

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-231024

(P2007-231024A)

(43) 公開日 平成19年9月13日(2007.9.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 227/08</b> (2006.01)	C07C 227/08	4H006
<b>C07C 229/38</b> (2006.01)	C07C 229/38	4H039
<b>C07B 53/00</b> (2006.01)	C07B 53/00 G	
<b>C07B 61/00</b> (2006.01)	C07B 61/00 300	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 18 頁)

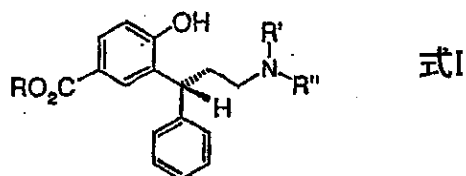
(21) 出願番号	特願2007-149492 (P2007-149492)	(71) 出願人	591071997
(22) 出願日	平成19年6月5日(2007.6.5)		シュバルツ ファルマ アクチエンゲゼル
(62) 分割の表示	特願2002-510423 (P2002-510423)		シャフト
原出願日	平成13年6月11日(2001.6.11)		SCHWARZ PHARMA AKTI
(31) 優先権主張番号	100 28 443.4		ENGESSELLSCHAFT
(32) 優先日	平成12年6月14日(2000.6.14)		ドイツ連邦共和国 モンハイム アルフレ
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		ートーノーベルシュトラッセ 10
			Alfred-Nobel-Strasse
			10, D-40789 Monhe
			im, Germany
		(74) 代理人	100068755
			弁理士 恩田 博宣
		(74) 代理人	100105957
			弁理士 恩田 誠
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 3, 3-ジアリルプロピルアミンの製造プロセス

## (57) 【要約】

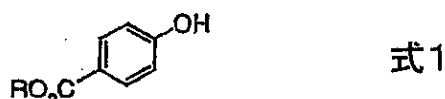
【課題】合成に関与するプロセスの段階数が多すぎるために、非常に複雑であり、また収率も満足なものではないという欠点を避けるプロセスを提供する。

【解決手段】本発明に係る一般式 I の 3, 3-ジアリルプロピルアミンは、以下の一般式 1 の化合物から様々な中間体を経て製造される。



10

(式中、R は水素を意味し、R' と R'' は同一でも異なってもよく、かつ直鎖又は分岐鎖の C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルを意味する)



(式中、R は水素、直鎖又は分岐鎖の C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルを示す)

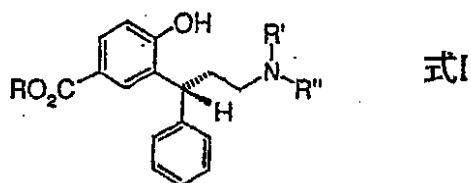
20

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I の 3, 3 - ジアリルプロピルアミンの製造プロセスであって、

【化 1】

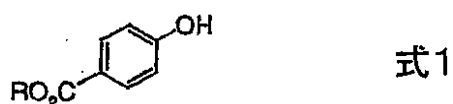


10

(式中、R は水素を意味し、R' と R'' は同一でも異なってもよく、かつ直鎖又は分岐鎖の C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルを意味する)

以下の一般式 1 の化合物

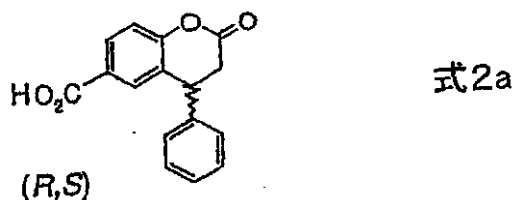
【化 2】



(式中、R は水素、直鎖又は分岐鎖の C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルを示す) をケイ皮酸と縮合させることにより以下の一般式 2 a の化合物を生成し、

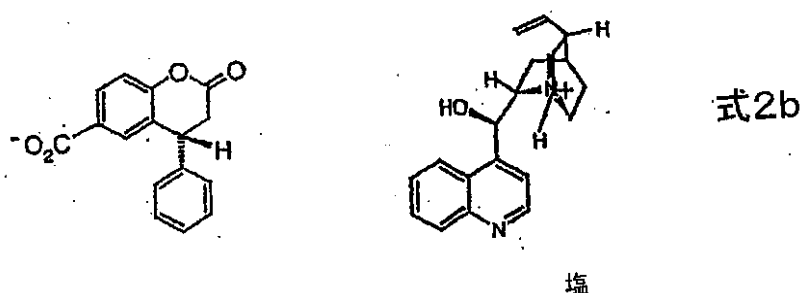
20

【化 3】



その後、第三キラルアミンと反応させることにより以下の一般式 2 b の化合物を生成し、

【化 4】

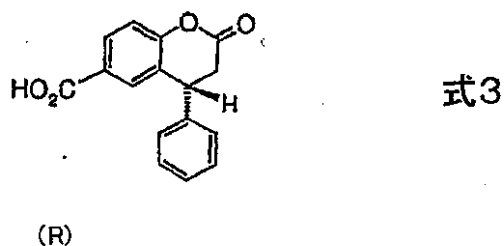


30

塩

その後、酸性化によって、以下の式 3 の化合物

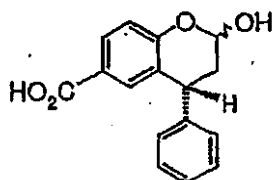
【化 5】



40

を、結晶として単離し、モル過剰の水素化試薬を用いて式 5 a の化合物へ直接還元し、

## 【化 6】



式5a

これを、最終的に、第二アミンによる還元的アミノ化して、一般式 I の化合物を生成する、プロセス。

## 【発明の詳細な説明】

10

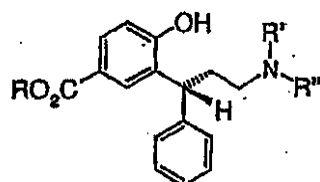
## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、一般式 I の 3, 3 - ジアリルプロピルアミン誘導体と立体的に高い純度を有し安定な中間体とを製造するためのプロセスと、医薬組成物のためのそれらの使用方法とに関する。

## 【0002】

## 【化 1】



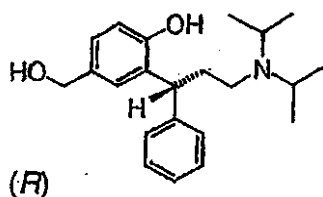
式I

20

特に、本発明は式 I I の化合物とを製造するためのプロセスと、

## 【0003】

## 【化 2】



式II

30

薬学的に価値のある中間体とに関する。

## 【背景技術】

## 【0004】

式 I I の化合物の製造プロセスは、米国特許第 5, 559, 269 号から公知である。このプロセスは、該化合物が得られるまでに 11 段階のプロセスより構成される。このプロセスでは、プロセス段階 5 におけるラセミ化合物とキラル酸との分割により、R エナンチオマーが得られる。

## 【0005】

40

式 I I の化合物の製造プロセスは、PCT/EP99/03212 すなわち WO99/58478 から公知である。このプロセスは 12 の段階よりなる。このプロセスによれば、プロセス段階 2 においてキラル塩基を用いたラセミ化合物の分割が行われる。この両プロセスは、合成に關与するプロセスの段階数が多すぎるために、非常に複雑であり、また収率も満足なものではないという欠点を有している。

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

従って本発明の目的は、上述の欠点を避けることにある。

## 【課題を解決するための手段】

50

## 【 0 0 0 7 】

この目的は、驚くべき事に、たった 6 段階のプロセスから構成されるプロセスにより達成することができる。このプロセスでは、必要であるラセミ化合物の分割が早くもプロセス段階 1 で起こる。プロセスは、特許請求の範囲に記載された特徴を有する。

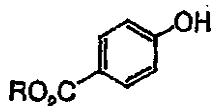
## 【 発明を実施するための最良の形態 】

## 【 0 0 0 8 】

上記の一般式 I の 3 , 3 - ジアリルプロピルアミンを製造するために、4 - ヒドロキシ安息香酸又はその低級アルキルエステル ( P H B エステル即ちパラ - ヒドロキシベンゾエート ) 、好ましくは式 1 に示されるそのメチルエステルを出発化合物として使用する。

## 【 0 0 0 9 】

## 【 化 3 】



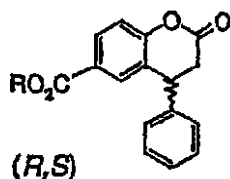
式1

10

この化合物は、ケイ皮酸と反応して、一般式 2 で示される化合物を生成する。

## 【 0 0 1 0 】

## 【 化 4 】



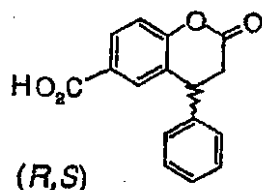
式2

20

式中、R は水素、直鎖又は分岐鎖の  $C_1 - C_6$  アルキル、好ましくはメチル又はイソプロピルを意味する。4 - ヒドロキシベンゾエートから開始して、反応を特定の方法で行うことにより、式 2 a に示される遊離の結晶化した酸が、このプロセスによる反応生成物として直接得られる。

## 【 0 0 1 1 】

## 【 化 5 】



式2a

30

この反応は、高温にて触媒を用いて行われる。好ましい溶媒は、酢酸である。触媒として硫酸のようなプロトン酸が適当であることが証明されており、適切な温度は 50 から 117 、好ましくは 100 である。式 2 a の化合物は、この反応条件下で結晶固体として得られ、収率は約 70 ~ 78 % 、純度は良好である ( > 90 % ) 。純度は、例えば 2 -

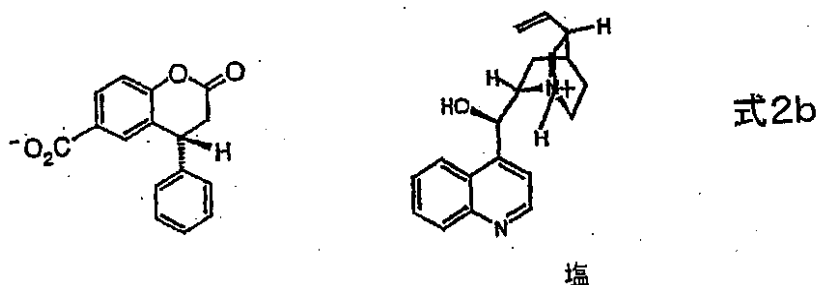
40

## 【 0 0 1 2 】

結晶塩は、無機塩基又は有機塩基により得られる。キラル有機塩基類からは、ジアステレオマー塩類が得られる。その各々について、片方のエナンチオマーの顕著な集中が見られる。第三キラルアミンシンコニジンが使用された時は、式 2 b に示される結晶塩が 90 % の純度で得られ、ここでは、R エナンチオマーが酸の構成成分として 95 % 超を占めている。さらにこれを再結晶させることにより、99 % の光学純度の向上が可能である。

## 【 0 0 1 3 】

## 【化 6】



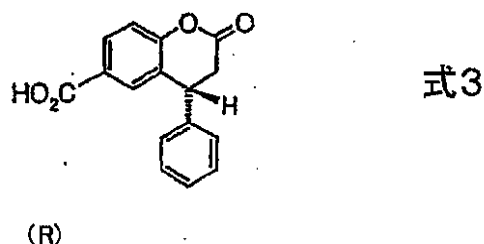
一方、塩基の構成成分が他のキラルアミンから形成される塩については、目立った光学的  
 10 集中は起こらない。

## 【0014】

式3の化合物で示される自由酸は、水溶液や懸濁液の酸性化および適当な溶媒を用いた  
 抽出により単離される。本発明においては、エチルアセテートが好ましく使用される。

## 【0015】

## 【化 7】



20

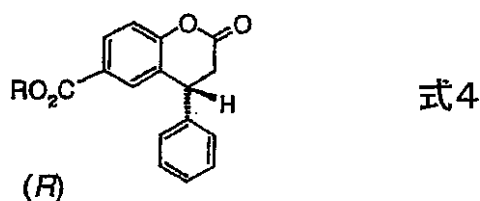
式3の純粋な化合物は、安定した結晶状である。さらに再結晶させることにより、化学  
 的、光学的純度が99%超に高まる。

## 【0016】

式3の右旋性化合物は、活性化された後、Rが直鎖又は分岐鎖のC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルで  
 あり、好ましくはメチル又はイソプロピルである一般式4のエステルに転換される。

## 【0017】

## 【化 8】



30

本発明によれば、反応は、適当な塩基の存在下、酸塩化物の中間段階を経て、塩化チオ  
 ニル又は塩化オキサリルを用いて行い、さらにR-OH-型アルコールとによりエステル  
 形成する。ここでRは、直鎖又は分岐鎖C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり、好ましくはメチルま  
 40 たはイソプロピルである。

## 【0018】

得られるエステルはラクトン型であり、安定な無色の結晶物質である。

本発明の他の態様は、ラクトン環のカルボキシル基および芳香族エステルの水素化試薬  
 に対する異なる反応性に的を絞りこれを活用したものである。

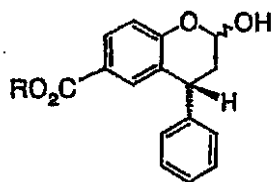
## 【0019】

即ち、そのような試薬、好ましくは水素化ジイソブチルアルミニウム、又は水素化リチ  
 ウム第三-第四-ブトキシアルミニウムが、式4の化合物に作用すると、ラクトンの式5  
 (R = メチル又はイソプロピル)のラクトールへの還元がほぼ独占的に起こる。

## 【0020】

50

【化 9】



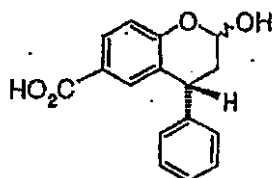
式5

本発明の他の態様によれば、適当な反応条件下で、還元がモル過剰の水素化試薬を用いて行われた時に、式5aのラクトール酸が式3の化合物から生成される。

10

【0021】

【化10】



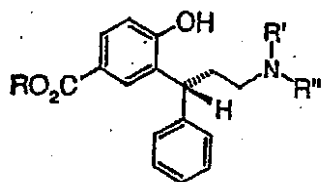
式5a

式5及び式5aのラクトールは、第一、第二、または第三アミンを用いる還元的アミノ化に適した基質であり、一般式Iの化合物が生成する。式Iにおいて、R'とR''は同一でも異なってもよく、かつ水素、直鎖または分岐鎖のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、好ましくはメチルまたはイソプロピルを意味する。このRは、既に上述した意味である。水素ガス/貴金属系が適当であることが証明されており、パラジウムが好ましい。転移水素化(ギ酸アンモニウム/貴金属)又は水素化試薬による還元(シアノボロハイドライド)も使用できる。

20

【0022】

【化11】



式I

30

式Iのアミンは、中性化合物としても塩としても得ることができ好ましくは塩酸塩として得られ、結晶体で得られる。

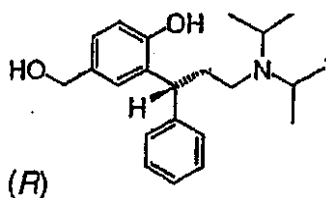
【0023】

本発明の他の態様は、式Iの化合物のカルボキシル基を還元して、式IIに再現された構造を有するヒドロキシベンジルアルコールを得ることである。ジボラン、水素化ボロン、水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、又は好ましくは水素化リチウムアルミニウムが、適当な還元試薬として挙げられる。式IIに示される化合物は、式IのR'とR''の各々がイソプロピルを意味する場合に得られる。

40

【0024】

【化12】



式II

(R)

50

本発明の課題を解決するために適合された公報 P C T / E P 9 9 / 0 3 2 1 2 すなわち W O 9 9 / 5 8 4 7 8 に記載されている製造プロセスと同様に、式 I I の化合物の右旋性エナンチオマーが自由塩基として得られる。下の実施例に補助されて記述された式 I I の製造プロセスに従って、右旋性エナンチオマーが得られる。この右旋性エナンチオマーは R 配置を有する。式 I I のヒドロキシベンジルアルコールは、特に言及する価値のある塩酸塩、ギ酸塩、及びフマル酸水素とともに、安定な結晶塩を形成する。

【 0 0 2 5 】

このフマル酸水素塩は特に、水素化ベンジルアルコールを化学的に高度に純化する際に極めて適切である。

特に、本発明のプロセスによって下記の化合物が合成される。

10

( R , S ) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - カルボキシル酸

( R ) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - カルボキシル酸シンコニジン塩

( R ) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - カルボキシル酸

( R , S ) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - 塩化カルボニル

( R ) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - 塩化カルボニル

( R , S ) - 2 - オキソ - 4 - フェニルクロマン - 2 - カルボキシル酸メチルエステル

( R ) - 2 - オキソ - 4 - フェニルクロマン - 2 - カルボキシル酸メチルエステル

( R , S ) - 2 - オキソ - 4 - フェニルクロマン - 2 - カルボキシル酸イソプロピルエステル

( R ) - 2 - オキソ - 4 - フェニルクロマン - 2 - カルボキシル酸イソプロピルエステル

20

( 4 R , 4 S ) - 2 - ( R , S ) - ヒドロキシ - 4 - フェニルクロマン - 6 - カルボキシル酸メチルエステル

( 4 R ) - 2 - ( R , S ) - ヒドロキシ - 4 - フェニルクロマン - 6 - カルボキシル酸メチルエステル

( 4 R , 4 S ) - 2 - ( R , S ) - ヒドロキシ - 4 - フェニルクロマン - 6 - カルボキシル酸メチルエステル

( 4 R ) - 2 - ( R , S ) - ヒドロキシ - 4 - フェニルクロマン - 6 - カルボキシル酸イソプロピルエステル

( 4 R , 4 S ) - 2 - ( R , S ) - ヒドロキシ - 4 - フェニルクロマン - 6 - カルボキシル酸イソプロピルエステル

30

( 4 R ) - 2 - ( R , S ) - ヒドロキシ - 4 - フェニルクロマン - 6 - カルボキシル酸

( R , S ) - 3 - ( 3 - ジイソプロピルアミノ - 1 - フェニルプロピル ) - 4 - ヒドロキシ安息香酸メチルエステル - 塩基及び塩酸塩

( R ) - ( - ) - 3 - ( 3 - ジイソプロピルアミノ - 1 - フェニルプロピル ) - 4 - ヒドロキシ安息香酸メチルエステル - 塩基及び塩酸塩

( R ) - ( - ) - 3 - ( 3 - ジイソプロピルアミノ - 1 - フェニルプロピル ) - 4 - ヒドロキシ安息香酸 - 塩基及び塩酸塩

( R , S ) - 2 - ( 3 - ジイソプロピルアミノ - 1 - フェニルプロピル ) - 4 - ヒドロキシメチルフェノール

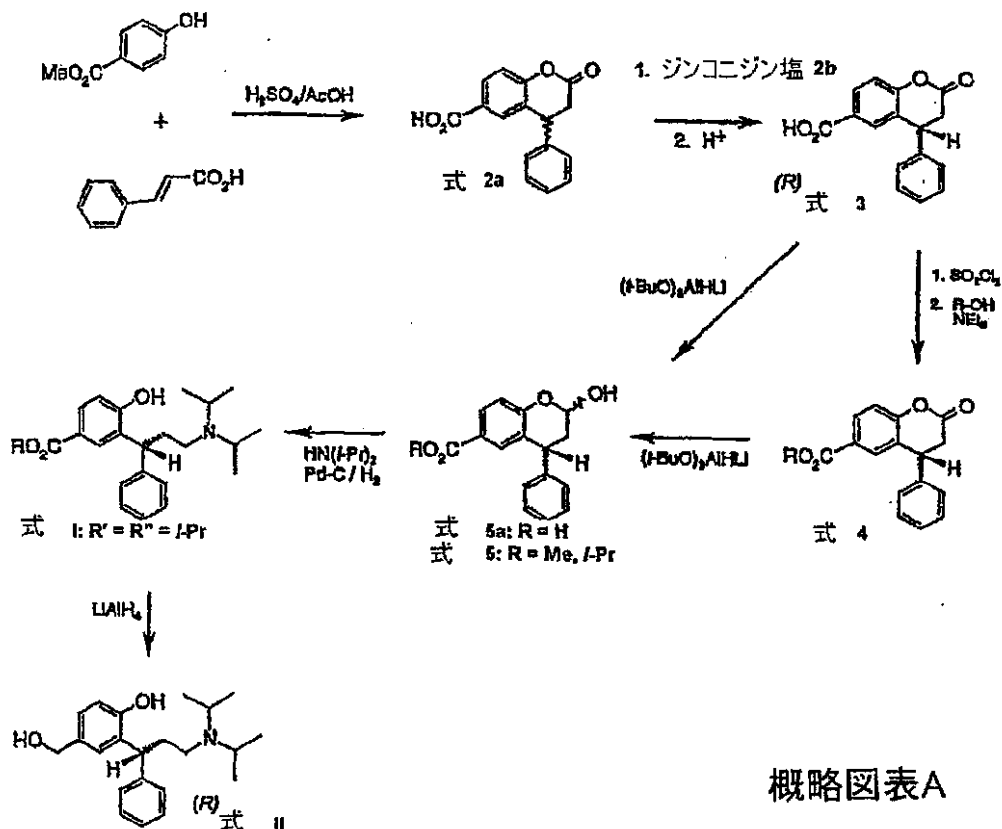
( R ) - ( + ) - 2 - ( 3 - ジイソプロピルアミノ - 1 - フェニルプロピル ) - 4 - ヒドロキシメチルフェノール塩基、ギ酸塩、水素フマル酸塩。

40

上記の化合物は、下記の概略図表 A で示されるように得られる。

【 0 0 2 6 】

## 【化 1 3】



概略図表A

本発明は、以下の特徴付けの方法と実施例との助けにより、より詳細に説明される。

## I) 特徴付けの方法

本明細書に述べた全ての化合物は、 $^1H$  および / または  $^{13}C$  NMR 分光法 (機器: Bruker DPX 200) により、完全に特徴付けられる。 $^{13}C$  NMR 分光 (50 MHz、ppm 値) について列挙する化学シフトは、溶媒  $CDCl_3$  (77.10 ppm)、 $CD_3OD$  (49.00 ppm)、または六重水素ジメチルスルホキシド ( $DMSO-d_6$ 、39.70 ppm) である。 $^1H$  NMR データ (200 ppm) は、内部テトラメチルシラン (0.00 ppm) に基づいている。

## エナンチオマー純度の測定

## a) HPLC によるもの:

分離はダイセル製カラム (キラルパク (Chiralpak) AD、250 × 4.6 mm) により行う。溶離剤は、 $n$ -ヘプタン / エタノール / トリフルオロ酢酸 (92.5 / 7.5 / 0.1 % v / v) であり、流速 1 ml / 分、検出は UV (250 nm) による。典型的な保持時間は、例えば (R, S) - 1 エナンチオマーについては、18.0 分及び 19.5 分である。

## b) 毛管キャピラリー電気泳動 (CE):

分離はベックマン - コウルター (Beckman-Coulter) 型 MDQ 装置にて 60 cm (内径: 75  $\mu$ m) 毛細管を用い、100 mM / 100 nM トリス緩衝液 / ホウ酸、pH 8.5、3 % w / v ヒドロキシプロピル -  $\beta$ -シクロデキストリン変性剤の存在下で行う。検出は UV を用い 200 nm にて行った。エナンチオマー類例えば (R, S) - 1 のアルカリ加水分解により生成した二酸の典型的な保持時間は、6.6 分及び 6.8 分である。

## 【0027】

光学回転は、589.3 nm および室温で、パーキンエルマー (PerkinElmer) 型 241 旋光計を用いて測定した。

ここに記される融点 (mp) は校正せず、メトラー (Mettler) FP1 装置を用いて記録した。個々の場合については、示差熱分析法をも使用した。

## 【0028】

10

20

30

40

50



I R は、パーキンエルマーFTIR1610シリーズにより、分解度  $4\text{ cm}^{-1}$  で測定した。

ガスクロマトグラフィー質量分光 (GC-MS) : スペクトル (質量/荷電比と相対強度 (%)) を、フィニガン (Finnigan) TSQ 700 トリプル質量分光器 (Triple Mass Spectrometer) を用い、正極 (P-Cl) または負極 (N-Cl) の化学イオンモードにおいて、メタンまたはアンモニアを反応ガスとして用いて記録した。ヒドロキシ化合物を、トリメチルシリルエーテル誘導体として分析した。液体クロマトグラフィーと質量スペクトルの結合測定器 (LC-MS) : ウォーターインテグリティシステム (Waters Integrety System), サーマビームマスディテクター (Thermabeam Mass Detector), (EI, 70 eV)、質量/荷電比および相対強度が報告されている。

10

【0029】

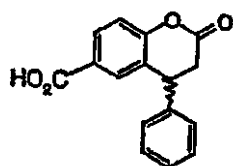
元素分析は、パスチャー (Pascher) により準備された。

#### II) 実施例

1. (R, S) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - カルボキシル酸

【0030】

【化14】



式2a

20

ケイ皮酸 (100 g、0.68 mol)、メチル 4 - ヒドロキシベンゾエート (108 g、0.71 mol) および酢酸 (80 ml) の混合物を 100 で加熱する。次に、ここで得られた透明な溶液に、96% 硫酸 80 ml を加え、同時に攪拌する。2 時間経過後、結晶化が始まる。攪拌は同じ温度で 16 時間続け、混合物を室温に冷却し、500 ml の水で希釈する。沈殿した結晶の塊をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し真空中で乾燥させる。

粗収率 : 142 g (理論値の 78%)、薄茶色の結晶。

Mp 246。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) : 3.18 (d、2H、 $J = 6.6\text{ Hz}$ 、 $\text{CH}_2$ )、4.62 (t、1H、 $J = 6.6\text{ Hz}$ 、CH)、7.14 - 7.43 (m、6H)、7.62 (s、1H)、7.90 (d、1H、 $J = 8.6\text{ Hz}$ )。

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) : 35.93、39.26、117.20、126.81、127.13、127.65、127.70、129.24、129.95、130.25、140.91、154.80、166.66、167.30。

構造の証明 :

フェノールフタレインに対するジオキサン/水の 0.1 N NaOH 水溶液による滴定により、1 等量カルボキシル酸/モルが測定される。キャピラリー電気泳動により、電気泳動パターンは、一つの荷電アニオンに対する一つの主ピーク (>90%) を示す。アルカリ加水分解の後、このピークは消失し、同じ強度の新しいピークが二アニオンに対応する保持時間について出現した。この酸のメタノール溶液に過剰のトリエチルアミンを加え、数日間室温で放置する。遊離物が新しい生成物に変換したことを薄層クロマトグラフィーにより検出する。この生成物は、NMR スペクトルにおいてメチルエステル共鳴を示す。

40

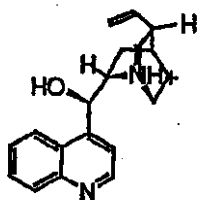
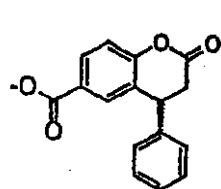
【0031】

従って、(R, S) - 1 a は一塩基酸のラクトンであり、開鎖フェノール二酸ではない。

2. (R) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - カルボキシル酸ケイ皮酸塩

【0032】

## 【化 1 5】



式2b

## 塩

(R/S) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - カルボキシル酸 (2.28 g、8.5 mmol) と 2.36 g (8 mmol) のケイ皮酸塩を 40 ml の沸騰した 2 - ブタノンに溶解する。これを室温で 18 時間攪拌し、沈殿結晶をろ過し、真空中で乾燥させる。

## 【0033】

収率：(R) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - カルボキシル酸ケイ皮酸塩 (理論値の 90%、エナンチオマー過剰率 90% (HPLC)) の薄黄色の結晶 2.13 g。同じ溶媒から再結晶よりエナンチオマー過剰率 99.3%、融点 197.5 の結晶塩が得られる。

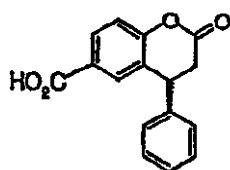
$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub> / CD<sub>3</sub>OD) : 1.8, 1.7, 2.4, 3.9, 2.6, 9.0, 3.6, 8.6, 3.7, 2.1, 4.0, 5.3, 4.3, 3.2, 5.4, 1.2, 6.0, 0.3, 6.6, 2.3, 1.1, 6.5, 1.1, 8.6, 0.1, 2.2, 7.0, 1.2, 4.7, 3.1, 1.2, 7.2, 9.4, 1.2, 8.0, 7.1, 1.2, 9.0, 1.2, 9.3, 1.2, 9.7, 1.3, 0.0, 1.3, 7.7, 1.4, 0.3, 5.1, 1.4, 7.2, 0.1, 1.4, 9.5, 1.5, 3.3, 7.1, 6.7, 6.4, 1.7, 2.8.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38.7$  (c = 1.0, MeOH)。

3. (R) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - カルボキシル酸 (式 3)

## 【0034】

## 【化 1 6】



式3

30

室温にて、エチルアセテート中の塩 2 を攪拌した懸濁懸濁液に、過剰の塩酸を加えた。1 時間後、有機相を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。ろ過の後、乾燥状態にまで蒸発させ、結晶残留物を 2 - ブタノン / シクロヘキサンから再結晶させる。無色の結晶が、ほとんど等量収率で (エナンチオマー過剰率 99.2%) 得られた。

Mp 224.9

$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub> / CD<sub>3</sub>OD) : 3.6, 4.3, 4.0, 1.9, 1.1, 6.9, 2.1, 2.5, 5.4, 1.2, 6.9, 6.1, 2.7, 1.0, 1.2, 7.5, 7.1, 1.2, 8.9, 8.1, 1.3, 0.2, 9.1, 1.3, 0.5, 9.1, 1.3, 9.6, 1.5, 4.7, 1.1, 1.6, 7.2, 8.1, 1.6, 7.5, 0.1.

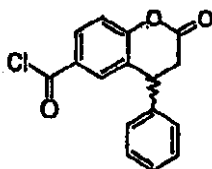
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +45.7$  (c = 1.0, MeOH)

4. 塩化カルボニル

a) (R, S) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - 塩化カルボニル

## 【0035】

## 【化 17】



ピリジン 4 滴と、その後塩化チオニル 17.7 ml (0.24 mol) を、トルエン 80 ml 中における (R, S) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - カルボキシル酸の混合物に加えた。室温において 30 分間攪拌した後、その混合物を 90 ~ 100 で 2 時間加熱し、冷却してロータリーエバポレーターにより蒸発させる。油状残留物をトルエンに溶解し、真空中で再び蒸発させる。(R, S) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - 塩化カルボニルが、定量的な収率で薄黄色の油として残る。

## 【0036】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.07 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ )、4.41 (t, 1H,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , CH)、7.11 - 7.40 (m, 6H, アリル H)、7.59 (d, 1H,  $J = 2 \text{ Hz}$ , アリル H)、8.08 (dd, 1H,  $J = 2 / 6.5 \text{ Hz}$ , アリル H)。

## 【0037】

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 36.43、40.51、118.00、127.34、128.23、129.05、129.49、129.56、132.10、132.69、139.12、165.88、167.03。

b) (R) - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - 塩化カルボニル

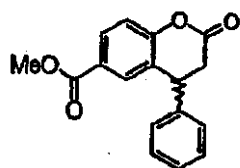
同様の方法で、(R) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - カルボキシル酸を、見出しの名前の化合物に変換する。

## 5. カルボキシル酸エステル

a) (R, S) - 2 - オキソ - 4 - フェニルクロマノン 2 - カルボキシル酸エステル

## 【0038】

## 【化 18】



THF 20 ml 中のメタノール 3 g (0.094 mol) とトリエチルアミン 16 ml (0.12 mol) を、0 において、無水テトラヒドロフラン (100 ml) の (R, S) - 4 - フェニル - 2 - クロマノンのカルボキシル酸溶液に加え、攪拌する。室温にて 18 時間攪拌した後、ろ過し、ろ過液を蒸発させ乾燥させる。沸騰ジエチルエステルからの再結晶の後、(R, S) - 2 - オキソ - 4 - フェニルクロマノン - 2 - カルボキシル酸メチルエステルの残留物収率 13.7 g (理論値の 65%) が無色結晶の形状で得られる。

Mp 97 ~ 99 。

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 36.70、40.55、52.19、117.29、125.78、126.67、127.35、127.88、129.29、130.23、130.54、139.79、155.03、166.00、166.60。

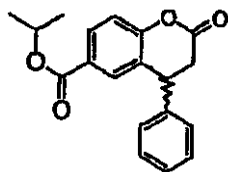
b) (R) - 2 - オキソ - 4 - フェニルクロマノン - 2 - カルボキシル酸メチルエステル

ラセミ化合物について説明したように (R) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - 塩化カルボキシル酸の反応により、(R) - 2 - オキソ - 4 - フェニルクロマノン - 2 - カルボキシル酸メチルエステルを結晶化させる。

c) (R, S) - 2 - オキソ - 4 - フェニルクロマン - 2 - カルボキシル酸イソプロピルエステル

【0039】

【化19】



10

この(R, S) - 2 - オキソ - 4 - フェニルクロマン - 2 - カルボキシル酸イソプロピルエステルは、そのメチルエステルの説明と同様の方法により製造した。薄茶色の結晶。

mp 85 . 9 。

$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.1 . 93、3.6 . 88、4.0 . 65、6.8 . 72、1.7 . 25、1.25 . 58、1.27 . 35、1.27 . 53、1.27 . 91、1.29 . 32、1.30 . 30、1.30 . 51、1.39 . 94、1.54 . 95、1.65 . 09、1.66 . 72。

d) (R) - 2 - オキソ - 4 - フェニルクロマン - 2 - カルボキシル酸イソプロピルエステル

(R) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - 塩化カルボキシル酸を、同様の方法により式4の化合物に変換する。

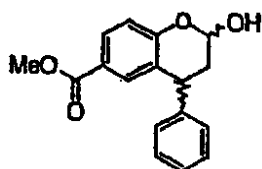
20

6 . 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルクロマン - 6 - カルボキシル酸エステル

a) (4R, 4S) - 2 - (R, S) - ヒドロキシ - 4 - フェニルクロマン - 6 - カルボキシル酸メチルエステル

【0040】

【化20】



30

THF 40 ml のリチウム第三、第四ブトキシアリミニウム水素化物 (11 . 6 g、0 . 046 mol) 溶液を、0 において、無水THF 60 ml の(R, S) - 2 - オキソ - 4 - フェニルクロマン - 2 - カルボキシル酸メチルエステル溶液に滴下しながら加え、同時に攪拌する。2 時間後、この混合物を100 ml の水に流し入れる。水相を、エチルアセテートにより数回抽出し、組み合わせた有機相を水により洗浄し、硫化ナトリウムで乾燥し、真空中で蒸発させる。(4R, 4S) - 2 - (R, S) - ヒドロキシ - 4 - フェニルクロマン - 6 - カルボキシル酸メチルエステル 11 . 1 g (理論値の95%) が無色の油として残る。

40

$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : ジアステレオマー混合物 (約1 : 5) : 3.6 . 15、3.6 . 94、3.8 . 36、4.1 . 05、5.1 . 91、9.1 . 75、1.17 . 13、1.22 . 88、1.24 . 95、1.25 . 27、1.27 . 03、1.27 . 24、1.28 . 39、1.28 . 72、1.28 . 88、1.29 . 00、1.29 . 93、1.31 . 59、1.31 . 77、1.43 . 13、1.43 . 63、1.56 . 33、1.66 . 98。

b) (4R) - 2 - (R, S) - ヒドロキシ - 4 - フェニルクロマン - 6 - カルボキシル酸メチルエステル

(R) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - カルボキシル酸メチルエステルは、同様の方法により見出しに付した化合物に変換される。

c) (4R, 4S) - 2 - (R, S) - ヒドロキシ - 4 - フェニルクロマン - 6 - カルボ

50

## キシル酸イソプロピルエステル

( R , S ) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - カルボキシル酸イソプロピルエステルは、同様の方法により見出しに付した化合物に変換される。

d ) ( 4 R ) - 2 - ( R , S ) - ヒドロキシ - 4 - フェニルクロマン - 6 - カルボキシル酸イソプロピルエステル

( R ) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - カルボキシル酸イソプロピルエステルは、同様の方法により見出しに付した化合物に変換される。

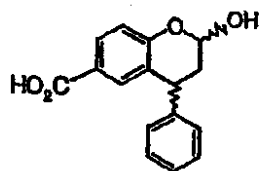
7 . 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルクロマン - 6 - カルボキシル酸

a ) ( 4 R , 4 S ) - 2 - ( R , S ) - ヒドロキシ - 4 - フェニルクロマン - 6 - カルボキシル酸

10

【 0 0 4 1 】

【 化 2 1 】



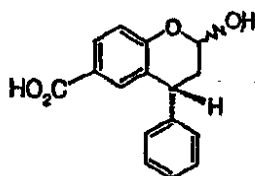
( R , S ) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - カルボキシル酸は、同様の方法により見出しに付した化合物に変換される。

20

b ) ( 4 R ) - 2 - ( R , S ) - ヒドロキシ - 4 - フェニルクロマン - 6 - カルボキシル酸

【 0 0 4 2 】

【 化 2 2 】



30

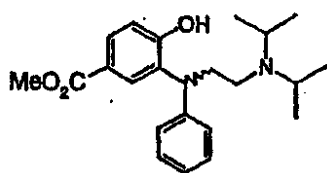
( R ) - 4 - フェニル - 2 - クロマノン - 6 - カルボキシル酸は、同様の方法により見出しに付した化合物に変換される。

8 . 3 - ( 3 - ジイソプロピルアミノ - 1 - フェニルプロピル ) - 4 - ヒドロキシ安息香酸メチルエステル

a ) ( R , S ) - 3 - ( 3 - ジイソプロピルアミノ - 1 - フェニルプロピル ) - 4 - ヒドロキシ安息香酸メチルエステル塩基及び塩酸塩

【 0 0 4 3 】

【 化 2 3 】



40

0 . 4 g のパラジウムカーボン触媒 ( 1 0 % P d ) を、 ( 4 R , 4 S ) - 2 - ( R , S ) - ヒドロキシ - 4 - フェニルクロマン - 6 - カルボキシル酸メチルエステル 1 1 . 1 g と、ジイソプロピルアミン 2 1 m l ( 0 . 1 5 m o l ) のメタノール 1 0 0 m l 溶液に加え、室温において 4 b a r の圧力で水素化した。装置を窒素ガスで勢いよく洗った後、混合物をろ過し、ろ液を蒸発により乾燥し、ジエチルエーテルに溶解した。透明で、無色の溶液を 5 に冷却し、乾燥塩酸塩ガスの光線を通させた。( R , S ) - 3 - ( 3 - ジ

50

イソプロピルアミン - 1 - フェニルプロピル) - 4 - ヒドロキシベンゼン酸メチルエステル塩酸塩の沈殿した無色結晶をろ過により得、真空中で乾燥させる。(10.9 g、理論値の69%)。

Mp 116.4。

$^1\text{H}$  - NMR (DMSO -  $d_6$ ) : 1.65, 1.81, 1.87, 3.15, 4.13, 4.58, 5.18, 5.41, 1.15, 6.01, 1.20, 4.36, 1.26, 1.28, 0.1, 1.28, 6.1, 1.29, 2.5, 1.29, 5.3, 1.30, 0.1, 1.43, 0.4, 1.59, 7.7, 1.66, 3.0。

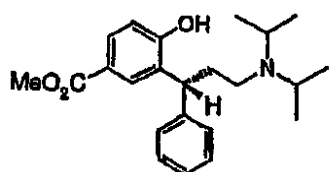
塩酸塩のエチルアセテート懸濁液を、過剰の炭酸ナトリウム水溶液と共に攪拌することにより、自由塩基を得た。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し蒸発して乾燥させる。(定量的な収率)

10

b) (R) - (-) - 3 - (3 - ジイソプロピルアミノ - 1 - フェニルプロピル) - 4 - ヒドロキシベンゼン酸メチルエステル

【0044】

【化24】



20

ラセミ化合物についての記述と同様の方法により、光学的に活性な(R) - (-) - 3 - (3 - ジイソプロピルアミノ - 1 - フェニルプロピル) - 4 - ヒドロキシ安息香酸メチルエステルを、(4R) - 2 - (R, S) - ヒドロキシ - 4 - フェニルクロマン - 6 - カルボキシル酸メチルエステルから99.6%の純度(HPLC)で生成する。

Mp: 143.7 (DSC: 144.7)

$[\alpha]_D^{20} = -26.6$  (c = 0.93, EtOH)。

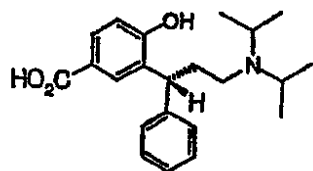
$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.87, 1.96, 3.31, 3.96, 4.23, 4.86, 5.14, 1.17, 9.9, 1.20, 3.2, 1.26, 2.3, 1.28, 3.0, 1.28, 8.5, 1.29, 3.9, 1.30, 2.6, 1.32, 2.1, 1.44, 0.6, 1.62, 4.3, 1.67, 3.5。

30

MS (EI, 70 eV) : 369 ( $M^+$ , 3%), 354 (13%), 265 (3%), 237 (5%), 181 (5%), 152 (4%), 126 (8%), 114 (100%)  
9. (R) - (-) - 3 - (3 - ジイソプロピルアミノ - 1 - フェニルプロピル) - 4 - ヒドロキシ安息香酸

【0045】

【化25】



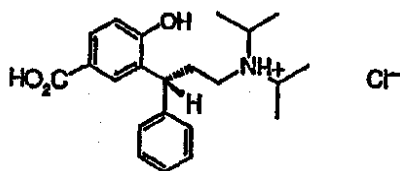
40

(4R) - 2 - (R, S) - ヒドロキシ - 4 - フェニルクロマン - 6 - カルボキシル酸から、上記の方法により生成する。

塩酸塩

【0046】

## 【化 2 6】



は、エチルアセテート中の塩基 (R) - ( - ) - 3 - ( 3 - ジイソプロピルアミノ - 1 - フェニルプロピル ) - 4 - ヒドロキシ安息香酸と HCl ガスにより、沸騰水から再結晶により製造する。

10

Mp : 260.7

$[\alpha]_D^{20} = -28.8$  (c = 1, MeOH)

$^1\text{H}$  - NMR (DMSO- $d_6$ ) : 16.57、18.12、31.68、41.26、45.89、54.19、115.43、121.59、124.99、126.63、128.09、128.65、129.47、129.83、143.17、159.41、167.44.

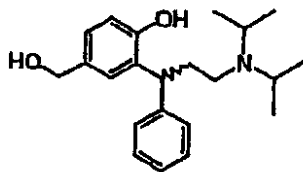
$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3$  (mol. wt. 391.94) からの計算値 : C 67.42%、H 7.72%、Cl 9.05%、N 3.57%、O 12.25; 実験値 : C 65.63%、H 7.68%、Cl 8.54%、N 3.68%、O 12.05%.

10. (R, S) - 2 - ( 3 - ジイソプロピルアミノ - 1 - フェニルプロピル ) - 4 - ヒドロキシメチルフェノール

20

## 【0047】

## 【化 2 7】



(R, S) - 3 - ( 3 - ジイソプロピルアミノ - 1 - フェニルプロピル ) - 4 - ヒドロキシ安息香酸メチルエステル 9.1 g (24.6 mmol) の 50 ml THF 溶液を、0 において、塩化リチウムアルミニウムの懸濁液に一滴ずつゆっくりと加え、同時に攪拌する。2 時間の攪拌の後、室温まで過熱し、さらに 2 時間攪拌する。この混合物を冷却し (0)、水 1 ml と 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液 1 ml を一滴ずつ続けて加える。ろ過し、ろ過残留物を THF で洗浄した後、組み合わせられた有機相を蒸発し乾燥させる。残った粘性の薄黄色油 (7.8 g) をエチルアセテートに溶解し、その溶液を 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄する。(硫酸ナトリウムで) 乾燥、ろ過、蒸発した後、残留物を少量のエチルアセテートから再結晶させる。真空中で乾燥した後、(R, S) - 2 - ( 3 - ジイソプロピルアミノ - 1 - フェニルプロピル ) - 4 - ヒドロキシメチルフェノール 5 g (理論値の 59%) が薄茶色の結晶の形状で得られる。

30

Mp 112.2.

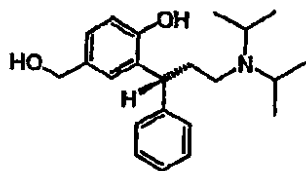
$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 19.57、19.95、33.34、39.55、42.13、48.01、65.34、118.50、126.27、126.54、127.50、128.37、128.54、132.61、132.77、144.56、155.46.

11. (R) - ( + ) - 2 - ( 3 - ジイソプロピルアミノ - 1 - フェニルプロピル - 4 - ヒドロキシメチルフェノール (式 II)

40

## 【0048】

## 【化 2 8】



(R) - ( - ) - 3 - (ジイソプロピルアミノ - 1 - フェニルプロピル) - 4 - ヒドロキシ安息香酸メチルエステルから、上記の方法により生成する。

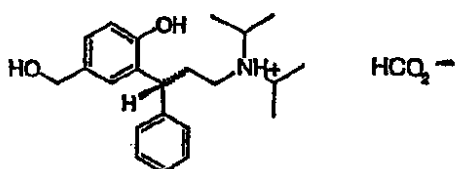
無色結晶。mp 102.3 (エチルアセテートより)

$[\alpha]_D^{22} = +21.3$  (c = 1.0, EtOH)。

12. ギ酸塩

【0049】

【化 2 9】



10

20

ギ酸 138.1 mg (3.0 mmol) を、(R) - 2 - (3 - ジイソプロピルアミノ - 1 - フェニルプロピル) - 4 - ヒドロキシメチルフェノール (1.02 g、3.0 mmol) の 7.5 g アセトニトリル溶液に室温にて加える。沈殿した油を加熱により溶液に溶かす。一晚放置し、粗い無色結晶が生じる。これを吸い取り、乾燥させる。(収率：ほぼ定量)、純度 (HPLC) : 97.7%。

mp : 151.8

$[\alpha]_D^{20} = -7.3$  (c = 1, 水)

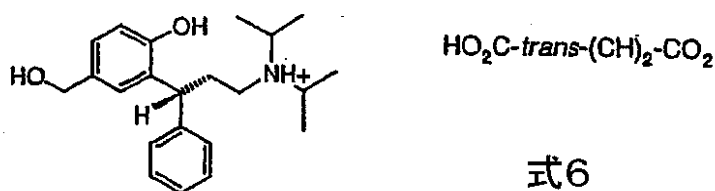
$^1\text{H}$  - NMR (DMSO- $d_6$ ) : 1.9.16、1.9.27、3.4.21、4.1.06、4.4.46、5.0.78、6.3.16、1.14.96、1.25.72、1.26.00、1.26.31、1.28.08、1.28.30、1.30.14、1.32.96、1.44.73、1.53.74、1.64.98。

30

13. フマル酸水素塩

【0050】

【化 3 0】



式6

40

フマル酸 1.0 g (8.61 mmol) の 100 ml アセトン溶液を、室温において、(R) - 2 - (3 - ジイソプロピルアミノ - 1 - フェニルプロピル) - 4 - ヒドロキシメチルフェノール (2.94 g、8.61 mmol) の 25 ml アセトン溶液に加える。自然に沈殿した無色の結晶状の塩を室温においてさらに 30 分間攪拌し、これを吸い取り真空中で乾燥させる。

収量 : 3.94 g (理論値の 100%)。

mp 216.1

室温での溶解度 (mg/ml) : < 0.2 エチルアセテート、2 - ブタノン、ジクロロメタン中 ; > 50 メタノール中 ; 10 水中。

50



$^{13}\text{C}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) : 17 . 97、33 . 68、43 . 19、47 . 72、56 . 31、65 . 05、116 . 29、127 . 58、128 . 04、128 . 46、129 . 13、129 . 53、130 . 55、133 . 73、136 . 29、144 . 37、155 . 41、171 . 38 .

---

フロントページの続き

(72)発明者 メーゼ、クラウス

ドイツ連邦共和国 4 0 7 8 9 モンハイム クロイツベルガーシュトラッセ 5 0

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC52 AC81 BA25 BA55 BD70 BE20 BJ50 BN30 BS30

BU36

4H039 CA60 CA71 CD10 CD30 CE10 CH50

【要約の続き】

【選択図】なし