_2$ および $R_3$ が同一であり、ヒドロキシまたは $C_{1-10}$ -アルコキシである、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】

反応混合物が、ステップc)の前に蒸留されて水または $C_{1-10}$ -アルコールを除去する、請求項4と組み合わせる請求項6に記載の方法。

【請求項8】

前記ホウ酸またはボロン酸の誘導体が、フェニルボロン酸、トリメチルボレート、トリイソプロピルボレート、ジイソプロピルブチルボロネート、ジイソプロピルメチルボロネート、メチルボロン酸、またはトリメチルボロキシンから選択される、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項9】

前記アンカー基がヒドロキシル基である、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

カルボニル基の炭素原子が、アンカー基を有する炭素原子から、1～6オングストローム離れている、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

カルボニル基の炭素原子が、アンカー基を有する炭素原子から、0～4原子離れている、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

50

## 【請求項 1 2】

$n$  が 1 であり、 $X$  が窒素である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 1 3】

キラルアルコールがキラルアミノアルコールである、請求項 1 2 に記載の方法。

## 【請求項 1 4】

キラルアミノアルコールが、 $N$ -メチルエフェドリン、 $N$ -メチルプソイドエフェドリン、2-ジメチルアミノ-1-フェニルエタノール、キニーネ、キニジン、シンコニジン、またはシンコニンから選択される、請求項 1 3 に記載の方法。

## 【請求項 1 5】

有機マグネシウム化合物が、アルキルマグネシウム、アルケニルマグネシウム、またはアルキニルマグネシウムである、請求項 1 に記載の方法。

10

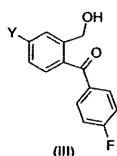
## 【請求項 1 6】

化合物  $K$  が、 $\alpha$ -ヒドロキシ-ケトン、 $\alpha$ -アミノ-ケトン、および  $\alpha$ -スルフヒドリル-ケトンからなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 7】

化合物  $K$  が、式 ( I I I )

## 【化 3】



20

[ 式中、 $Y$  は、シアノ、あるいはクロロ、ブロモ、ヨードまたは  $CF_3$  -  $(CF_2)_n$  -  $SO_2$  -  $O$  - ( 式中、 $n$  は 0 ~ 8 である )、 $CH_2OH$  もしくは保護した  $CH_2OH$ 、 $CH_2NH_2$  もしくは保護した  $CH_2NH_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHR_2$ 、 $-OR_2$ 、( 式中、 $R_2$  は、水素または  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルである )、 $CONR_3R_4$  ( 式中、 $R_3$  および  $R_4$  は、水素、場合により置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、アリール -  $C_{1-6}$  アルキルもしくはアリールから選択されるか、または  $R_3$  および  $R_4$  は共に結合して、 $S$  原子、 $O$  原子、または追加の  $N$  原子を場合により含む 5 員環もしくは 6 員環を形成する )、または  $CHOR_5OR_6$  ( 式中、 $R_5$  および  $R_6$  は独立に、アルキル、アリール、ヘテロアリールから選択されるか、または  $R_5$  および  $R_6$  は共に結合して、5 員環または 6 員環を形成する )、または他の保護した  $-CHO$  基から選択されるシアノ基に変換可能な基である ]

30

の化合物である、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 8】

有機マグネシウム化合物が、式 ( V I I I )

## 【化 4】



[ 式中、点線は、単結合、二重結合または三重結合であり；

40

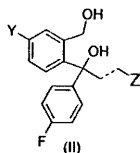
$M$  は、マグネシウムであり；および

$Z$  は、 $-CH_2-N(CH_3)_2$  または  $-CH_2-N(CH_3)_2$  に変換してよい基である ] の有機マグネシウム化合物である、請求項 1 7 に記載の方法。

## 【請求項 1 9】

$M$  が  $Mg$  であり、 $Z$  が、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、または  $-CH_2-N(CH_3)_2$  に変換することができる基であり、式 ( I I ) のジオールが、エナンチオマー的に濃縮されている、またはエナンチオマー的に純粋な形態で得られる、請求項 1 8 に記載の方法

## 【化 5】



[ 式中、Y は、シアノ、あるいはクロロ、ブロモ、ヨードまたは  $\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_n - \text{SO}_2 - \text{O} -$  (式中、n は 0 ~ 8 である)、 $\text{CH}_2\text{OH}$  もしくは保護した  $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$  もしくは保護した  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHR}_2$ 、 $-\text{OR}_2$ 、(式中、 $\text{R}_2$  は、水素または  $\text{C}_{1-6}$  アルキルカルボニルである)、 $\text{CONR}_3\text{R}_4$  (式中、 $\text{R}_3$  および  $\text{R}_4$  は、水素、場合により置換されている  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、アリール -  $\text{C}_{1-6}$  アルキルもしくはアリールから選択されるか、または  $\text{R}_3$  および  $\text{R}_4$  は共に結合して、S 原子、O 原子、または追加の N 原子を場合により含む 5 員環もしくは 6 員環を形成する)、または  $\text{CHOR}_5\text{OR}_6$  (式中、 $\text{R}_5$  および  $\text{R}_6$  は独立に、アルキル、アリール、ヘテロアリールから選択されるか、または  $\text{R}_5$  および  $\text{R}_6$  は共に結合して、5 員環または 6 員環を形成する)、または他の保護した -CHO 基から選択されるシアノ基に変換可能な基である ]。

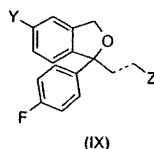
10

## 【請求項 20】

式 (IX) の化合物を形成するための、式 (II) のジオール閉環のステップをさらに含む、請求項 19 に記載の方法

20

## 【化 6】



[ Y および Z は、上記請求項 19 において定義した通りである ]。

## 【請求項 21】

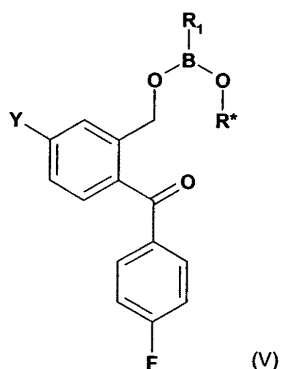
式 (IX) の化合物がエシタロプラムである、請求項 20 に記載の方法。

## 【請求項 22】

式 (V) の化合物

30

## 【化 7】



40

[ 式中、 $\text{R}_1$  は、 $\text{C}_{1-10}$  - アルキルまたは  $\text{C}_{1-10}$  - アルコキシであり、Y は、シアノ基、あるいはクロロ、ブロモ、ヨードまたは  $\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_n - \text{SO}_2 - \text{O} -$  (式中、n は 0 ~ 8 である)、 $\text{CH}_2\text{OH}$  もしくは保護した  $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$  もしくは保護した  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHR}_2$ 、 $-\text{OR}_2$ 、(式中、 $\text{R}_2$  は、水素または  $\text{C}_{1-6}$  アルキルカルボニルである)、 $\text{CONR}_3\text{R}_4$  (式中、 $\text{R}_3$  および  $\text{R}_4$  は、水素、場合により置換されている  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、アリール -  $\text{C}_{1-6}$  アルキルもしくはアリールから選択されるか、または  $\text{R}_3$  および  $\text{R}_4$  は

50

共に結合して、S原子、O原子、または追加のN原子を場合により含む5員環もしくは6員環を形成する)、または $\text{CHOR}_5\text{OR}_6$  (式中、 $\text{R}_5$ および $\text{R}_6$ は独立に、アルキル、アリール、ヘテロアリールから選択されるか、または $\text{R}_5$ および $\text{R}_6$ は共に結合して、5員環または6員環を形成する)、または他の保護した-COH基から選択されるシアノ基に変換可能な基であり、 $\text{O}-\text{R}^*$ は、キラルアルコールの残基である]。

【請求項23】

Yが、場合により置換されているオキサゾール基、4,5-ジヒドロオキサゾール基、チアゾール基、または4,5-ジヒドロチアゾール基も含む、請求項22に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

この発明は、カルボニル基の立体選択的アルキル化のための方法および中間体に関する。本発明は、特に、抗うつ剤エスシタロプラムの立体選択的調製を可能にする。

【背景技術】

【0002】

第4級炭素原子の不斉構築方法は稀有である。このことは、第3級アルコールの合成に特に当てはまり、第3級アルコールの合成は、依然として、合成有機化学者にとって挑戦を象徴する。第3級アルコールの不斉調製の最も直接的な手法は、有機金属試薬のケトンへの立体選択的付加である。しかし、試薬の制御および触媒の方法は数例に限られている (参照: Ramon, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 284-287)。したがって、キラル第3級アルコールの調製方法が必要である。

20

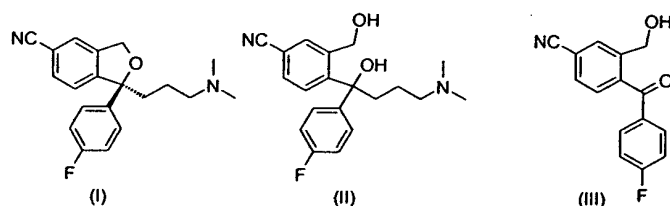
【0003】

特定の対象である第3級アルコールは、定着した抗うつ剤である薬剤エスシタロプラム (I) の製造において重要な中間体である式 (II) の化合物である。これは、選択的中枢作用性のセロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン; 5-HT) 再取込み阻害剤であり、したがって抗うつ活性を有する。

【0004】

【化8】

30



【0005】

エスシタロプラムは、H. Lundbeck A/SによりEP347066において初めて開示された。この特許公報において、該物質の権利が主張され、合成中間体のR-エナンチオマーおよびS-エナンチオマーの分離に基づく2つの調製方法、続いて、エナンチオマー的に純粋なジオール (II) またはこの不安定性エステルのエスシタロプラム (I) への変換が示されている。

40

【0006】

第一の方法として、ラセミの4-[4-ジメチルアミノ-1-(4-フルオロ-フェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-ヒドロキシメチル-ベンゾニトリル (式 (II)) の、(キラル酸塩化物を使用することにより) 対応する2つのジアステレオマーエステルへの転換が挙げられ、対応する2つのジアステレオマーエステルは、アキラル固定相または分別結晶上のクロマトグラフィーにより分離することができる。望ましい立体化学作用を持つエステルは、塩基促進閉環反応によってエスシタロプラムに変換される。式 (II)

50

) のラセミ体ジオール、およびシタロプラムの合成におけるこの使用は、US 4 6 5 0 8 8 4 に開示されている。

【0007】

EP 3 4 7 0 6 6 に記載されている第二の方法は、分割剤として (+) - ジ - O' , O' - トルオイル酒石酸を使用する古典的な分割による、式 (II) のラセミ体ジオールの分離に基づいている。EP 3 4 7 0 6 6 に従ったこの分割の収率は、55% (ラセミ体ジオール (II) を元に算出すると 27.5%) である。エナンチオマー的に純粋なジオールは、次の脱水閉環反応 (MSCI、Et<sub>3</sub>N) にかけてエスシタロプラムを得る。

【0008】

WO 0 3 / 0 0 6 4 4 9 には、キラル固定相上の分取クロマトグラフィーによるジオール (II) のエナンチオマー分離が開示されている。99% を超える ee' s (エナンチオマー過剰率)、および 95% を超える収率 (ラセミ体ジオール (II) を元に算出すると 47.5%) が、この分離方法により得ることができる。大規模クロマトグラフィーは、炭水化物型固定相上の SMB 技術 (SMB = 疑似移動床) を使用することにより技術的に実現される。エナンチオマー的に純粋なジオール (II) のエスシタロプラムへの変換は、EP 3 4 7 0 6 6 に従って行う。

【0009】

WO 0 4 / 0 1 4 8 2 1 には、第四の手法が開示されており、この第四の手法は、式 (II) のラセミ体ジオール分離のための酵素 (エステラーゼおよびリパーゼ) の使用に依存している。ラセミ体ジオール (II) もしくはラセミ体ジオール (II) のエステルの速度論的な酵素的アシル化または脱アシル化の結果、それぞれ、式 (II) のジオールとしてエナンチオマーの 1 つ、およびジオール (II) エステルとして第二のエナンチオマーを優先的に含有する混合物となる。分離後、閉環が上記した通りに行われることができる。

【0010】

高光学純度のエスシタロプラムへの上記 4 方法はいずれも、式 (II) のラセミ体ジオールから出発している。これらの方法のいずれによっても、得られるエスシタロプラムの理論上の全収率は、ラセミ体ジオール (II) に対して 50% が限度である。

【0011】

ラセミ体ジオール (II) の分離に基づいておらず、エナンチオマー的に濃縮されている、またはエナンチオマー的に純粋な式 (II) のジオールの不斉合成は、非常に望ましいにもかかわらずこれまで報告されていない。こうした合成は、エスシタロプラムへの全収率を有意に増加すると思われる。

【0012】

ここで、ホウ酸またはボロン酸の誘導体が、アルキル化するカルボニル基を含有する化合物にキラル基を付加するための成分を架橋するのに有用であることを見出した。したがって、前記ボレートおよびボロネートは、カルボニル基、およびホウ酸またはボロン酸の誘導体と反応可能な官能基 (以下「アンカー」基と称する) を含有する化合物におけるカルボニル基の不斉アルキル化の方法において有用である。不斉アルキル化は、アルキル化するカルボニル基、およびホウ酸またはボロン酸の誘導体と反応可能なアンカー基を含有する化合物と、ホウ酸またはボロン酸の誘導体とを混合し、キラルアルコールを添加し、有機金属化合物を添加することにより行うことができる。アルキル化反応の後、ボレートおよびボロネートは、加水分解により容易に除去することができる。

【0013】

本発明の方法を使用することにより、ジオール (II) の所望の S - エナンチオマー (または対応する R - エナンチオマー) を、高収率で調製することができる。したがって、ラセミ体ジオール (II) の分離を必要とすることなくエスシタロプラムを合成することができる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 4 】

本発明は、

- a) 化合物 K をホウ酸またはボロン酸の誘導体と混合するステップと、  
 b) キラル補助剤 (化合物 A) を添加するステップと、  
 c) 有機金属化合物 (R - M) を添加するステップと

を含む、カルボニル基、およびホウ酸またはボロン酸の誘導体と反応可能なアンカー基を含有する化合物 (化合物 K) におけるカルボニル基の不斉アルキル化の方法であって、ここで化合物 K が、  
 -、  
 -、  
 - および - ヒドロキシ - ケトンもしくはアルデヒド、  
 -、  
 -、  
 - および - アミノ - ケトンもしくはアルデヒド、および -、  
 -、  
 - および - スルフヒドリル - ケトンもしくはアルデヒドからなる群から選択される、前記方法に関する。

10

【課題を解決するための手段】

## 【 0 0 1 5 】

スキーム 1 は、好ましい補助剤のキラルアルコールを介する本発明の方法の例である。

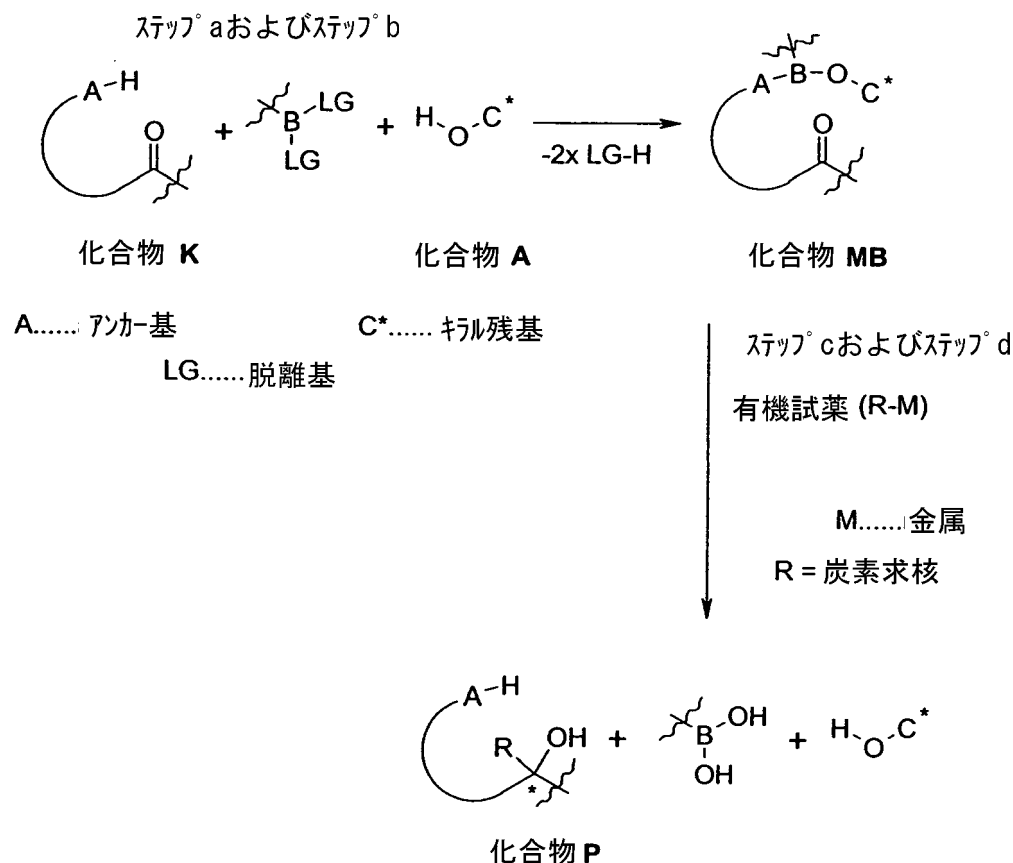
## 【 0 0 1 6 】

本発明の方法は、速く経済的で簡便であり、高収率、および高いエナンチオマー過剰率でキラル第 3 級アルコールを生成するという利点を有する。さらなる利点は、本発明の方法は、ワンポット型において行うことができることである。

## 【 0 0 1 7 】

## 【 化 9 】

20



30

40

スキーム 1

## 【 0 0 1 8 】

トグル線で記した結合は、さらに下記で定義した通り、これらの残基の 1 つへの結合を表す。化合物 K における半円は、アンカー基およびカルボニル基が同じ分子内にあることを表す。

## 【 0 0 1 9 】

50

これら 2 個の基を結合する好ましい方法を下記に明記する。好ましいホウ酸またはボロン酸の誘導体は、フェニルボロン酸、トリメチルボレート、トリイソプロピルボレート、ジイソプロピルブチルボロネート、ジイソプロピルメチルボロネート、メチルボロン酸、またはトリメチルボロキシン、特にジイソプロピルメチルボロネート、メチルボロン酸またはトリメチルボロキシンである。

【0020】

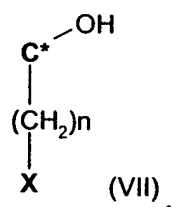
ホウ酸またはボロン酸の誘導体と反応可能な好ましいアンカー基 (A - H) は、ヒドロキシル基、アミノ基、カルボキシル基、およびスルフヒドリル基であり、ヒドロキシル基が特に好ましい。

【0021】

好ましいキラル補助剤 (化合物 A) はキラルアルコール、特に、式 (VII)

【0022】

【化10】



(式中、C\* はキラル炭素であり、n は 1 であり、X は窒素である。) の構成成分を含むようなキラルアルコールであり、キラルアミノアルコール、N - メチルエフェドリン、N - メチルプソイドエフェドリン、2 - ジメチルアミノ - 1 - フェニルエタノール、キニーネ、キニジン、シンコニジン、またはシンコニンが特に好ましい。

【0023】

立体選択的アルキル化のための好ましい有機金属化合物 (R - M) は、有機マグネシウム化合物である。特に式 (II) のジオール合成に関し、好ましい有機マグネシウム化合物は N, N - ジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリドである。

【0024】

式 (II) のジオールをさらに処理して閉環を行い、エシタロプラムを形成することができる。

【0025】

さらに本発明は、新規方法中に形成される様々な中間体から、カルバニオンによる求核置換に適当な官能基、およびホウ酸もしくはボロン酸の誘導体と反応可能なアンカー基を含有する出発化合物と、出発化合物におけるカルボニル基の立体選択的反応を誘導可能なキラル補助剤の間のリンカー成分としてのボレートまたはボロネートの使用に関する。さらに本発明は、結晶形である式 (III) のヒドロキシケトンに関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

本発明は、

a) 化合物 K をホウ酸もしくはボロン酸の誘導体と混合するステップと、  
b) キラルアルコールのようなキラル補助剤を添加するステップと、  
c) 有機金属化合物を添加するステップと  
を含む、カルボニル基、およびホウ酸またはボロン酸の誘導体と反応可能なアンカー基を含有する化合物 K におけるカルボニル基、好ましくはケト基の不斉アルキル化の方法であって、ここで化合物 K が、  
-、-、- および - ヒドロキシ - ケトンもしくはアルデヒド、-、-、- および - アミノ - ケトンもしくはアルデヒド、および -、-、- および - スルフヒドリル - ケトンもしくはアルデヒドからなる群から選択される、前記方法に関する。

【0027】

スキーム 1 は、本発明の方法の好ましい実施形態の例である。最終の加水分解ステップ

10

20

30

40

50



d) は、ステップ c) におけるカルボニル基アルキル化の後で加えて、生成物 (化合物 P) を含有する第 3 級アルコールを得るのが好ましい。

【0028】

不斉アルキル化は、生成物ジオールの 2 つの可能なエナンチオマーのうち 1 つが優先的に形成されることを意味する。金属オルガニルの添加は、生成物ジオールの 1 つのエナンチオマーに有利な立体面制御をしながら進める。

【0029】

これは、ステップ a) およびステップ b) の後で得られるキラル混合のボロネートまたはボレート (化合物 MB) に有機金属化合物を添加すること (ステップ c) が、ジアステレオ選択的であることを暗示している。

10

【0030】

混合ボロネートまたは混合ボレート (化合物 MB) に有機金属化合物を添加した後で得られる混合物の組成物は、使用する特定のキラル補助剤 (化合物 A)、および反応が行われる条件に依存する。本発明に従った不斉付加の特徴は、他方と比較して、非常に大量の式 (II) の 1 つのエナンチオマーである生成物 (化合物 P) が形成されることである。S - エナンチオマー対 R - エナンチオマー (または R 対 S) の割合は 1 対 1 とは異なり、通常少なくとも 10 対 1 であり、15 対 1 より大きいのが好ましい。

【0031】

ステップ a)、ステップ b)、およびステップ c)、存在する場合はステップ d) も、同じ不活性媒体で行われるのが好ましく、媒体は非プロトン性溶媒であるのが好ましい。適当な有機溶剤は、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、DMF、DMSO、ジオキサン、DME、ジグリム、ニトロメタン、メチル tert - ブチルエーテル、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、もしくは NMP、またはこれらの混合物であり、トルエン、およびジメトキシエタン/テトラヒドロフラン混合物が特に好ましい。

20

【0032】

通常、基質化合物 K、ホウ酸またはボロン酸の誘導体、およびキラル補助剤 (化合物 A)、例えばキラルアルコールは、基質のアンカー基、およびキラル補助剤、例えばキラルアルコールの両方をホウ酸もしくはボロン酸の誘導体に添加できるのに十分な時間、穏和な条件下で非プロトン性溶媒において混合して、ホウ素原子がキラル補助化合物を基質に結合している置換ホウ酸または置換ボロン酸を生成する。

30

【0033】

ステップ a) およびステップ b) の順番は重要ではない。基質化合物 K、キラル補助化合物、およびホウ酸またはボロン酸の誘導体の反応系への添加は、順序不同で行うことができる。

【0034】

化合物 K を、ホウ酸もしくはボロン酸の誘導体と最初に混合し、次いでキラルアルコールのようなキラル補助剤を添加してもよいし、または化合物 K をキラルアルコールのようなキラル補助剤と最初に混合し、次いでホウ酸もしくはボロン酸の誘導体を添加してもよいし、またはキラルアルコールのようなキラル補助剤、およびホウ酸もしくはボロン酸の誘導体を、不活性媒体において基質に同時に添加してよい。いずれの場合においても、ホウ素原子がキラル補助化合物を基質に繋いでいる置換ホウ酸もしくは置換ボロン酸の誘導体が形成される。

40

【0035】

基質化合物 K、キラル補助剤 (化合物 A)、およびホウ酸またはボロン酸の誘導体の縮合は、基質化合物 K に対し、ホウ酸またはボロン酸の誘導体 0.8 当量から 1.8 当量、より好ましくは 1.0 当量から 1.2 当量を使用して行われる。

【0036】

基質化合物 K、キラル補助剤 (化合物 A)、およびホウ酸またはボロン酸の誘導体の縮合は、基質化合物 K に対し、キラル補助剤 0.8 当量から 2.0 当量、より好ましくは 1.0 当量から 1.4 当量を使用して行われる。

50

## 【 0 0 3 7 】

ステップ a ) において使用される特定のホウ酸またはボロン酸の誘導体に依存して、水、アルコール、アミン、または H X ( 但し、X = ハロゲン ) は、ステップ a ) およびステップ b ) 中に形成される。これらの副生成物は、例えば、ステップ c ) の有機金属化合物添加の前に、( 副生成物が H X の場合 ) 共沸蒸留または塩形成、続いてる過により除去して混合ボロネート ( 化合物 M B ) に平衡移動させるのが好ましい。当技術者には、場合によって、例えば、生成した副生物が方法ステップの溶媒中の不溶性気体である場合、活性除去が必要とは限らないことを理解する。しかし、副生物を反応混合物から実質的に除去することが通常好ましい。好ましい実施形態において、副生物は水またはアルコールであり、反応混合物をステップ c ) の前に共沸蒸留にかけ、ステップ a ) およびステップ b ) の副生成物を実質的に除去するのが好ましい。副生物が水である場合、カールフィッシャー滴定により測定して、0 . 5 w / v % 未満まで、より好ましくは 0 . 1 w / v % 未満まで除去するのが好ましい。副生物がアルコールである場合、ガスクロマトグラフィーにより測定して、0 . 5 w / v % 未満まで、より好ましくは 0 . 1 w / v % 未満まで除去するのが好ましい。

10

## 【 0 0 3 8 】

水またはアルコールの除去は、当技術者に知られている代替法、例えば、分子ふるいの添加、または例えば乾燥剤のような、水を取り出すことが可能な試薬による除去によって達成することもできる。副生物が H X である場合、塩形成による除去が好ましい。これは、第 3 級アミンなどの適当な塩基の添加によりもたらされることができる。

20

## 【 0 0 3 9 】

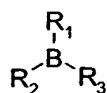
共沸蒸留は減圧下で優先的に実行される。こうした蒸留ステップは、通常最高 3 時間かかる。

## 【 0 0 4 0 】

本発明の方法のための好ましいホウ酸またはボロン酸の誘導体は、式 V I

## 【 0 0 4 1 】

## 【 化 1 1 】



(VI)

30

( 式中、R<sub>1</sub> は、水素、C<sub>1</sub> - 10 - アルキル、C<sub>2</sub> - 10 - アルケニル、C<sub>2</sub> - 10 - アルキニル、C<sub>6</sub> - 10 - アリール、C<sub>7</sub> - 16 アルカリール、4 - 10 員複素環残基、C<sub>1</sub> - 10 - アルコキシ、C<sub>1</sub> - 10 - アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - 10 - アルキルチオ、ヒドロキシ、またはシアノであり、R<sub>2</sub> は、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - 10 - アルコキシ、C<sub>1</sub> - 10 - アリールオキシ、C<sub>1</sub> - 10 - ジアルキルアミノ、または S 原子、N 原子、もしくは O 原子によりホウ素原子に結合している 4 - 10 員複素環残基であり、R<sub>3</sub> は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - 10 - アルコキシ、C<sub>1</sub> - 10 - アリールオキシ、C<sub>1</sub> - 10 - ジアルキルアミノ、または S 原子、N 原子、もしくは O 原子によりホウ素原子に結合している 4 - 10 員複素環残基であるか、または

40

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は互いに結合して、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が結合しているホウ素原子を含む 5 - 10 員環構造を形成し、該環構造は、1 つまたは 2 つの追加のホウ素原子、および / または酸素原子、および / または窒素原子を含有してよい。 ) の誘導体である。

## 【 0 0 4 2 】

R<sub>1</sub> は、C<sub>1</sub> - 10 - アルキルまたは C<sub>1</sub> - 10 - アルコキシ、特に C<sub>1</sub> - 6 - アルキルであるのがより好ましく、メチルまたはエチル、特にメチルであるのが最も好ましい。

50

## 【 0 0 4 3 】

好ましいボレートおよびボロネートにおいて、 $R_2$  および  $R_3$  は同一であり、ヒドロキシまたは  $C_{1-10}$ -アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、またはイソプロポキシである。本発明のさらに好ましい実施形態において、 $R_1$  はメチルであり、 $R_2$  および  $R_3$  は、ヒドロキシまたは  $C_{1-10}$ -アルキルオキシである。別法として、 $R_1$  は  $C_{1-10}$ -アルコキシであり、 $R_2$  および  $R_3$  は、ヒドロキシまたは  $C_{1-10}$ -アルコキシである。したがって、非常に好ましいボレートまたはボロネートは、フェリルボロン酸、ジメトキシメチルボラン、トリメチルボレート、トリイソプロピルボレート、ジイソプロピルブチルボロネート、ジイソプロピルメチルボロネート、メチルボロン酸、およびトリメチルボロキシンであり、ジイソプロピルメチルボロネート、メチルボロン酸、およびトリメチルボロキシンが最も好ましい。

10

## 【 0 0 4 4 】

これらの好ましいボレートおよびボロネートの使用は、水またはアルコールがステップ a) およびステップ b) 中に生成するが、ステップ c) の前に反応混合物から容易に除去することができるという利点を有する。これは、例えば、場合により減圧下、周囲温度から穏やかな高温（約 35 から 90 ）で共沸蒸留するか、または分子ふるいの添加により達成することができる。

## 【 0 0 4 5 】

アンカー基の機能に関する限り、この目的はホウ酸もしくはボロン酸の誘導体の付加部位として働くことである。本発明の方法のための好ましいアンカー基は、ヒドロキシル基、モノ-もしくはジ-置換または非置換のアミン、またはスルフヒドリル基、特にヒドロキシル基である。

20

## 【 0 0 4 6 】

いずれの理論にも束縛されるものではないが、本発明の好ましい実施形態において、ホウ素を繋げた一時的な補助基はアルキル化反応の遷移状態の立体化学に影響すると考えられる。ステップ c) におけるアルキル化反応の立体化学制御に適切な系の生成を促進するため、こうした基質は、アルキル化されるカルボニル基の炭素原子が、アンカー基を担持する炭素原子から、1 から 6 オングストローム、好ましくは 1 . 3 から 3 オングストローム離れているのが好ましい。この空間要件を満たすため、空間要件を満たす基質分子の利用可能な配置がある限り、カルボニル基およびアンカー基を基質分子における多数の原子から分離することができる。しかし、カルボニル基の炭素原子は、アンカー基を担持する炭素原子から、0 から 4 原子、好ましくは 1 から 4 炭素原子、より好ましくは 2 または 3 炭素原子離れているのが好ましい。例えば、単語の B U T において、B 文字は、1 文字、U 文字だけ、T 文字から離れている。

30

## 【 0 0 4 7 】

好ましい基質化合物 K は、          、          、          、および           -ヒドロキシ-ケトンもしくはアルデヒド、          、          、          、および           -アミノ-ケトンもしくはアルデヒド、ならびに           、          、          、および           -スルフヒドリルケトンもしくはアルデヒド、特に           -ヒドロキシ-ケトンもしくはアルデヒド、          -アミノ-ケトンもしくはアルデヒド、および           -スルフヒドリル-ケトンもしくはアルデヒドから選択される。ケトンは、アルデヒド上にあるのが好ましい。フェニル置換基をケト基に隣接して置くのが好ましい。

40

## 【 0 0 4 8 】

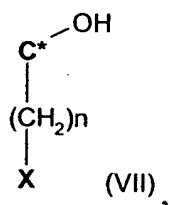
有機金属試薬と、またはホウ酸もしくはボロン酸と相容性のない、基質（化合物 K）に存在する他の官能基を保護する必要があることは、当分野の技術者には明らかである。

## 【 0 0 4 9 】

本発明の方法のステップ b) において使用されるキラル補助化合物は、キラルアミンまたはキラルチオールでよいが、キラルアルコール、特に式 ( V I I )

## 【 0 0 5 0 】

## 【化 1 2】



(式中、C<sup>\*</sup> はキラル炭素であり、n は 0 から 3 の整数であり、X は自由電子対を有するヘテロ原子である。)

の構成成分を含むキラルアルコールが好ましい。こうしたヘテロ原子は、例えば、酸素、硫黄、および窒素であり、窒素が特に好ましい。n は 1 であるか、または X は窒素であるのが好ましく、n が 1 であり、X が窒素であるのが最も好ましい。いずれの理論にも束縛されるものではないが、本発明の好ましい実施形態において、ホウ素付着補助基のヘテロ原子は、アルキル化ステップ c) において使用される有機金属化合物の金属をキレート化する系の一部であるので、アルキル化反応の遷移状態の立体化学に影響すると考えられる。

10

## 【0051】

これらの例において、X が窒素である場合、窒素は、第 3 級アミンの一部であるのが好ましい。

## 【0052】

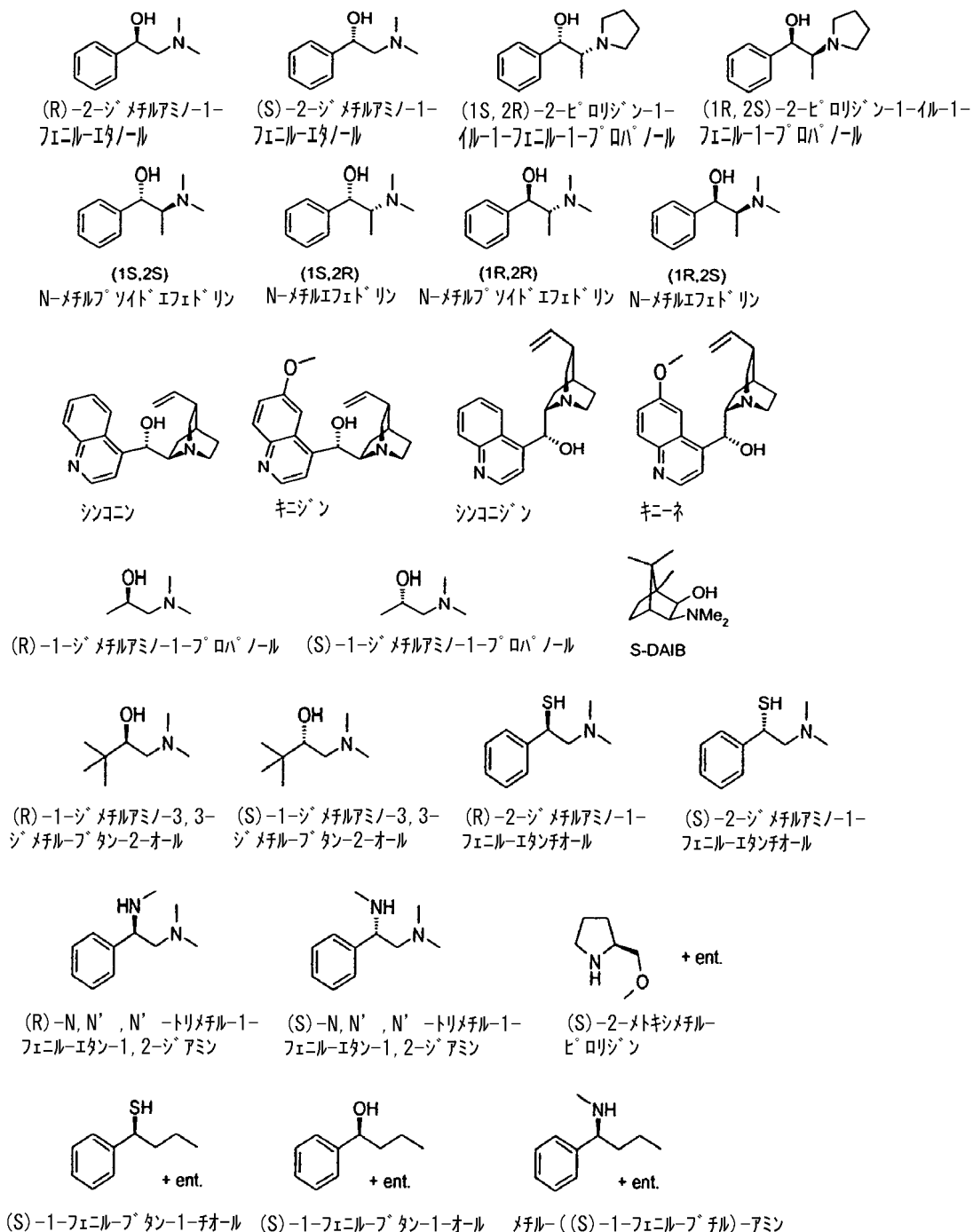
好ましいキラルアミノアルコールは、1S, 2S - N - メチルプソイドエフェドリン、1R, 2R - N - メチルプソイドエフェドリン、1S, 2R - N - メチルエフェドリン、もしくは 1R, 2S - N - メチルエフェドリンなどのエフェドリン誘導体、または 1S - 2 - ジメチルアミノ - 1 - フェニルエタノールもしくは 1R - 2 - ジメチルアミノ - 1 - フェニルエタノール、またはシンコニジン、キニジン、シンコニン、もしくはキニーネなどのキナ皮アルカロイドである(好ましいキラル補助基に関し、下記スキームも参照のこと; 1つのエナンチオマーしか示していないが、当技術者は、他のエナンチオマーを使用して逆の結果を得られることを理解する)。

## 【0053】

20

30

## 【化 13】



10

20

30

## 【0054】

本発明の方法のコンテキストにおいてこれらのキラル補助基は、グリニャール試薬などの有機金属化合物により、高度の立体選択性でカルボニル基のアルキル化を導くことができることを見出した。

40

## 【0055】

ステップ a) およびステップ b) における基質 (化合物 K)、キラル補助剤 (化合物 A)、およびホウ酸またはボロン酸の誘導体の縮合は、10 と 140 の間、より好ましくは 20 と 120 の間で通常行われ、混合ボロネートまたは混合ボレート、ならびにそれぞれ 1 当量の  $\text{HR}_2$  および  $\text{HR}_3$  を得る。  $\text{R}_2$  および  $\text{R}_3$  は、上記の通り、使用するホウ酸またはボロン酸の誘導体に依存する。

## 【0056】

$\text{HR}_2$  および  $\text{HR}_3$  は、蒸留、共沸蒸留により、化学反応により、または吸着 / 吸収に

50

より除去するのが好ましい。H R<sub>2</sub> および H R<sub>3</sub> の除去は、室温で、または好ましくは 30 と 70 の間のように若干高温で通常行われる。必要であれば、H R<sub>2</sub> および H R<sub>3</sub> の除去を減圧下で行うことができる。バッチサイズに依存して、蒸留過程は通常最高 3 時間かかる。

【 0 0 5 7 】

本発明の好ましい実施形態において、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> はヒドロキシであり、次いで、基質（化合物 K）、キラル補助剤（化合物 A）、およびホウ酸もしくはボロン酸の誘導体の縮合中に形成される H<sub>2</sub>O は、共沸蒸留により、または分子ふるいの添加により除去される。水の除去は、当分野の技術者に知られている任意の他の方法によっても達成されることができる。

10

【 0 0 5 8 】

別の好ましい実施形態において、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> - アルコキシである。次いで、基質（化合物 K）、キラル補助剤（化合物 A）、およびホウ酸またはボロン酸の誘導体の縮合中に形成される対応するアルコールは、蒸留または共沸蒸留により除去される。R<sub>2</sub>H および R<sub>3</sub>H の除去は、当分野の技術者に知られている任意の他の方法によっても達成することができる。

【 0 0 5 9 】

本発明の主な利点は、この方法を行うのに、通常の実験装置を使用できることである。カルボニル基への有機金属試薬の非 - 不斉付加と比較して、有機金属試薬の添加前の化合物 MB の形成により、ほんのわずかな長くなる工程所要時間が必要である。

20

【 0 0 6 0 】

ステップ c) において使用される有機金属化合物は、有機マグネシウム化合物、有機亜鉛化合物、有機カドミウム化合物、有機セリウム化合物、有機リチウム化合物、有機チタン化合物、有機マンガン化合物、有機アルミニウム化合物、有機鉄化合物、または有機スズ化合物であるのが好ましい。有機金属化合物は、キレート化制御下で反応する [ および、マグネシウム、チタン、セリウム、鉄マンガン、亜鉛、スズ、アルミニウムなどの金属を含有している ] ことが知られており、リチウムまたはアルミニウムなどの金属を含む非キレート化剤上にあるのが好ましい。有機金属化合物は、カルボニル基に対して比較的高度の反応性を示すことが好ましい。この理由から、アルキルマグネシウム、アルケニルマグネシウム、またはアルキニルマグネシウムなどの有機マグネシウム化合物が有機金属化合物として最も好ましい。

30

【 0 0 6 1 】

有機金属試薬が、アルキル残基またはアルケニル残基をカルボニル基に変換する場合、アルキル化ステップ c) は、- 100 と 20 の間、より好ましくは - 60 と - 30 の間で通常行われる。温度が低いほうが、基質化合物 K のカルボニル基への有機金属化合物添加の選択性が良好であると見られる。しかし、実践上の理由により、- 80 から - 30 の反応温度が好ましい。

【 0 0 6 2 】

完全変換のために、有機金属化合物を 1 当量から 3 当量使用する。優先的に、有機金属化合物を 2 当量添加する。有機金属化合物は、適切な形態、または溶液で添加することができる。

40

【 0 0 6 3 】

好ましい実施形態において、有機金属化合物は溶液で添加する。溶媒は、任意の有機非プロトン性溶媒であってよい。適当な有機溶剤は、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジグリム、メチル tert - ブチルエーテル、またはジメトキシメタンである。最も優先的に、溶媒はテトラヒドロフランである。

【 0 0 6 4 】

好ましい実施形態において、グリニャール試薬を使用する。こうした試薬を使用することにより、カルボニル基への添加は速く、通常、バッチサイズに依存して約 30 分である。

50

## 【 0 0 6 5 】

有機金属化合物添加後の反応物に、水、塩水溶液、水性酸、または水性塩基を続いて添加することにより、エナンチオマー的に濃縮されている生成化合物 P、キラル補助化合物 A、およびホウ酸またはボロン酸が得られる。

## 【 0 0 6 6 】

水、水性酸、または水性塩基の添加により、混合ボレートまたは混合ボロネートの加水分解が即座に起きる。水の代わりに、過剰な  $C_{1-10}$  アルコールを使用することができる。これにより、化合物 P および化合物 A に加えて、対応するホウ素またはボロン酸  $C_{1-10}$  アルキルエステルが得られる。

## 【 0 0 6 7 】

反応混合物からの生成化合物 P の単離は当分野の技術者に知られている方法に従って行うことができ、単離方法は使用するキラル補助化合物に依存する。こうした方法として、抽出、蒸留、結晶化、またはクロマトグラフィーが挙げられる。

## 【 0 0 6 8 】

ステップ a ) およびステップ b ) の後で得られた混合ボロネートまたは混合ボレートに有機金属化合物を添加後得られた生成混合物の正確な組成は、使用される特定のキラル補助化合物、および反応が行われる条件に依存する。本発明に従った不斉付加の特徴は、他と比較して非常に大量の生成化合物 P の 1 つのエナンチオマーが形成されることである。生成物 ( 化合物 P ) は、 $> 50\%$  のエナンチオマー過剰率 ( e e ) で通常得られる。好ましい実施形態において、e e は  $90\%$  を超える。

## 【 0 0 6 9 】

生成物 ( 化合物 P ) への基質 ( 化合物 K ) の変換は  $50\%$  を超え、通常  $95\%$  を超え、より好ましくは  $98\%$  を超える。有機金属試薬 ( ステップ c ) の 1 当量を超える添加により、変換率が良くなる。優先的に、有機金属化合物 2 当量を添加する。有機金属化合物は、適切な形態、または溶液で添加することができる。

## 【 0 0 7 0 】

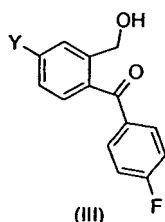
単離後に得られる生成物ジオールの光学純度は、さらなる処理の前にさらにもっと高めることができる。光学純度の向上は、例えば、US 4 9 4 3 5 9 0 に記載されているように光学活性酸によるジアステレオマーエステルまたは塩の結晶化により、または WO 0 3 / 0 1 1 2 7 8 に記載されているようにクロマトグラフィーにより、または他の方法により達成できる。

## 【 0 0 7 1 】

本発明は、好ましい実施形態において、エシタロプラムの合成のための重要な中間体である式 ( I I ) のジオールの調製方法に関する。したがって、好ましい実施形態において、ステップ a ) において使用される化合物 K は、式 ( I I I )

## 【 0 0 7 2 】

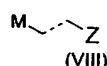
## 【 化 1 4 】



[ 式中、Y は、シアノ、またはシアノ基に変換可能な基であり、ステップ c ) において使用される有機金属化合物は、式 ( V I I I )

## 【 0 0 7 3 】

## 【 化 1 5 】



10

20

30

40

50

(式中、Mは金属である)  
 の有機金属化合物である。]  
 の化合物であり、上記式中、  
 【0074】

Zは、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、または $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ に変換してよい基、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{LG}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}-\text{N}_3$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OPg}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NPg}_1\text{Pg}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NPg}_1\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{Q}_1\text{R}_{11})(\text{Q}_2\text{R}_{12})$ 、 $-\text{C}(\text{Q}_1\text{R}_{13})(\text{Q}_2\text{R}_{14})(\text{Q}_3\text{R}_{15})$ 、 $-\text{COOR}_{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_{17}$ 、または $-\text{CONHR}_{18}$  (式中、Pgはアルコールの保護基であり、Pg<sub>1</sub>およびPg<sub>2</sub>は、アミノ基の保護基であり、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は独立に、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、および場合によりC<sub>1-6</sub>アルキルに置換されているアリールもしくはアリール-C<sub>1-6</sub>アルキルから選択されるか、またはR<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は、2個から4個の炭素原子の鎖を共に形成し、R<sub>13</sub>からR<sub>17</sub>はそれぞれ独立に、C<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、および場合によりC<sub>1-6</sub>アルキルに置換されているアリールまたはアリール-C<sub>1-6</sub>アルキルから選択され、R<sub>18</sub>は、水素またはメチルであり、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、およびQ<sub>3</sub>は、OおよびSから選択され、Lは、ハロゲンまたは $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}_{11}$ などの脱離基であり、R<sub>11</sub>は上記で定義した通りである。)などの基である。こうした転換(Zから $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ )は、WO01/43525、WO01/51478、WO01/68631、およびWO04/014821に記載されている。

10

20

【0075】

式(VIII)の有機金属化合物の点線は、単結合、二重結合、または三重結合であってよく、Mは、任意の金属または金属誘導体、好ましくはMgであり、Zは、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、または $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ に変換できる基である。好ましくは、点線は単結合であり、Mはマグネシウムまたは塩化マグネシウムであり、Zは $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ である。

【0076】

別の好ましい実施形態においては、式(VIII)の有機金属試薬の点線は、三重結合であり、Mは、マグネシウムまたは塩化マグネシウムまたは臭化物である。

30

【0077】

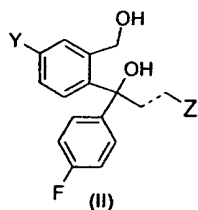
点線が二重結合または三重結合の場合、混合ボロネートVの生成物ジオール(II)への変換は、 $-40$ と $40$ の間、より好ましくは $0$ と $30$ の間で行われる。得られる化合物は、還元により式(II)のジオールに変換することができる。

【0078】

式(II)のジオールは、この特に好ましい本発明の方法により、エナンチオマー的に濃縮された形態、またはエナンチオマー的に純粋な形態

【0079】

【化16】



40

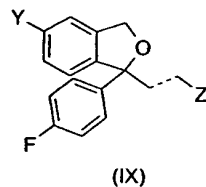
(式中、Yは、シアノ、またはシアノ基に変換可能な基である。)で得られる。式(II)のジオールは、次いで、エスタロプラム合成のために使用することができる。したがって、本発明はさらに、式(IX) (式中、YおよびZは、本明細書に定義した通りである。)の化合物を形成するための、式(II)のジオールの閉環というさらなるステップを含む方法に関する。

50



【 0 0 8 0 】

【 化 1 7 】



式 (IX) の好ましい化合物は、エシタロプラムである。

【 0 0 8 1 】

10

エシタロプラムへの式 (II) のジオールの変換は、US 4 9 4 3 5 9 0 に記載の通りに行うことができる。より好ましくは、式 (II) の化合物の閉環は、より低い温度で、テトラヒドロフラン、トルエン、DMSO、DMF、t-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、ジメトキシメタン、ジオキサン、アセトニトリル、または  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  などの不活性有機溶剤中で、化合物の炭酸エステル誘導体、カルボン酸エステル誘導体、スルフィン酸エステル誘導体、またはスルホン酸エステル誘導体を、 $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$  および他のアルコキシドなどの塩基、NaHもしくは他の水素化物、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミンなどの第3級アミン、またはピリジンで処理することにより行っ

【 0 0 8 2 】

20

てよい。  
Z が  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  ではない場合、Z 基の  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  への転換は、閉環の前または後で行うことができ、当分野の技術者に知られている方法に従って行うことができる。

【 0 0 8 3 】

Y がシアノ基ではない場合、Y のシアノ基への転換は、閉環の前または後で行うことができ、当分野の技術者に知られている方法に従って行う。

【 0 0 8 4 】

点線が二重結合または三重結合の場合、水素化は、閉環の前または後で、当分野の技術者に知られている方法に従って行うことができる。

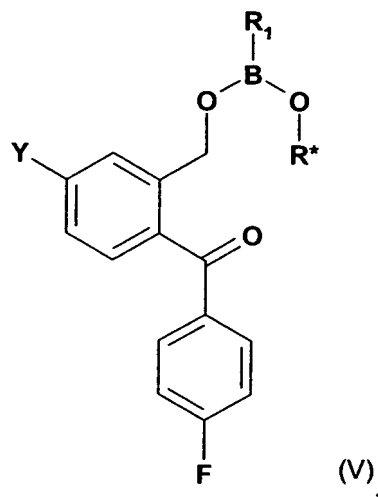
【 0 0 8 5 】

30

本発明はさらに、本発明の方法の中間体、例えば、エシタロプラムの合成に有用な中間体である式 (V) の化合物に関する

【 0 0 8 6 】

【 化 1 8 】



40

(式中、 $R_1$  は、 $\text{C}_{1-10}$ -アルキルまたは  $\text{C}_{1-10}$ -アルコキシ、より好ましくは  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、または  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$  であり、Y は、シアノ、またはシア

50

ノ基に変換可能な基であり； $O-R^*$ は、キラルアルコールの残基である。）。シアノ基に変換可能な基は、クロロ、ブロモ、ヨード、または $CF_3-(CF_2)_n-SO_2-O-$ （式中、 $n$ は0-8である。）、 $CH_2OH$ または保護 $CH_2OH$ 、 $CH_2NH_2$ または保護 $CH_2NH_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHR_2$ 、 $-OR_2$ 、（式中、 $R_2$ は、水素または $C_{1-6}$ アルキルカルボニルである。）、 $CONR_3R_4$ （式中、 $R_3$ および $R_4$ は、水素、場合により置換されている $C_{1-6}$ アルキル、アリール- $C_{1-6}$ アルキル、もしくはアリールから選択されるか、または $R_3$ および $R_4$ は共に結合して、S原子、O原子、もしくは追加のN原子を場合により含む5員環もしくは6員環を形成する。）、または $CHOR_5OR_6$ （式中、 $R_5$ および $R_6$ は独立に、アルキル、アリール、ヘテロアリールから選択されるか、または $R_5$ および $R_6$ は共に結合して、5員環もしくは6員環を形成する。）、または他の保護-CHO基であってよい。任意選択により、Yは、置換オキサゾール基、4,5-ジヒドロオキサゾール基、チアゾール基、または4,5-ジヒドロチアゾール基であってよい。

#### 【0087】

式(V)の混合ボレートまたは混合ボロネートは、単離することなくワンポット反応で、式(II)のジオールに単離または転換することができる。

#### 【0088】

式(V)の化合物の単離は、当分野の技術者に知られている方法に従って行うことができる。好ましい実施形態において、式Vのボロネートまたはボレートは、減圧下での溶媒の除去、および他の溶媒の添加による化合物の結晶化により単離する。こうした結晶化溶媒は、例えば、ジエチルエーテルまたはtert-ブチルメチルエーテルであってよい。しかし、本発明は、これら2種の溶媒に限定されることはない。化合物Vの形成に使用されるアミノアルコールおよびホウ酸またはボロン酸に依存して、単離方法は様々であり得る。

#### 【0089】

混合ボロネート(V)は、*in situ*で式(II)のジオールに単離または転換することができる。本発明の好ましい実施形態において、式(V)の混合ボロネート/混合ボレートは、ジオール(II)に直接変換する。

#### 【0090】

さらなる実施形態において、本発明は、結晶形における式(III)のヒドロキシケトンに関する。

#### 【0091】

ヒドロキシケトン(III)は、5-置換フタライド誘導体から調製することができ、式中Yはシアノ、またはシアノ基に変換できる基である。

#### 【0092】

シアノ基に変換できる基として、クロロ、ブロモ、またはヨード、好ましくは、クロロまたはブロモなどのハロゲンが挙げられる。シアノに変換できる他の基として、 $CF_3-(CF_2)_n-SO_2-O-$ （式中、 $n$ は0-8である。）、 $-OH$ 、 $-CHO$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NO_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHR_8$ 、 $-CHNOH$ 、 $-COOR_9$ 、 $-CONR_9R_{10}$ （式中、 $R_8$ は、水素または $C_{1-6}$ アルキルカルボニルであり、 $R_9$ および $R_{10}$ は、水素、場合により置換されている $C_{1-6}$ アルキル、アリール- $C_{1-6}$ アルキル、またはアリールから選択される。）が挙げられる。

シアノ基に変換することができる基として、場合により置換されているオキサゾール基、4,5-ジヒドロオキサゾール基、チアゾール基、または4,5-ジヒドロチアゾール基も挙げられる。

#### 【0093】

ヒドロキシケトン(III)は、EP0171943に記載の通り、例えば、4-フルオロフェニルマグネシウムハライドの添加により、5-シアノフタライドから調製することができる。ハロゲン化物は、塩化物、臭化物、またはヨウ化物であってよい。反応は、

エーテル溶媒中、エーテル溶媒の混合物中、脂肪族もしくは芳香族の溶媒またはこれら混合物中において行うことができる。

【0094】

本発明の一実施形態に従って、ヒドロキシケトン(ⅠⅠⅠ)は、水系後処理の後で結晶化により単離する。結晶化に使用される溶媒は、エーテル溶媒、脂肪族もしくは芳香族の溶媒、アルコール、水、またはこれらの混合物であってよい。

【0095】

好ましい実施形態において、Yはシアノ基であり、ヒドロキシケトン(ⅠⅠⅠ)は、ジイソプロピルエーテル、トルエン、またはエチルベンゼンから結晶化される。化合物ⅠⅠⅠは、トルエンから結晶化されるのが最も好ましい。

10

【0096】

(実施例)

下記実施例により本発明を詳細に記載するが、この実施例は、本発明に関して何らかの形で限定していると解釈されるものではない。

【実施例1】

【0097】

アミノアルコールとして1S, 2S-N-メチルブソイドエフェドリン、トルエン中-80、リンカーとしてジイソプロポキシメチルボラン、4-[ (S) - 4 - ジメチルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシブチル] - 3 - ヒドロキシメチルベンゾニトリルの単離、ヘミ(+) - ジ - O - トルオイル - 酒石酸塩

20

4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル 1.44 g (5.6 mmol, 1.0 当量) および 1S, 2S-N-メチルブソイドエフェドリン 1.01 g (5.6 mmol, 1.0 当量) を、二口丸底フラスコにおいて、トルエン 20 mL 中に不活性雰囲気 (N<sub>2</sub>) 下で溶解する。室温で、ジイソプロポキシメチルボラン 97% を 1.17 mL (6.3 mmol, 1.13 当量) 添加する。2 分後、澄明な液が得られる。反応物を 70 で 30 分間温める。次いで、反応混合物を 45 に冷却し、トルエン / 2 - プロパノールの混合物およそ 18 mL を、減圧 (およそ 60 mBar) 下で 30 分以内に穏やかに除去する。トルエン 20 mL を添加し、反応物を -80 に冷却する。THF 中のジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリドの 2.7 M 溶液 4.16 mL (2 当量) を、ゆっくり添加する (所要時間: 5 分)。-80 で 10 分間攪拌する。HPLC コントロールは、> 98% の変換率を示した。S - ジオール (4 - [(S) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) の R - ジオール (4 - [(R) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) に対する比は、95.0 : 5.0 (エナンチオマー過剰率 = 90.0%) である。

30

【0098】

反応混合物を、低温の 2 M 水性 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 12 mL にゆっくり添加する。該層を分離し、トルエン層を低温の 2 M 水性 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 3 mL で一回洗浄する。トルエン層を捨てる。水層を合わせ、MTBE 15 mL を添加する。pH を 5 M 水性 NaOH で 9 に調節する。相分離の後、水層を MTBE 10 mL により pH 9 で再度抽出する。MTBE を減圧下で除去する。粗生成物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル / シクロヘキサン / Et<sub>3</sub>N 1 / 1 / 0.1) により精製する。生成物を含む画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去する。(+) - ジ - O - トルオイル酒石酸 1.05 g を含む 2 - プロパノール 12 mL 中における結晶化により、(S) - 4 - (4 - ジメチルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシブチル - 3 - ヒドロキシメチルベンゾニトリル 2.3 g、ヘミ(+) - ジ - O - トルオイル - 酒石酸塩 (2 - プロパノール 0.5 当量および水を含む) が 71% の収率で得られる (ee = 99%, mp 134 )。

40

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 300 MHz) 1.04 (d, 2 × CH<sub>3</sub> iso, 50

6 / 2 H, J 6 H z)、1.26 (m, CH<sub>2</sub> D I O L, 1 H)、1.53 (m, CH<sub>2</sub> D I O L, 1 H)、2.13 (m, CH<sub>2</sub> D I O L, 1 H)、2.27 (m, CH<sub>2</sub> D I O L, 1 H)、2.37 (bs, 2 × CH<sub>3</sub> D T T A + N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> D I O L, 9 H) 2.71 (m, CH<sub>2</sub> D I O L, 2 H)、3.78 (m, CH I S O, 1 / 2 H)、4.02 (d, CH<sub>2</sub> O H D I O L, 1 H, J 15.7 H z)、4.57 (d, CH<sub>2</sub> O H D I O L, 1 H, J 15.7 H z)、5.70 (s, CH O R D T T A, 2 / 2 H)、7.07 (t, 2 H, J 8.7 H z)、7.21 (m, 2 H)、7.33 (d, 2 H, J 9 H z)、7.74 - 7.91 (m, 5 H)。

#### 【実施例 2】

##### 【0099】

アミノアルコールとして 1 S, 2 S - N - メチルプソイドエフェドリン、トルエン中で - 60、リンカーとしてジイソプロポキシメチルボラン

4 (4 - フルオロ - ベンゾイル) - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル 143 mg (0.56 mmol、1.0 当量) および 1 S, 2 S - N - メチルプソイドエフェドリン 101 mg (0.56 mmol、1.0 当量) を、二口丸底フラスコにおいて、トルエン 5 mL 中に不活性雰囲気 (N<sub>2</sub>) 下で溶解する。室温で、ジイソプロポキシメチルボラン 97% を 118 μL (0.63 mmol、1.14 当量) 添加する。澄明な液を 70 で 30 分間温める。次いで、反応混合物を 45 に冷却し、トルエン / 2 - プロパノールの混合物およそ 4.5 mL を、減圧 (およそ 60 mBar) 下で 30 分以内に穏やかに除去する。トルエン 20 mL を添加し、反応物を - 60 に冷却する。THF 中のジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリド 2.7 M 溶液 420 μL (2 当量) を、ゆっくり添加する (所要時間: 5 分)。- 60 で 10 分間攪拌する。HPLC コントロールは、> 98% の変換率を示した。S - ジオール (4 - [(S) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) の R - ジオール (4 - [(R) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロメチル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) に対する比は、91.0 : 9.0 である (エナンチオマー過剰率 = 82.0%)。

#### 【実施例 3】

##### 【0100】

アミノアルコールとして 1 S, 2 S - N - メチルプソイドエフェドリン、THF 中で - 60、リンカーとしてジイソプロポキシメチルボラン

4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル 278 mg (1.09 mmol、1.0 当量) および 1 S, 2 S - N - メチルプソイドエフェドリン 250 mg (1.39 mmol、1.3 当量) を、二口丸底フラスコ中においてトルエン 5 mL 中に不活性雰囲気 (N<sub>2</sub>) 下で溶解する。室温で、ジイソプロポキシメチルボラン 97% を 286 μL (1.55 mmol、1.4 当量) 添加する。澄明な液を 70 で 30 分間温める。次いで、反応混合物を 45 に冷却し、トルエン / 2 - プロパノールの混合物およそ 4.5 mL を、減圧 (およそ 60 mBar) 下で 30 分以内に穏やかに除去する。テトラヒドロフラン 5 mL を添加し、反応物を - 60 に冷却する。THF 中のジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリド 2.7 M 溶液 840 μL (2 当量) をゆっくり添加する (所要時間: 5 分)。- 60 で 10 分間攪拌する。HPLC コントロールは、> 98% の変換率を示した。S - ジオール (4 - [(S) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) 対 R - ジオール (4 - [(R) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) の割合は、91.9 : 8.1 である (エナンチオマー過剰率 = 83.8%)。

#### 【実施例 4】

##### 【0101】

アミノアルコールとして 1 S, 2 S - N - メチルプソイドエフェドリン、混合ボロネートの単離、リンカーとしてメチルボロン酸

4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル 1.44 g (5.64 mmol, 1.0 当量) および 1 S, 2 S - N - メチルプソイドエフェドリン 1.01 g (5.64 mmol, 1.1 当量) を、二口丸底フラスコ中において、トルエン 20 mL 中に不活性雰囲気 ( $N_2$ ) 下で溶解する。室温で、メチルボロン酸 348 mg (5.81 mmol, 1.03 当量) を添加する。不均一の混合物を 70 °C に温める。30 分以内に、溶液が均一になる。次いで、反応混合物を 45 °C に冷却し、トルエン /  $H_2O$  の混合物 12 mL を減圧 (およそ 60 mbar) 下で 30 分以内に穏やかに除去する。トルエン 12 mL を添加し、トルエン /  $H_2O$  の混合物 12 mL を、減圧 (およそ 60 mbar) 下で 30 分以内に穏やかに除去する。ジエチルエーテル 20 mL を添加し、反応物を 0 °C に冷却する。30 分後、白色結晶が析出し始める。結晶化は 15 時間後に完了する。結晶をろ過により不活性雰囲気下で分離して、混合ボロネート 2.3 g (91%) を得る。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ) - 0.2 (s, 3H), 0.99 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 2.31 (s, 6H), 3.1 - 3.3 (m, 1H), 4.44 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 4.64 (d, 1H, J = 14.9 Hz), 4.71 (d, 1H, J = 14.9 Hz), 7.0 - 8.1 (m, 12H)。

#### 【0102】

混合ボロネート 2.3 g を、トルエン 20 mL 中に溶解する。-60 °C で、THF 中のジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリド 3.6 M 溶液 2.8 mL (2.0 当量) をゆっくり添加する (所要時間: 5 分)。-60 °C で 10 分間攪拌する。HPLC コントロールは、> 95% の変換率を示した。S - ジオール (4 - [(S) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) 対 R - ジオール (4 - [(R) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) の割合は、89.1 : 10.9 である (エナンチオマー過剰率 = 78.2%)。

#### 【実施例 5】

#### 【0103】

アミノアルコールとして 1 S, 2 S - N - メチルプソイドエフェドリン、トルエン中で -65 °C、リンカーとしてジイソプロポキシメチルボラン、4 - [(S) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリルの単離、ヘミ (+) - ジ - O - トルオイル - 酒石酸塩

4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル 1.42 g (5.6 mmol, 1.0 当量) および 1 S, 2 S - N - メチルプソイドエフェドリン 1.00 g (5.6 mmol, 1.0 当量) を、二口丸底フラスコ中において、トルエン 20 mL 中に不活性雰囲気 ( $N_2$ ) 下で溶解する。室温で、ジイソプロポキシメチルボラン 97% を 1.17 mL (6.3 mmol, 1.13 当量) 添加する。2 分後、澄明な溶液が得られる。反応物を 50 °C に 30 分間温める。次いで、反応混合物を 45 °C に冷却し、トルエン / 2 - プロパノールの混合物およそ 20 mL を、減圧 (およそ 70 mbar) 下で 20 分以内に穏やかに除去する。トルエン 20 mL を添加し、反応物を -65 °C に冷却する。THF 中のジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリド 3.25 M 溶液 3.36 mL (2 当量) をゆっくり添加する (所要時間: 10 分)。-65 °C で 10 分間攪拌する。HPLC コントロールは、> 99% の変換率を示した。S - ジオール (4 - [(S) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) 対 R - ジオール (4 - [(R) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) の割合は、95.2 : 4.8 である (エナンチオマー過剰率 = 90.4%)。

#### 【0104】

反応混合物を、低温の 2 M 水性  $H_2SO_4$  12 mL にゆっくり添加する。該層を分離し、トルエン層を、低温の 2 M 水性  $H_2SO_4$  3 mL で一回洗浄する。トルエン層を捨

10

20

30

40

50

てる。水層を合わせ、メチル *tert* - ブチルエーテル 15 mL を添加する。pH を 5 M 水性 NaOH で 9 に調節する。相分離の後、水層を、メチル *tert* - ブチルエーテル 10 mL により pH 9 で抽出する。合わせた有機層を、0.2 M 水性ピバリン酸で 2 回洗浄する。合わせたピバリン酸層を、メチル *tert* - ブチルエーテル 10 mL で 2 回抽出する。合わせたメチル *tert* - ブチルエーテル層 (およそ 40 mL) を、5 M 水性 NaOH 5 mL で洗浄する。相分離の後、メチル *tert* - ブチルエーテルの大部分を減圧下で除去する。2 - プロパノール 12 mL を添加する。35 で、(+) - ジ - O - トルオイル酒石酸 1.04 g を添加する。5 分以内に、結晶が形成し始める。4 時間後、白色析出物をろ過により除去して、標題化合物 2.2 g を得る (69% 収率、*ee* = 99%、*mp* 134)。

10

## 【実施例 6】

## 【0105】

アミノアルコールとして 1S, 2R - N - メチルエフェドリン、- 80、リンカーとしてメチルボロン酸

4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル 142 mg (0.56 mmol, 1.0 当量) および 1S, 2R - N - メチルエフェドリン 100 mg (0.56 mmol, 1.0 当量) を、二口丸底フラスコ中において、トルエン 2 mL 中に不活性雰囲気 ( $N_2$ ) 下で溶解する。室温で、メチルボロン酸 36.1 mg (0.60 mmol, 1.08 当量) を添加する。反応物を 70 にして、この温度で 30 分間攪拌する。溶媒を減圧下で 5 分以内に穏やかに除去する。トルエン 2 mL を添加し、減圧下で再度除去する。トルエン 2 mL を添加し、反応混合物を - 80 まで冷却する。THF 中のジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリド 2.7 M 溶液 410  $\mu$ L (2 当量) をゆっくり添加する (所要時間: 10 分)。- 80 で 10 分間攪拌する。HPLC コントロールは、> 90% の変換率を示した。S - ジオール (4 - [(S) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) 対 R - ジオール (4 - [(R) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) の割合は、88.0 : 12.0 である (エナンチオマー過剰率 = 76.0%)。

20

## 【実施例 7】

## 【0106】

アミノアルコールとして 1S, 2R - N - メチルエフェドリン、- 80、リンカーとしてトリメチルボロキシン

4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル 142 mg (0.56 mmol, 1.0 当量) および 1S, 2R - N - メチルエフェドリン 100 mg (0.56 mmol, 1.0 当量) を、二口丸底フラスコ中において、トルエン 2 mL 中、不活性雰囲気 ( $N_2$ ) 下で溶解する。室温で、トリメチルボロキシン 26  $\mu$ L (0.60 mmol, 0.3 当量) を添加する。反応物を 70 にして、この温度で 30 分間攪拌する。溶媒を減圧下で 5 分以内に穏やかに除去する。トルエン 2 mL を添加し、減圧下で再度除去する。トルエン 2 mL を添加し、反応混合物を - 80 に冷却する。THF 中のジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリド 2.7 M 溶液 410  $\mu$ L (2 当量) をゆっくり添加する (所要時間: 10 分)。- 80 で 10 分間攪拌する。HPLC コントロールは、> 98% の変換率を示した。S - ジオール (4 - [(S) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) 対 R - ジオール (4 - [(R) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) の割合は、84.2 : 15.8 である (エナンチオマー過剰率 = 68.4%)。

30

40

## 【実施例 8】

## 【0107】

アミノアルコールとして (-) - シンコニジン、- 80、リンカーとしてジイソプロボキシメチルボラン

50

4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル 83 mg (0.28 mmol, 1.0 当量) および ( - ) - シンコニジン 96% 100 mg (0.32 mmol, 1.16 当量) を、二口丸底フラスコ中において、トルエン 2 mL 中に不活性雰囲気 ( $N_2$ ) 下で溶解する。室温で、ジイソプロポキシメチルボラン 97% を 81  $\mu$ L (0.36 mmol, 1.3 当量) 添加する。反応物を 70 にして、この温度で 30 分間攪拌する。溶媒を減圧下で 15 分以内に穏やかに除去する。トルエン 2 mL を添加し、反応混合物を -80 に冷却する。THF 中のジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリド 2.7 M 溶液 240  $\mu$ L (2 当量) をゆっくり添加する (所要時間: 10 分)。-80 で 10 分間攪拌する。HPLC コントロールは、> 96% の変換率を示した。S - ジオール { 4 - [ (S) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル ] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル } 対 R - ジオール ( 4 - [ (R) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル ] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル ) の割合は、15.9 : 84.1 である (エナンチオマー過剰率 = 68.2%)。

#### 【実施例 9】

##### 【0108】

アミノアルコールとしてキニジン、トルエン / 塩化メチレン中 -80、リンカーとしてジイソプロポキシメチルボラン

4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル 79 mg (0.31 mmol, 1.0 当量) および ( - ) - キニジン 98% 100 mg (0.31 mmol, 1.0 当量) を、二口丸底フラスコ中において、トルエン 2 mL 中に不活性雰囲気 ( $N_2$ ) 下で溶解する。室温で、ジイソプロポキシメチルボラン 97% を 62  $\mu$ L (0.32 mmol, 1.03 当量) 添加する。反応物を 70 にして、この温度で 30 分間攪拌する。溶媒を減圧下で 15 分以内に穏やかに除去する。トルエン 2 mL および塩化メチレン 2 mL を添加し、反応混合物を -80 に冷却する。THF 中のジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリド 2.7 M 溶液 230  $\mu$ L (2 当量) をゆっくり添加する (所要時間: 10 分)。-80 で 10 分間攪拌する。HPLC コントロールは、> 97% の変換率を示した。S - ジオール ( 4 - [ (S) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル ] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル ) 対 R - ジオール ( 4 - [ (R) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル ] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル ) の割合は、86.3 : 13.7 である (エナンチオマー過剰率 = 72.7%)。

#### 【実施例 10】

##### 【0109】

アミノアルコールとして R - 2 - ジメチルアミノ - 1 - フェニル - エタノール、トルエン中 -80、リンカーとしてジイソプロポキシメチルボラン

4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル 131 mg (0.51 mmol, 1.0 当量) および R - 2 - ジメチルアミノ - 1 - フェニル - エタノール 90% 85 mg (0.46 mmol, 0.9 当量) を、二口丸底フラスコ中において、トルエン 5 mL 中に不活性雰囲気 ( $N_2$ ) 下で溶解する。室温で、ジイソプロポキシメチルボラン 97% を 108  $\mu$ L (0.57 mmol, 1.1 当量) 添加する。反応物を 70 にして、この温度で 30 分間攪拌する。溶媒を減圧下で 15 分以内に穏やかに除去する。トルエン 5 mL を添加し、反応混合物を -80 に冷却する。THF 中のジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリド 3.3 M 溶液 312  $\mu$ L (2 当量) をゆっくり添加する (所要時間: 1 分)。-80 で 10 分間攪拌する。HPLC コントロールは、> 97% の変換率を示した。S - ジオール ( 4 - [ (S) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル ] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル ) 対 R - ジオール ( 4 - [ (R) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル ] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル ) の割合は、8.5 : 91.5 である (エナンチオマー過剰率 = 83.0%)。

## 【実施例 11】

## 【0110】

アミノアルコールとして S - 1 - ジメチルアミノ - 2 - プロパノール、トルエン中 - 80、リンカーとしてジイソプロポキシメチルボラン

4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル 202 mg (0.79 mmol、1.0 当量) および S - 1 - ジメチルアミノ - 2 - プロパノール 98% 105  $\mu$ L (0.80 mmol、1.02 当量) を、二口丸底フラスコ中において、トルエン 3 mL 中に不活性雰囲気 ( $N_2$ ) 下で溶解する。室温で、ジイソプロポキシメチルボラン 97% を 160  $\mu$ L (0.86 mmol、1.1 当量) 添加する。反応物を 45 にして、この温度で 30 分間攪拌する。溶媒を減圧下で 15 分以内に穏やかに除去する。トルエン 3 mL を添加し、反応混合物を - 80 に冷却する。THF 中のジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリド 0.8 M 溶液 2.5 mL (3.1 当量) をゆっくり添加する (所要時間: 1 分)。- 80 で 10 分間攪拌する。HPLC コントロールは、> 95% の変換率を示した。S - ジオール (4 - [(S) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) 対 R - ジオール (4 - [(R) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) の割合は、75.5 : 24.5 である (エナンチオマー過剰率 = 51.0%)。

10

## 【実施例 12】

## 【0111】

アミノアルコールとして 1S, 2R - N - メチルエフェドリン、- 80、リンカーとしてトリメチルボレート

4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル 145 mg (0.56 mmol、1.0 当量) および 1S, 2R - N - メチルエフェドリン 99% 100 mg (0.56 mmol、1.0 当量) を、二口丸底フラスコ中において、トルエン 3 mL 中に不活性雰囲気 ( $N_2$ ) 下で溶解する。室温で、ジイソプロポキシメチルボラン 160  $\mu$ L (0.59 mmol、1.05 当量) を添加する。反応物を 70 にして、この温度で 30 分間攪拌する。溶媒を減圧下で 15 分以内に穏やかに除去する。トルエン 3 mL を添加し、反応混合物を - 80 に冷却する。THF 中のジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリド 1.3 M 溶液 800  $\mu$ L (2 当量) をゆっくり添加する (所要時間: 2 分)。- 80 で 10 分間攪拌する。HPLC コントロールは、> 90% の変換率を示した。S - ジオール (4 - [(S) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) 対 R - ジオール (4 - [(R) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) の割合は、71.6 : 28.4 である (エナンチオマー過剰率 = 43.2%)。4 - [(4 - フルオロ - フェニル) - ヒドロキシ - メチル] - 3 - ヒドロキシメチルベンゾニトリル約 10% が副生物として形成される。

20

30

## 【実施例 13】

## 【0112】

アミノアルコールとして 1S, 2R - N - メチルエフェドリン、- 80、リンカーとしてトリイソプロピルボレート

4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル 142 mg (0.56 mmol、1.0 当量) および 1S, 2R - N - メチルエフェドリン 99% 100 mg (0.56 mmol、1.0 当量) を、二口丸底フラスコ中において、トルエン 2 mL 中に不活性雰囲気 ( $N_2$ ) 下で溶解する。室温で、ジイソプロポキシメチルボラン 135  $\mu$ L (0.59 mmol、1.05 当量) を添加する。反応物を 70 にして、この温度で 30 分間攪拌する。溶媒を減圧下で 15 分以内に穏やかに除去する。トルエン 2 mL を添加し、反応混合物を - 80 に冷却する。THF 中のジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリド 2.7 M 溶液 412  $\mu$ L (2 当量) をゆっくり添加する (所要時間

40

50



：2分）。-80 で10分間攪拌する。HPLCコントロールは、>50%の変換率を示した。S-ジオール（4-[(S)-4-ジメチルアミノ-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-ブチル]-3-ヒドロキシメチル-ベンゾニトリル）対R-ジオール（4-[(R)-4-ジメチルアミノ-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-ブチル]-3-ヒドロキシメチル-ベンゾニトリル）の割合は、72.2：27.8である（エナンチオマー過剰率=44.4%）。

#### 【実施例14】

##### 【0113】

アミノアルコールとして1S, 2S-N-メチルエフェドリン、トルエン中-80、求核試薬として3, 3-ジメチルアミノ-1-プロピン、リンカーとしてジイソプロポキシメチルボラン

10

3, 3-ジメチルアミノ-1-プロピン120  $\mu$ L (1.13 mmol, 2.0当量)をTHF 1 mL中に溶解する。0 で、THF中のジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリド3 M溶液372当量を添加する。得られる溶液を20分間攪拌する。

##### 【0114】

2個目のフラスコ中において、4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-3-ヒドロキシメチル-ベンゾニトリル142 mg (0.56 mmol, 1.0当量)および1S, 2R-N-メチルエフェドリン99%100 mg (0.56 mmol, 1.0当量)を、二口丸底フラスコ中において、トルエン2 mL中に不活性雰囲気(N<sub>2</sub>)下で溶解する。室温で、ジイソプロポキシメチルボラン135  $\mu$ L (0.59 mmol, 1.05当量)を添加する。反応物を70 にして、この温度で30分間攪拌する。溶媒を減圧下で15分以内に穏やかに除去する。トルエン2 mLを添加し、反応混合物を-20 に冷却する。ここで、3, 3-ジメチルアミノ-1-プロピルのマグネシウム塩を含有する溶液を5分以内に添加する。反応物を室温に温め、24時間攪拌する。HPLCコントロールは、>70%の変換率を示した。4-[(S)-4-ジメチルアミノ-1-(4-フルオロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-ブタ-2-イニル]-3-ヒドロキシメチル-ベンゾニトリル対4-[(R)-4-ジメチルアミノ-1-(4-フルオロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-ブタ-2-イニル]-3-ヒドロキシメチル-ベンゾニトリルの割合は、90：10である（エナンチオマー過剰率=80%）。

20

#### 【実施例15】

30

##### 【0115】

4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-3-ヒドロキシメチル-ベンゾニトリルの合成[合成例]。

##### 【0116】

テトラヒドロフラン中の4-フルオロフェニルマグネシウムブロミド10%溶液1048 gを、5-シアノフタリド60.0 gの1, 2-ジメトキシエタン390 mL懸濁液に、-10 で3時間以内に添加する。30分間-10 で攪拌後、低温の反応混合物を、水性NH<sub>4</sub>Cl 1 L (水1000 mL中180 g, 20 )中に約5分で注ぐ。該層を分離し、水層をテトラヒドロフラン300 mLで抽出する。有機層を合わせ、揮発分を減圧下、45 で除去する。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1000 mLと炭酸ナトリウム2.5 gを含有する水200 mLとの混合物(pH 9)に溶解する。該層を分離し、有機相を炭酸ナトリウム40 gで乾燥する。無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液を木炭6 gで処理し、10分間攪拌し、木炭をろ過により除去する。フィルターケーキをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50 mLで洗浄する。ろ液および洗浄液を合わせ、溶媒を減圧下で除去する。ジイソプロピルエーテル300 mLを残渣に添加する。1時間22 で攪拌後、結晶懸濁液を0 に冷却し、さらに2時間攪拌し、次いで-10 に冷却し、14時間攪拌する。生成物をろ過により単離し、冷却したジイソプロピルエーテル40 mL、ジイソプロピルエーテル/シクロヘキサンの1：1混合物80 mL、シクロヘキサン80 mLで洗浄する。真空中3時間50 で乾燥後、標題化合物の白色の結晶性粉末83.0 g (理論の86.2%、純度(HPLC)：99.8面積百分率)が得られる(mp. 85 )。

40

50

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 3.01 (t,  $J = 6.30$ , 0.8 H, OH)、3.66 (s, 0.2 H, OH)、4.66 (d,  $J = 6.11$  Hz, 1.6 H,  $\text{CH}_2\text{-O}$ )、5.33 (m,  $\text{CH}_2\text{-O}$ , 0.4 H, ラクトール異性体)、7.03 - 7.93 (m, 7 H, Ar H)。

#### 【実施例 16】

##### 【0117】

アミノアルコールとして 1 S, 2 S - N - メチルブソイドエフェドリン、- 60、リンカーとしてメチルボロン酸

4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル 250 mg (0.98 mmol、1.0 当量) および 1 S, 2 R - N - メチルエフェドリン 99% 263 mg (1.45 mmol、1.48 当量) を、二口丸底フラスコ中において、トルエン 15 mL 中に不活性雰囲気 ( $\text{N}_2$ ) 下で溶解する。室温で、メチルボロン酸 67 mg (1.12 mmol、1.14 当量) を添加する。反応物を 70 にして、この温度で 30 分間攪拌する。溶媒を減圧下で 15 分以内に穏やかに除去する。トルエン 10 mL を添加し、再度減圧下で穏やかに除去する。トルエン 5 mL を添加し、反応混合物を - 60 に冷却する。THF 中のジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリド 0.84 M 溶液 2.3 mL (2 当量) をゆっくり添加する (所要時間: 2 分)。- 60 で 10 分間攪拌する。HPLC コントロールは、> 98% の変換率を示した。S - ジオール (4 - [(S) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) 対 R - ジオール (4 - [(R) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - ブチル] - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル) の割合は、96.3 : 3.7 である (エナンチオマー過剰率 = 92.6%)。

#### 【実施例 17】

##### 【0118】

(S) - 4 - (4 - ジメチルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシブチル - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリルの合成および単離、ヘミ (+) - ジ - p - トルオイル - 酒石酸塩; 補助剤として (S) - 2 - N, N - ジメチルアミノフェニルエタノール

4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル 10.0 g (MW: 255.25、アッセイ: 96.7%; 37.9 mmol) を、トルエン 140 mL 中に溶解する。(S) - 2 - N, N - ジメチルアミノフェニルエタノール 7.77 g (MW: 165.24、47.0 mmol、1.24 当量) およびメチルボロン酸 2.51 g (MW: 59.86、アッセイ: 98%、41.1 mmol、1.08 当量) を添加する。溶液はわずかに濁り、水滴が急速に形成される。混合物を 50 に加熱する。減圧 (およそ 60 - 70 mbar) で、およそ 100 mL のトルエン / 水を慎重に除去する。トルエン 100 mL を添加し、およそ 100 mL のトルエン / 水を除去する。トルエン 120 mL を添加し、約 20 mL のトルエン / 水を除去して、溶媒約 250 mL 中の混合ボロネート (およそ 80 mmol) 溶液を得る。水の含有量は、カルフィッシャー滴定により測定して 0.1% 未満である。反応物を - 65 に冷却する。約 10 - 20 分以内に、THF (およそ 2 当量) 中のジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリドおよそ 2 M 溶液 38.0 mL を添加する。これにより、温度が - 50 を超えることはない。溶液をさらに 30 分間攪拌する。HPLC で反応制御を行う ( $e_e = 90\%$ )。完全変換 (面積百分率 4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾニトリル: < 2%) の後、反応物を更に処理する。

##### 【0119】

水 20 mL を添加し、2 M 水性  $\text{H}_2\text{SO}_4$  35 mL (70 mmol) を添加して、水層においておよそ 1.5 の pH を得る。相分離の後、有機層を水 20 mL で 1 回洗浄し、2 M 水性  $\text{H}_2\text{SO}_4$  で pH 1 に調節する。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  150 mL を合わせた水層に添加する。ここで、pH がおよそ 9.0 に達するまで、7 M 水性  $\text{NH}_3$  を添加する (29 m

L)。相分離の後、水層をMED 25 mLで2回(pH 9.0で)洗浄する。合わせたCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層を水15 mLで洗浄する。H<sub>2</sub>O 70 mLを添加する。2 M水性H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10.7 mLを添加して、pHを6.4に調節する。10分間の攪拌後、該層を分離する(pH 6.4)。水35 mLをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層に添加する。2 M水性H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1.5 mLの添加により、6.4のpHを得る。10分間の攪拌後、該層を分離する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 80 mLを合わせた水層に添加する。7 M水性NH<sub>3</sub> 2 mLの添加により、6.4のpHを得る(平衡後)。該層を分離する。合わせた有機層を水20 mLで洗浄する。該層を分離する。合わせたCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層は、エナンチオマー的に濃縮されているジオールを含有している。合わせた水層は、キラル補助剤およそ90%を含有している。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 200 mLを除去する。2-プロパノール60 mLを添加する。30 mLの2-プロパノール/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を減圧下で除去する。2-プロパノール30 mLを添加して、ISO 60 mL中のCIT-ジオールおよそ13 gを得る。この溶液に、2-プロパノール42 mLに溶解している(+)-ジトルオイル酒石酸6.59 g(MW: 386.36、アッセイ: 99%、17.1 mmol、0.45当量)、およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8 mLを添加する。生成物は、5分後(またはシード添加直後)に結晶化し始める。混合物を、90分間35 で、10分間60 で攪拌し、次いで、室温に緩やかに冷却し(およそ5時間以内)、攪拌せずに10時間結晶化させる。生成物をろ過により単離し、10時間40 および20 mバールで乾燥後、S-CIT-ジオール17.2 g、1/2(+)-DTTA、1/2 ISO、1/2 H<sub>2</sub>Oを得る(収率: 81.0%、ee: 99.0%、アッセイ: 61.0%)。

#### 【実施例18】

##### 【0120】

(S)-4-(4-ジメチルアミノ)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル-3-ヒドロキシメチル-ベンゾニトリルの合成および単離、ヘミ(+)-ジ-p-トルオイル-酒石酸塩、補助剤として1S, 2S-N-メチルブソイドエフェドリン 4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-3-ヒドロキシメチル-ベンゾニトリル20.68 g(255.25、アッセイ: 96.7%、81.0 mmol)をトルエン280 mL中に溶解する。1S, 2S-N-メチルブソイドエフェドリン16.05 g(MW: 179.26、アッセイ: 99.1%、89.5 mmol、1.1当量)およびメチルボロン酸5.02 g(MW: 59.86、アッセイ: 98%、82.2 mmol、1.02当量)を添加する。溶液はわずかに濁り、水滴が急速に形成される。混合物を50 に加熱する。減圧(およそ60-70 mバール)で、およそ200-220 mLのトルエン/水を慎重に除去する。トルエン200 mLを添加し、190-210 mLのトルエン/水を除去する。トルエン200 mLを添加し、トルエン約30 mLを除去して、溶媒約250 mL(水の含有量: <0.1%)中の混合ボロネート(およそ80 mmol)溶液を得る。反応物を-40 に冷却する。約10-20分以内に、THF(およそ2当量)中のジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリドおよそ2 M溶液78.5 mLを添加する。これにより、温度がおよそ-35 を超えることはない。溶液をさらに30分攪拌する。HPLCにより反応制御を行う(ee = およそ92%)。完全変換後、反応物を更に処理する。2 M水性H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 85 mL(170 mmol)を5分以内に添加する。水層の最終pHは、およそ2である。有機層を、2 M水性H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5 mLで2回洗浄する。メチルtert-ブチルエーテル300 mLを、合わせた水層に添加する。ここで、pHが9.2に達するまで、7 M水性NH<sub>3</sub>を添加する。相分離の後、水層を、メチルtert-ブチルエーテル100 mLで2回(pH 9.2で)洗浄する。合わせたメチルtert-ブチルエーテル層を、7 M水性NH<sub>3</sub> 20 mLで2回洗浄する。メチルtert-ブチルエーテル約400 mLを、減圧下で除去する。メチルtert-ブチルエーテルを、総容量約250 mLにまで添加する。ピバリン酸24.8 g(MW: 102.14、242 mmol、3.0当量)を、メチルtert-ブチルエーテル80 mL中に溶解する。この溶液を、メチルtert-ブチルエーテル中のジオール溶液に添加する。1S, 2S-N-メチルブソイドエフェドリンピバリン酸塩が急速に結晶化する。混合物を、30分間

室温で、30分0で慎重に撹拌する。NMPE・PIVOHをろ過により除去する。フィルターケーキを、メチルtert-ブチルエーテル75mLで洗浄する。乾燥(20mバール、40、1時間)後、1S, 2S-N-メチルプロソイドエフェドリンピバリン酸塩19.8gを得る(収率: 79%、アッセイ: 98.8%)。

#### 【0121】

合わせたメチルtert-ブチルエーテル層を、7M水性NH<sub>3</sub> 60mLおよび水20mLで洗浄する。該層を分離する。メチルtert-ブチルエーテルの約2/3を減圧下で除去して、メチルtert-ブチルエーテル(60mL)中のエナンチオマー的に濃縮されているジオールの濃縮溶液を得る。2-プロパノール100mLを添加し、メチルtert-ブチルエーテル/2-プロパノールを、最終容量約60mLにまで除去する。2-プロパノール90mLを添加して、2-プロパノール約120mL中のジオールおよそ26gを得る。

10

#### 【0122】

2-プロパノール80mL中に溶解している(+)-ジトルオイル酒石酸15.5g(MW: 386.36、アッセイ: 99%、40.1mmol、0.49当量)を、この溶液に添加する。生成物は、5分後(またはシード添加直後)に結晶化し始める。混合物を、1時間30で、10分間60で撹拌し、次いで、室温に緩やかに冷却し(およそ5時間以内)、撹拌せずに10時間結晶化させる。生成物をろ過により単離して、6時間40および20mバールで乾燥後、(S)-4-(4-ジメチルアミノ)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル-3-ヒドロキシメチルベンゾニトリル33.86g、ヘミ(+)-ジ-p-トルオイル-酒石酸塩(収率: 76.7%、ee: 99.3%、アッセイ: 60.7%)を得る。

20

#### 【実施例19】

#### 【0123】

シュウ酸エスシタロプラムの合成および単離

(S)-4-(4-ジメチルアミノ)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル-3-ヒドロキシメチルベンゾニトリル、ヘミ(+)-ジ-p-トルオイル-酒石酸塩(16.64g; 29.7mmol)を、180mLの水と180mLのジクロロメタンとの混合物中に懸濁する。アンモニア水でpH9にpH修正後、該相を分離する。トリエチルアミン(5.7mL; 41mmol)、続いてp-トルオールスルホニルクロリド(6.1g; 32mmol)を、冷却および乾燥した有機相(100mL)に添加し、得られる溶液を1時間5未満の温度で撹拌する。引き続き、反応混合物を水によりpH6およびpH12で洗浄後、減圧下での濃縮ステップ、およびアセトンでの希釈に続く。シュウ酸(2.52g、28mmol)を最終溶液に添加すると、シュウ酸エスシタロプラムが結晶化する。結晶をろ過により回収し、冷アセトンで洗浄する。ウェットケーキを真空中で乾燥して、シュウ酸エスシタロプラム11.4gを得る。(純度HPLC: 99.7%、ee=98.8%)。

30

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): 1.39-1.60(m, 2H, CH<sub>2</sub>)、2.21-2.27(t, 2H, CH<sub>2</sub>) 2.50(s, 3H, CH<sub>3</sub>)、2.51(s, 3H, CH<sub>3</sub>)、2.94-2.99(t, 2H, CH<sub>2</sub>)、5.13-5.26(q, 2H, CH<sub>2</sub>)、7.11-7.19(m, 2H, アリール)、7.54-7.61(m, 2H, アリール)、7.61-7.68(m, 3H, アリール)。

40

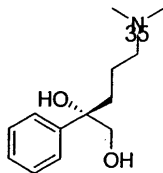
#### 【実施例20】

#### 【0124】

エナンチオマー的に濃縮されている5-(ジメチルアミノ)-2-フェニルペンタン-1,2-ジオールの不斉合成

#### 【0125】

## 【化 19】



## 【0126】

2-ヒドロキシアセトフェノン 500 mg (3.60 mmol、1.00 当量)、(1S, 2S)-2-ジメチルアミノ-1-フェニルプロパン-1-オール 798 mg (1S, 2S-NMPE、4.45 mmol、1.20 当量) およびメチルボロン酸 231 mg (3.89 mmol、1.05 当量) を、トルエン 10 mL 中に溶解する。25 の浴温および 15 m バールで、8 mL のトルエン/水を減圧下で除去した。トルエン 8 mL および分子ふるいタイプ 5 800 mg を添加した。懸濁液を 15 時間 -20 で撹拌した。

10

## 【0127】

分子ふるいをろ過により除去し、THF 中のジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリド 1.5 M 溶液 5.8 mL (8.7 mmol、2.42 当量) を、-70 の浴温で 130 分以内に添加した。1 M 水性 KHSO<sub>4</sub> 17 mL の添加により反応を止め、該層を分離した。水層の pH を 5 M 水性 NaOH の添加により 10 に調節し、メチレン塩化物 5 mL で 2 回抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。

20

## 【0128】

粗生成物を Et<sub>2</sub>O 10 mL 中に溶解した。1.6 g のセライト (登録商標) を添加し、溶媒を減圧下で除去した。セライト (登録商標) 上の粗生成物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。(SiO<sub>2</sub> 20 g、溶離液: 酢酸エチル/トリエチルアミン 200 + 5)。

収率: 760 mg、95%、結晶性白色固体、融点: 50

ee = 80% (Kelly, A. M., Perez-Fuertes, Y., Arimori, S., Bull, S. D. Org. Lett. 2006, 8, 1971: に記載の通りに誘導体化の後で測定)。

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.23 - 1.40 (m, 2H)、1.90 - 2.15 (m, 2H)、2.08 (s, 6H)、2.30 (m, 2H)、3.53 (d, 1H, J = 10.8 Hz)、3.55 (d, 1H, J = 10.8 Hz)、7.21 (m, 1H)、7.31 (m, 2H)、7.41 (m, 2H)。

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 21.8, 37.6, 44.9 (2C)、60.0, 72.3, 75.6, 126.0 (2C)、126.5, 128.2 (2C)、145.3。

## 【実施例 21】

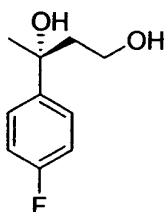
## 【0129】

エナンチオマー的に濃縮されている 3-(4-フルオロフェニル)ブタン-1, 3-ジオールの不斉合成:

40

## 【0130】

## 【化 20】



50

## 【0131】

4 - ヒドロキシ - 2 - ブタノン 500 mg ( 5 . 39 mmol、1 . 00 当量 )、( R ) - ( キノリン - 4 - イル ) ( ( 2 R , 4 S , 5 R ) - 5 - ビニルキヌクリジン - 2 - イル ) メタノール 1990 mg ( シンコニジン、6 . 47 mmol、1 . 20 当量 )、メチルボロン酸 340 mg ( 5 . 66 mmol、1 . 05 当量 ) を、トルエン 15 mL 中に溶解した。25 および減圧下 ( 10 mバール ) で、およそ 8 mL のトルエン / 水を共沸的に除去した。トルエンおよそ 8 mL を添加し、再度減圧下で除去した。トルエン 5 mL および分子ふるいタイプ 5 300 mg を添加した。反応混合物を 10 から 15 時間 - 20 で撹拌した。

## 【0132】

10

分子ふるいをろ過により除去した。- 60 の温度で、0 . 83 M 4 - フルオロフェニルマグネシウムブロミド 13 mL ( 10 . 8 mmol、2 . 00 当量 ) の THF 溶液を添加した。TLC ( 溶離液 : 酢酸エチル / シクロヘキサン 1 + 1 ) により変換率を測定した。2 . 5 M 水性 NaOH 10 mL の添加により、45 分後に反応物を急冷した。該層を分離し、有機層を、1 M 水性 KHSO<sub>4</sub> 10 mL で 2 回、飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> 10 mL で 1 回洗浄した。

## 【0133】

合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。

## 【0134】

粗生成物を Et<sub>2</sub>O 10 mL 中に溶解した。セライト (登録商標) 2 g を添加し、溶媒を減圧下で除去した。セライト (登録商標) 上の粗生成物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。( SiO<sub>2</sub> 14 g、溶離液 : 酢酸エチル / シクロヘキサン 1 + 10 )。

20

収率 : 665 mg、83 % ; 結晶性白色固体 ; 融点 : 73  
e e = 55 % ( HPLC )。

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 1 . 42 ( s , 3 H )、1 . 90 ( t , 2 H , J = 7 . 3 Hz )、2 . 50 ( s , OH , 1 H )、3 . 27 ( m , 1 H )、3 . 42 ( n , 1 H )、7 . 09 ( m , 2 H )、7 . 44 ( m , 2 H )。

<sup>13</sup>C - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 30 . 8、46 . 2、57 . 8、72 . 7、114 . 3、114 . 6、126 . 9、127 . 0、142 . 0、161 . 7 ( d , J<sub>CF</sub> = 242 . 6 Hz )。

30

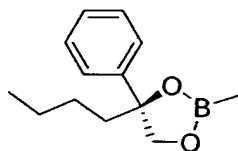
## 【実施例 22】

## 【0135】

エナンチオマー的に濃縮されている 4 - ブチル - 2 - メチル - 4 - フェニル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランの不斉合成 [ 参照例 ]

## 【0136】

## 【化 21】



40

## 【0137】

2 - ヒドロキシアセトフェノン 500 mg ( 3 . 60 mmol、1 . 00 当量 )、( 1 S , 2 S ) - 2 - ジメチルアミノ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オール 798 mg ( 1 S , 2 S - NMPE、4 . 45 mmol、1 . 20 当量 )、およびメチルボロン酸 231 mg ( 3 . 89 mmol、1 . 05 当量 ) を、トルエン 10 mL 中に溶解した。25 および減圧下 ( 10 - 15 mバール ) で、およそ 8 mL のトルエン / 水を共沸的に除去した。トルエンおよそ 8 mL を添加し、再度減圧下で除去した。トルエン 5 mL および分子ふるいタイプ 5 400 mg を添加した。反応物を 5 時間 20 で撹拌した。

50

## 【0138】

-70 の温度で、THF中のブチルマグネシウムクロリド2M溶液3.6mL(7.20mmol、2.00当量)を添加した。TLC(溶離液：酢酸エチル/シクロヘキサン 1+10)により変換率を測定した。1M水性KHSO<sub>4</sub> 15mLの添加により、45分後に反応物を急冷した。該層を分離し、有機層を、1M水性KHSO<sub>4</sub> 10mL、次いで飽和水性NaHCO<sub>3</sub> 10mLで2回洗浄した。

## 【0139】

合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。

## 【0140】

粗生成物をEt<sub>2</sub>O 10mL中に溶解した。セライト(登録商標)1.1gを添加し、溶媒を減圧下で除去した。セライト(登録商標)上の粗生成物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。(SiO<sub>2</sub> 20g、溶離液：酢酸エチル/シクロヘキサン 1+10)。

収率：110mg、油。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.44(s, 3H)、0.89(t, 3H, J=7.0Hz)、1.15(m, 1H)、1.36(m, 3H)、1.91(m, 2H)、4.24(d, 1H, J=8.8Hz)、4.33(d, 1H, J=8.8Hz)、7.34(m, 5H)。

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 14.1、22.9、25.8、42.8、77.2、85.4、124.6、125.6、127.1、127.4、128.4、145.7。

## 【0141】

ee測定のため、ボロネートを水性H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>で加水分解した。eeはHPLCにより測定した(ee=40%)。

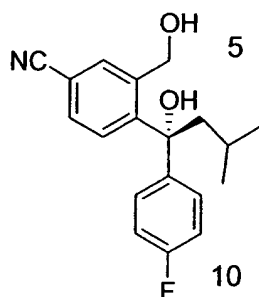
## 【実施例23】

## 【0142】

エナンチオマー的に濃縮されている4-(1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリルの不斉合成：

## 【0143】

## 【化22】



## 【0144】

4-(4-フルオロベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル500mg(1.96mmol、1.00当量)、(1S, 2S)-2-ジメチルアミノ-1-フェニルプロパン-1-オール425mg(1S, 2S-NMPE、2.37mmol、1.20当量)、およびメチルボロン酸126mg(2.10mmol、1.05当量)を、トルエン10mL中に溶解した。35 および減圧(10-15mバール)下で、およそ7mLのトルエン/水を共沸的に除去した。トルエンおよそ7mLを添加し、再度減圧下で除去した。トルエン5mLおよび分子ふるいタイプ5 200mgを添加した。反応物を3時間25 で撹拌した。

## 【0145】

-70 の温度で、THF(5.0mmol、2.6当量)中のイソブチルマグネシウ

ムクロリド 2 M 溶液 2 . 5 m L を添加した。T L C ( 溶離液 : 酢酸エチル / シクロヘキサン 1 + 1 ) により変換率を測定した。1 M 水性  $\text{KHSO}_4$  15 m L の添加により、反応物を 120 分後に急冷した。該層を分離し、有機層を、1 M 水性  $\text{KHSO}_4$  10 m L で、次いで飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  10 m L で 2 回洗浄した。

【0146】

合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。

【0147】

粗生成物を  $\text{Et}_2\text{O}$  10 m L 中に溶解した。セライト (登録商標) 1 . 1 g を添加し、溶媒を減圧下で除去した。セライト (登録商標) 上の粗生成物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。 ( $\text{SiO}_2$  20 g、溶離液 : 酢酸エチル / シクロヘキサン 1 + 10 )。

10

【0148】

収率 : 4 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) ベンゾニトリル 180 mg、 $ee = 60\%$ 、白色結晶性固体、融点 : 82 。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0 . 73 ( d , 3 H ,  $J = 6 . 7 \text{ Hz}$  )、0 . 96 ( d , 3 H ,  $J = 6 . 7 \text{ Hz}$  )、1 . 51 ( m , 1 H )、2 . 17 ( m , 2 H )、3 . 60 ( s , OH )、4 . 21 ( d , 1 H ,  $J = 12 . 9 \text{ Hz}$  )、4 . 29 ( d , 1 H ,  $J = 12 . 9 \text{ Hz}$  )、6 . 99 ( m , 2 H )、7 . 26 ( m , 2 H )、7 . 58 - 7 . 74 ( m , 3 H )。

20

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 23 . 8、24 . 9、27 . 0、51 . 5、63 . 6、79 . 2、111 . 6、115 . 0、115 . 3、118 . 5、127 . 5、127 . 5、127 . 6、131 . 4、135 . 0、140 . 7、141 . 4、151 . 0、161 . 7 ( d ,  $J_{\text{CF}} = 247 . 2 \text{ Hz}$  )。

【0149】

4 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) ( ヒドロキシ ) メチル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - ベンゾニトリル 295 mg、無色油 ;  $ee = 60\%$ 、( Kelly , A . M .、Perez - Fuertes , Y .、Arimori , S .、Bull , S . D . Org . Lett . 2006、8、1971 : に記載されている通りに誘導体化の後で測定 )。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0 . 73 ( d , 3 H ,  $J = 6 . 7 \text{ Hz}$  )、0 . 96 ( d , 3 H ,  $J = 6 . 7 \text{ Hz}$  )、1 . 51 ( m , 1 H )、2 . 17 ( m , 2 H )、3 . 60 ( s , OH )、4 . 21 ( d , 1 H ,  $J = 12 . 9 \text{ Hz}$  )、4 . 29 ( d , 1 H ,  $J = 12 . 9 \text{ Hz}$  )、6 . 99 ( m , 2 H )、7 . 26 ( m , 2 H )、7 . 58 - 7 . 74 ( m , 3 H )。

30

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 23 . 78、24 . 87、27 . 00、51 . 53、63 . 57、79 . 18、111 . 58、115 . 04、115 . 33、118 . 50、127 . 48、127 . 54、127 . 58、131 . 42、134 . 96、140 . 66、141 . 37、150 . 95、161 . 74 ( d ,  $J_{\text{CF}} = 247 . 2 \text{ Hz}$  )。

【実施例 24】

【0150】

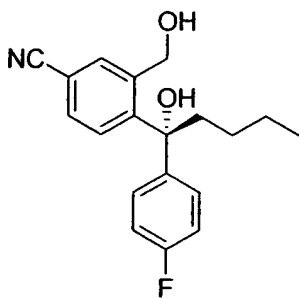
40

エナンチオマー的に濃縮されている 4 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - ヒドロキシベンチル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - ベンゾニトリルの不斉合成

【0151】



## 【化 2 3】



10

## 【0152】

4 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ベンゾニトリル 1000 mg (3.92 mmol、1.00 当量)、(1S, 2S) - 2 - ジメチルアミノ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オール 840 mg (1S, 2S - NMPE、4.68 mmol、1.20 当量)、およびメチルボロン酸 250 mg (4.20 mmol、1.05 当量) を、トルエン 30 mL 中に溶解した。65 °C および減圧 (85 - 110 mBar) 下で、およそ 20 mL のトルエン / 水を、共沸的に除去した。トルエン 20 mL および分子ふるいタイプ 5 5000 mg を添加した。反応物を 60 分間 25 °C で撹拌した。

## 【0153】

- 50 °C の温度で、THF 中のブチルマグネシウムクロリド 2 M 溶液 3.9 mL を添加した。TLC (溶離液：酢酸エチル / シクロヘキサン 1 + 1) により変換を測定した。50 分後、混合物をろ過し、次いで 1 M 水性  $\text{KH}_2\text{SO}_4$  10 mL の添加により急冷した。該層を分離し、有機層を飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  10 mL で 2 回洗浄した。

20

## 【0154】

合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。

## 【0155】

粗生成物を塩化メチレン 15 mL 中に溶解した。セライト (登録商標) 4 g を添加し、溶媒を減圧下で除去した。セライト (登録商標) 上の粗生成物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。(  $\text{SiO}_2$  40 g、溶離液：酢酸エチル / シクロヘキサン 1 + 5 )。

30

収率：675 mg (57%)、 $ee = 91\%$ 、淡黄色油

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.90 (t, 3H,  $J = 7.0\text{ Hz}$ )、1.11 (m, 1H)、1.32 (m, 3H)、2.2 (m, 2H)、4.14 (d, 1H,  $J = 12.9\text{ Hz}$ )、4.26 (d, 1H,  $J = 12.9\text{ Hz}$ )、6.97 (t, 2H,  $J = 8.6\text{ Hz}$ )、7.20 (m, 2H)、7.52 (s, 1H)、7.64 (m, 2H)。

$^{13}\text{C}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 14.0、23.0、25.5、42.9、63.4、78.6、111.4、114.8、115.1、118.5、127.3、127.4、127.6、131.4、134.8、140.8、141.3、150.5、161.7 (d,  $J_{\text{CF}} = 247.2$ )。

---

フロントページの続き

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 アルベルト, マルティン

オーストリア国、アー - 5 2 5 2 ・ ブルユツク・アム・ツイラー、ドルフ・2 3 ・デー

(72)発明者 シュトウルム, フーベルト

オーストリア国、アー - 6 0 2 0 ・ インスブルツク、エデイス - シュタイン - ベーク・2

(72)発明者 ベルガー, アンドレアス

オーストリア国、アー - 6 3 3 0 ・ エツプス、カイゼルバハ・2 4 ・ ツエー

(72)発明者 クレミンガー, ペーター

オーストリア国、6 3 3 0 ・ クーフシュタイン、クラムシュトラーク・1 7 ・ ベー

審査官 太田 千香子

(56)参考文献 特開2 0 0 5 - 2 4 7 7 1 0 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 253/30

C07C 255/53

C07C 255/56

C07F 5/02

C07B 53/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)