

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7601462号
(P7601462)

(45)発行日 令和6年12月17日(2024.12.17)

(24)登録日 令和6年12月9日(2024.12.9)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 213/00 (2006.01)

C 0 7 C 213/00

C 0 7 C 215/60 (2006.01)

C 0 7 C 215/60

C 0 7 C 313/06 (2006.01)

C 0 7 C 313/06

C 0 7 C 217/70 (2006.01)

C 0 7 C 217/70

C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

請求項の数 10 (全15頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-558989(P2023-558989)

(86)(22)出願日 令和3年4月27日(2021.4.27)

(65)公表番号 特表2024-514774(P2024-514774
A)

(43)公表日 令和6年4月3日(2024.4.3)

(86)国際出願番号 PCT/CN2021/090369

(87)国際公開番号 WO2022/226812

(87)国際公開日 令和4年11月3日(2022.11.3)

審査請求日 令和5年9月25日(2023.9.25)

(73)特許権者 523364737

蘇州弘森業股 フン 有限公司

中華人民共和国 2 1 5 4 3 3 江蘇省蘇

州市太倉港港口開闢区石化区協 シン

西路 1 2 号

(74)代理人 100130111

弁理士 新保 斉

(72)発明者 陸 紅彬

中華人民共和国 2 1 5 4 3 3 江蘇省蘇

州市太倉港港口開闢区石化区協 シン

西路 1 2 号

(72)発明者 樊 超

中華人民共和国 2 1 5 4 3 3 江蘇省蘇

州市太倉港港口開闢区石化区協 シン

西路 1 2 号

最終頁に続く

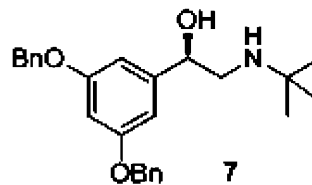
(54)【発明の名称】 不斉補助剤を使用してレボテルブタリンを調製する方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

不斉補助剤を使用する工程を含む方法により下記化合物 7 :

【化 1】



10

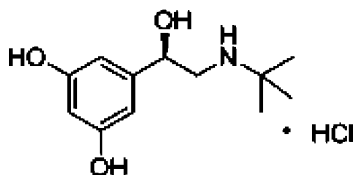
を得て、

パラジウム触媒と塩酸の存在下で、化合物 7 を、アルコール溶剤で水素化分解し、

下記の L - テルブタリン :

20

【化 2】



を得る

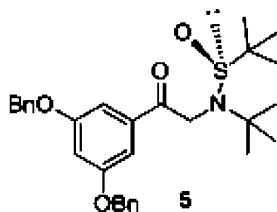
ことを特徴とする不斉補助剤を使用してL-テルブタリンを調製する方法。

10

【請求項 2】

不斉補助剤としてのS-(-)-tert-ブチルスルフィンアミドを原料とし、順次2-ブロモ-2-メチルプロパン、3,5-ジベンジルオキシプロモアセトフェノンと反応させ、下記化合物5:

【化 3】

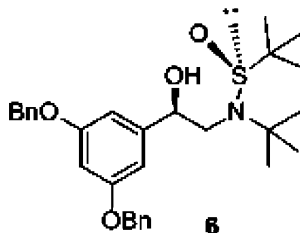


20

を得て、

化合物5は第四級アンモニウム塩の存在下で水素化し、還元反応させて下記化合物6:

【化 4】



30

を得て、

化合物6のtert-ブチルスルフィニル保護を取り除いて化合物7を得る

請求項1に記載の不斉補助剤を使用してL-テルブタリンを調整する方法。

【請求項 3】

tert-ブチルスルフィンアミドを有機溶剤に溶解させ、アルカリを加え、その後2-ブロモ-2-メチルプロパンを滴下し、0~60で2~5時間反応させ、その後3,5-ジベンジルオキシプロモアセトフェノンを加え、引き続き30~80で2~8時間反応させて、化合物5を得る

40

請求項2に記載の不斉補助剤を使用してL-テルブタリンを生成する方法。

【請求項 4】

化合物5を溶剤に溶解させ、第四級アンモニウム塩を加え、その後0~10で水素化ホウ素ナトリウムを加え、還元反応させて化合物6を得る

請求項2に記載の不斉補助剤を使用してL-テルブタリンを調製する方法。

【請求項 5】

化合物6をアルコール溶剤中に溶解させ、濃塩酸を加え、0~60で2~5時間反応させ、化合物7を得る

50

請求項 2 に記載の不斉補助剤を使用して L - テルブタリンを調製する方法。

【請求項 6】

パラジウム触媒が無機パラジウム触媒であり、
アルコール溶剤がメタノールである

請求項 1 に記載の不斉補助剤を使用して L - テルブタリンを調製する方法。

【請求項 7】

パラジウム触媒がパラジウム炭素触媒であり、
アルコール溶剤がメタノールである

請求項 6 に記載の不斉補助剤を使用して L - テルブタリンを調製する方法。

【請求項 8】

化合物 7 をアルコール溶剤に溶解させ、パラジウム触媒を加え、塩酸を滴下し、常圧水素で 1 ~ 3 時間水素化分解し、生成物の L - テルブタリンを得る

請求項 1 に記載の不斉補助剤を使用して L - テルブタリンを調製する方法。

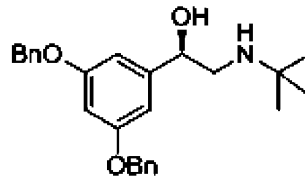
【請求項 9】

S - (-) - t e r t - ブチルスルフィンアミドの L - テルブタリンの調製における使用。

【請求項 10】

下記の構造式：

【化 5】



を有する L - テルブタリンに用いられる
ことを特徴とする化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬技術分野に属し、具体的には L - テルブタリンのキラル調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

テルブタリンは速効性で効果の短い副腎受容体アゴニストであり、 β_2 受容体を選択的に活性化することができ、気管支の平滑筋を弛緩させ、内因性けいれん物質の放出を抑制して内因性伝達物質および粘膜繊毛を抑制することで活発化によって引き起こされる水腫を解消する（非特許文献 1：Kyeong H. K., Hyun J. K., Seon - Pyo H., Sang D. S., Arch. Pharm. Res. 2000, 23: 441 - 445）。臨床的には主に気管支喘息、喘息型気管支炎、肺気腫および慢性閉塞性肺病疾患時の気管支痙攣の治療などに用いられる。テルブタリンは節位第二級アルコールのキラル中心を有するが、現在臨床で使用されているのはすべてラセミ体である。研究によると、テルブタリンの左旋体は薬効を発揮する有効成分（非特許文献 2：J. Med. Chem., 1972, 15, 1182 - 1183）であり、右旋体は無効であるだけでなく、さらに毒性の副作用を有するため、L - テルブタリンの調製方法を研究し、このような左旋体を再び上市することは、重要な臨床的応用の価値を有し、例えば CN 110156614 ではレボ(-)テルブタリンと市販のラセミ体を比較すると、抗喘息の薬効が二倍向上し、喘息関連疾患に新たな好ましい治療方法を提供することが開示されている。

【0003】

開示された L - テルブタリンの調製方法は主に以下のようなものがある：1、分解法。酒石酸または酒石酸誘導体を使用してラセミ化したテルブタリンを分解するのは最も簡単で直観的な L - テルブタリンを調製する方法である（特許文献 1 - 2：CN 1 2 7 3 9 6 6 A，CN 2 0 1 8 1 0 1 4 7 6 1 2 . 1）。しかしながらこのような方法は往々にして需要複数回結晶化しなければ満足する鏡像体純度が得られず、プロセス全体の操作が複雑で、収率が低く、かつ少なくとも半分の生成物が廃棄され、現在提唱されている環境にやさしい化学という原則に合致しない。

【0004】

2. 酵素法。酵素還元方法はプロキラルケトンによってキラル第二級アルコールを調製する一般的な方法であるが、最適な酵素触媒を選別する必要があり、且つしばしば還元効率が低いなどの欠陥が存在する（非特許文献 3：Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 84, (2012), 83 - 88）。

10

【0005】

3、ボランをキラル触媒（Corey - Bakshi - Shibata 触媒または類似物）の作用でプロキラルケトンを還元することには、ボランの毒性および後処理が困難であるという欠陥が存在し、工業化された生産を実現することが困難である。

【0006】

4、キラルルテニウム触媒の転移水素化法によってクロロアセトフェノンの非対象還元を実現し、合成 L - テルブタリンの重要な中間体（非特許文献 4：Chem. Pharm. Bull. 65, (2017), 389 - 395）を得る。このような方法は高価な貴金属を使用し、且つ生成物の ee は 91% しかなく、要件を満たすことができない。

20

【0007】

従来技術には様々な欠陥が存在するため、新たに操作が簡単で、高効率で、低コストな方法で L - テルブタリンを調製する方法を研究開発することは重要な意義を有する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【文献】中国 1 2 7 3 9 6 6 A

30

【文献】中国 2 0 1 8 1 0 1 4 7 6 1 2

【非特許文献】

【0009】

【文献】Kyeong H.K., Hyun J.K., Seon-Pyo H., Sang D.S., Arch. Pharm. Res. 2000, 23: 441 - 445

【文献】J. Med. Chem., 1972, 15, 1182 - 1183

【文献】Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 84, (2012), 83 - 88

【文献】Chem. Pharm. Bull. 65, (2017), 389 - 395

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の目的は L - テルブタリンを調製する方法を提供することである；本方法は簡単で信頼性が高く、調製されたコストが安価で、キラル生成物の ee は 99.9% に達する。

【課題を解決するための手段】

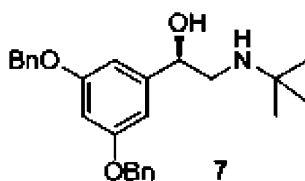
【0011】

本発明の技術的解決手段は以下のとおりである：不斉補助剤を使用して L - テルブタリンを調製する方法であって、パラジウム触媒と塩酸の存在において、化合物 7 をアルコール溶剤で水素化分解し、L - テルブタリンを得る；ここで、化合物 7 の化学構造式は以下のとおりである。

50

【 0 0 1 2 】

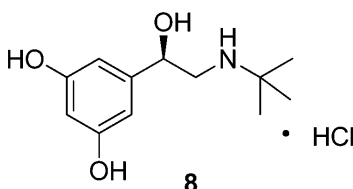
【 化 1 】



L - テルブタリンの化学構造式は以下のとおりである :

【 0 0 1 3 】

【 化 2 】



【 0 0 1 4 】

前記技術的解決手段において、パラジウム触媒はパラジウム炭素触媒である；アルコール溶剤は低分子アルコールであり、好ましくはメタノールである。具体的には、化合物 7 をメタノールに溶解させ、パラジウム炭素触媒を加え、塩酸を滴下し、常圧水素で 1 ~ 3 時間水素化分解し、濾過してパラジウム炭素を除去し、濾液を減圧蒸留し、残った個体を結晶化し、生成物の塩酸 L - テルブタリン 8 を得る。

【 0 0 1 5 】

本発明では、S - (-) - t e r t - ブチルスルフィンアミドを原料とし、順次 2 - ブロモ - 2 - メチルプロパン、3 , 5 - ジベンジルオキシプロモアセトフェノンと反応させ、化合物 5 を得る；化合物 5 は第四級アンモニウム塩触媒下で、還元反応させて化合物 6 を得る；化合物 6 は t e r t - ブチルスルフィニルを除去して保護し、中間体 7 を得る。具体的なステップおよび化合物の構造式は以下のとおりである：(1) t e r t - ブチルスルフィンアミド置換アセトフェノン中間体 (化合物 5) を調製する。t e r t - ブチルスルフィンアミド 1

を有機溶剤に溶解させ、アルカリを加え、その後 2 - ブロモ - 2 - メチルプロパンを滴下し、0 ~ 6 0 で 2 ~ 5 時間反応させ、その後 3 , 5 - ジベンジルオキシプロモアセトフェノン 4 を加え、引き続き 3 0 ~ 8 0 で 2 ~ 8 時間反応させる；反応終了後、濾過して固体物質を除去し、その後減圧蒸留して溶剤を除去し、化合物 5 を得て、直接次の反応に使用する；前記有機溶剤はアセトニトリル、T H F、D M F、アセトン、トルエンまたは酢酸エチルであり、好ましくはアセトニトリル、T H F および D M F であり、より好ましくはアセトニトリルである；前記アルカリは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム、フッ化カリウム、水素化ナトリウムまたはカリウム t e r t - ブトキシドであり、好ましくは炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムであり、より好ましくは炭酸カリウムである；反応は以下に示すとおりである。

【 0 0 1 6 】

10

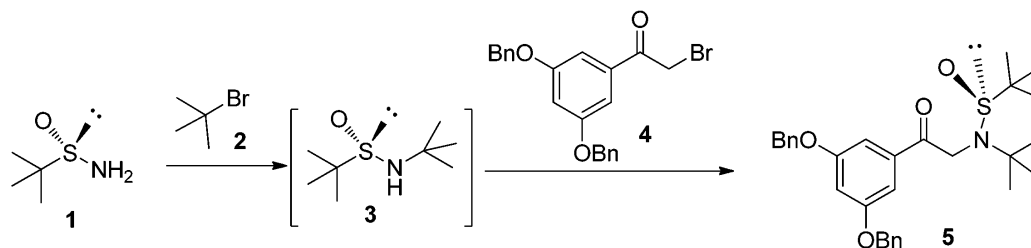
20

30

40

50

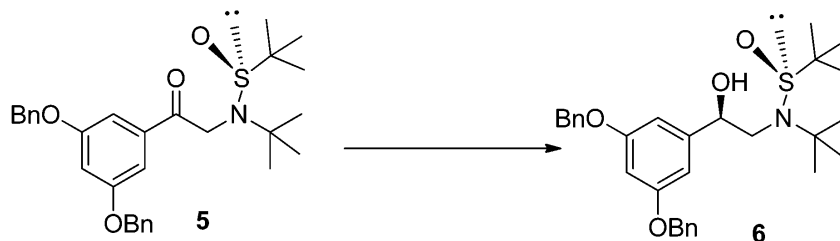
【化 3】



(2) キラル *tert*-ブチルスルフィンアミドの制御かでケトン(化合物 6)に還元される。化合物 5 を溶剤に溶解させ、第四級アンモニウム塩を加え、その後 0 ~ 10 で 1 ~ 2 時間以内に数回に分けて水素化ホウ素ナトリウムを加え、完了したら引き続き 1 時間攪拌し、さらに塩化アンモニウム水溶液を加えてクエンチし、抽出し、乾燥させ、減圧蒸留し、残りの固体にエタノールを用いて結晶化させ、化合物 6 を得る；前記有機溶剤は THF、エタノール、メタノール、イソプロパノール的一种または複数であり、好ましくは THF およびイソプロパノールの混合溶剤である；前記の第四級アンモニウム塩はテトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチル塩化アンモニウム、テトラプロピルアンモニウムブロミド、テトラプロピルアンモニウムブロミドまたはトリエチルベンジルアンモニウムブロミドであり、好ましくはテトラブチルアンモニウムブロミドおよびテトラブチル塩化アンモニウムであり、より好ましくはテトラブチルアンモニウムブロミド；反応は以下に示すとおりである。

【0017】

【化 4】

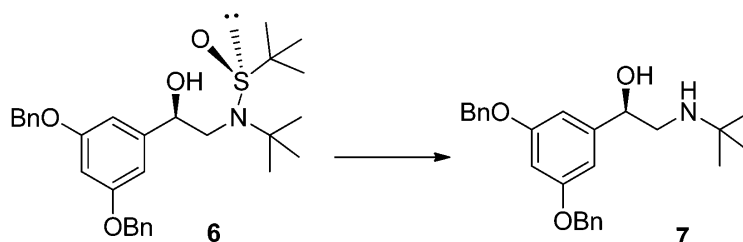


【0018】

(3) *tert*-ブチルスルフィニル保護を取り除いて中間体(化合物 7)を得る。化合物 6 をメタノールに溶解させ、濃塩酸を加え、0 ~ 60 で 2 ~ 5 時間反応させ、減圧蒸留して溶剤を除去し、残留物に炭酸水素ナトリウム飽和溶液を加え、有機溶剤で抽出し、乾燥させ、減圧蒸留し、化合物 7 を得て、直接次の反応に使用する。反応は以下に示すとおりである。

【0019】

【化 5】



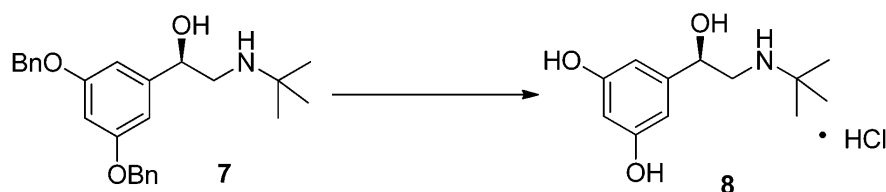
【0020】

(4) ベンジル保護を除去して目標生成物の L-テルブタリンを得る。化合物 7 をメタノールに溶解させ、パラジウム炭素触媒を加え、塩酸を滴下し、常圧水素で 1 ~ 3 時間水

素化分解し、濾過してパラジウム炭素を除去し、濾液を減圧蒸留し、残った個体を結晶化し、R - 塩酸テルブタリン 8 を得る。反応は以下に示すとおりである。

【 0 0 2 1 】

【 化 6 】



10

【 発 明 の 効 果 】

【 0 0 2 2 】

前記技術的解決手段を運用するため、本発明は従来技術に比べて以下の利点を有する：本発明は初めて商品化された安価なキラル源の *tert*-ブチルスルフィンアミドを補欠分子団として使用することでケトンの非対象還元を制御し、少量の非エナンチオマーを容易に結晶化によって除去し、生成物の *ee* は 99.9% に達する；プロセス全体の操作が非常に簡単で、使用する試薬がいずれも安価で入手しやすく、毒がなく、工業生産に非常に適する。

【 図 面 の 簡 単 な 説 明 】

20

【 0 0 2 3 】

【 図 1 】 図 1 は 実 施 例 1 で 調 製 さ れ る R - テ ル ブ タ リ ン の 塩 酸 塩 の 核 磁 気 水 素 ス ペ ク ト ル である。

【 図 2 】 図 2 は 実 施 例 1 で 調 製 さ れ る R - テ ル ブ タ リ ン の 塩 酸 塩 の 核 磁 気 炭 素 ス ペ ク ト ル である。

【 図 3 】 図 3 は 実 施 例 1 で 調 製 さ れ る R - テ ル ブ タ リ ン の 塩 酸 塩 の 質 量 ス ペ ク ト ル である。

【 図 4 】 図 4 は 実 施 例 1 で 調 製 さ れ る R - テ ル ブ タ リ ン の 塩 酸 塩 の 液 体 ク ロ マ ト グ ラ ム である。

【 図 5 】 図 5 は 従 来 の ラ セ ミ 化 テ ル ブ タ リ ン (弘 森 薬 業) の 液 体 ク ロ マ ト グ ラ ム である。

【 発 明 を 実 施 す る た め の 形 態 】

30

【 0 0 2 4 】

本発明の具体的な調製方法と試験方法は一般的な方法であり、例えば一般的な液体クロマトグラム (HPLC + キラルカラム) によって純度と *ee* 値を試験する。以下、実施例を組み合わせる本発明をより詳細に説明する。

【 0 0 2 5 】

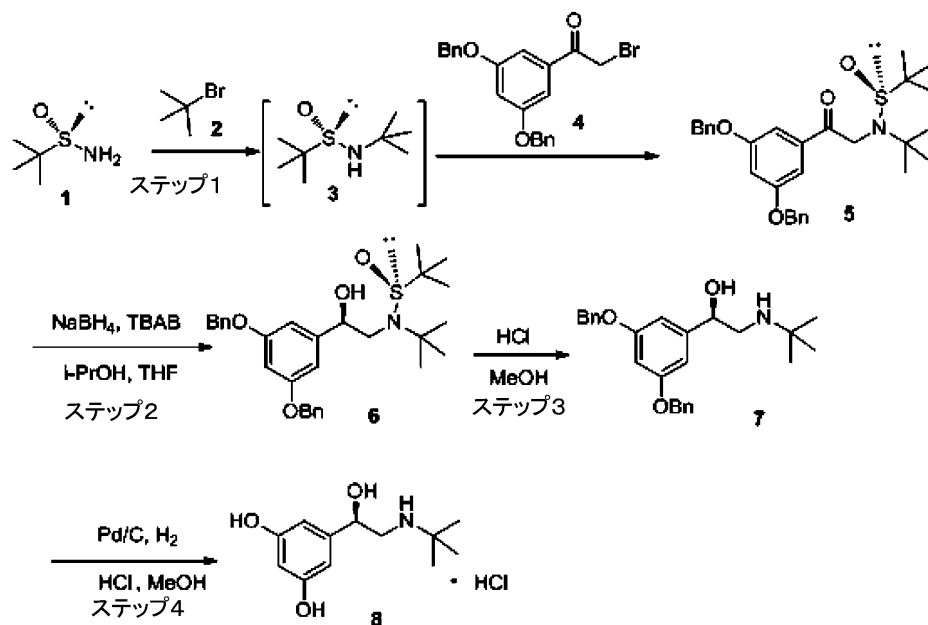
本発明の調製方法は以下のように示される。

【 0 0 2 6 】

40

50

【化7】



10

20

【0027】

実施例1。

【0028】

S - (-) - tert - ブチルスルフィンアミド1 (14.8g、110mmol) をアセトニトリル(300mL)に溶解させ、炭酸カリウム(18.0g、130mmol)を加え、その後2 - プロモ - 2 - メチルプロパン(17.8g、130mmol)を滴下し、さらに50 に加熱して4時間反応させ、その後3,5 - ジベンジルオキシプロモアセトフェノン4 (41.1g、100mmol)を加え、その後60 で6時間させる。反応終了後、濾過して固体物質を除去し、その後減圧蒸留して溶剤を除去し、化合物5を得て、直接次の反応に使用する。

30

【0029】

前記で得られた化合物5をTHF(200mL)およびイソプロパノール(200mL)の混合溶剤に溶解させ、テトラブチルアンモニウムプロミド(3.22g、10mmol)を加え、反応系を0 に冷却し、その後1.5時間以内に三回に分けて水素化ホウ素ナトリウム(3.02g、80mmol)を均一に加え、転化が完了したら引き続き0 で1時間攪拌し、塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加えてクエンチし、酢酸エチルを用いて抽出し、抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムを乾燥させ、減圧蒸留し、残りの固体をエタノール(90mL)で結晶化させ、化合物6の白色固体37.1gを得て、2段階の収率は71%である。

【0030】

化合物6(26.1g、50mmol)をメタノール(150mL)に溶解させ、濃塩酸(12.5mL、37.5wt%)を加え、50 で反応3時間させ、反応終了後、減圧蒸留して溶剤を除去し、残留物に炭酸水素ナトリウム飽和溶液(80mL)を加え、酢酸エチルで三回抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムを乾燥させ、減圧蒸留して溶剤を除去し、化合物7を得て、直接次の反応に使用する。

40

【0031】

上記で得られた化合物7をメタノール(200mL)に溶解させ、10wt%のパラジウム炭素触媒(2.0g)を加え、2mol/Lの塩化水素メタノール溶液(25mL)を滴下し、その後常圧水素で2時間水素化分解し、その後濾過してパラジウム炭素を除去し、濾液に一般的な減圧蒸留を行って溶剤を除去し、残りの固体をテトラヒドロフラン

50

(100 mL)で結晶化させ、R-テルブタリンの塩酸塩8を計11.7 g得て、二段階の収率は85%であり、純度は99.7%であり、 $[\alpha]_D^{20} = -39.2$ ($c = 1.0$ in MeOH)である。

【0032】

実施例2。

【0033】

実施例1に基づき、炭酸カリウム(18.0 g、130 mmol)を炭酸ナトリウム(130 mmol)に変更し、残りは変更せず、R-テルブタリンの塩酸塩8を得て、純度は99.6%、 $[\alpha]_D^{20}$ は99.7%である。

【0034】

実施例1に基づき、テトラブチルアンモニウムブロミド(3.22 g、10 mmol)をテトラブチル塩化アンモニウム(10 mmol)に変更し、残りは変更せず、R-テルブタリンの塩酸塩8を得て、純度は99.5%、 $[\alpha]_D^{20}$ は99.1%である。

【0035】

実施例1に基づき、イソプロパノール(200 mL)をエタノール(200 mL)に変更し、残りは変更せず、R-テルブタリンの塩酸塩8を得て、純度は99.1%、 $[\alpha]_D^{20}$ は99.2%である。

【0036】

比較例1。

【0037】

実施例1に基づき、テトラブチルアンモニウムブロミドを省き、残りは変更せず、化合物6を得る二段階の収率は55%であり、さらにR-テルブタリンの塩酸塩8を得て、 $[\alpha]_D^{20}$ は95.2%である。

【0038】

実施例1に基づき、THF(200 mL)およびイソプロパノール(200 mL)の混合溶剤をイソプロパノール(400 mL)に変更し、残りは変更せず、化合物6を得る二段階の収率は60%であり、さらにR-テルブタリンの塩酸塩8を調製し、 $[\alpha]_D^{20}$ は98.8%である。

【0039】

実施例1に基づき、水素化ホウ素ナトリウム(3.02 g、80 mmol)を水素化ホウ素カリウム(80 mmol)に変更し、残りは変更せず、化合物6を得る二段階の収率は59%であり、さらにR-テルブタリンの塩酸塩8を調製し、 $[\alpha]_D^{20}$ は98.3%である。

【0040】

実施例3。

【0041】

S-()-tert-ブチルスルフィンアミド1(14.8 g、110 mmol)をアセトニトリル(300 mL)に溶解させ、炭酸カリウム(18.0 g、130 mmol)を加え、その後2-プロモ-2-メチルプロパン(17.8 g、130 mmol)を滴下し、さらに40℃に加熱して3時間反応させ、その後3,5-ジベンジルオキシプロモアセトフェノン4(41.1 g、100 mmol)を加え、その後60℃で6時間反応させる。反応終了後、濾過して固体物質を除去し、その後減圧蒸留して溶剤を除去し、化合物5を得て、直接次の反応に使用する。

【0042】

前記で得られた化合物5をTHF(200 mL)およびイソプロパノール(200 mL)の混合溶剤に溶解させ、テトラブチルアンモニウムブロミド(3.22 g、10 mmol)を加え、反応系を0℃に冷却し、その後1.5時間以内に三回に分けて水素化ホウ素ナトリウム(3.02 g、80 mmol)を均一に加え、添加が完了したら引き続き0℃で1時間攪拌し、塩化アンモニウム水溶液(50 mL)を加えてクエンチし、酢酸エチルで抽出し、抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムを乾燥させ、減圧蒸留し、残りの固体をエタノール(90 mL)で結晶化させ、白色の固体化合物6を得る。

10

20

30

40

50

【0043】

化合物6 (26.1 g、50 mmol) をメタノール(150 mL) に溶解させ、濃塩酸(12.5 mL, 37.5 wt%) を加え、50 で3時間反応させ、反応終了後、減圧蒸留して溶剤を除去し、残留物に炭酸水素ナトリウム飽和溶液(80 mL) を加え、酢酸エチルで三回抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムを乾燥させ、減圧蒸留して溶剤を除去し、化合物7を得て、直接次の反応に使用する。

【0044】

上記で得られた化合物7をメタノール(200 mL) に溶解させ、10 wt%のパラジウム炭素触媒(2.0 g) を加え、2 mol/Lの塩化水素メタノール溶液(25 mL) を滴下し、その後常圧水素で2時間水素化分解し、その後濾過してパラジウム炭素を除去し、濾液に一般的な減圧蒸留を行って溶剤を除去し、残りの固体をテトラヒドロフラン(100 mL) で結晶化させ、R-テルブタリンの塩酸塩8を得る。

10

【0045】

実施例4。

【0046】

S-()-tert-ブチルスルフィンアミド1 (14.8 g、110 mmol) をアセトニトリル(300 mL) に溶解させ、炭酸カリウム(18.0 g、130 mmol) を加え、その後2-プロモ-2-メチルプロパン(17.8 g、130 mmol) を滴下し、さらに50 に加熱して4時間反応させ、その後3,5-ジベンジルオキシプロモアセトフェノン4 (41.1 g、100 mmol) を加え、その後60 で6時間させる。反応終了後、濾過して固体物質を除去し、その後減圧蒸留して溶剤を除去し、化合物5を得て、直接次の反応に使用する。

20

【0047】

前記得られた化合物5をTHF (200 mL) およびイソプロパノール(200 mL) の混合溶剤に溶解させ、テトラブチルアンモニウムブロミド(3.22 g、10 mmol) を加え、反応系を5 に冷却し、その後1時間内に二回に分けて水素化ホウ素ナトリウム(3.02 g、80 mmol) を均一に加え、添加が完了したら0 で1時間攪拌し、塩化アンモニウム水溶液(50 mL) を加えてクエンチし、酢酸エチルで抽出し、抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムを乾燥させ、減圧蒸留し、残りの固体をエタノール(90 mL) で結晶化させ、白色の固体化合物6を得る。

30

【0048】

化合物6 (26.1 g、50 mmol) をメタノール(150 mL) に溶解させ、濃塩酸(12.5 mL, 37.5 wt%) を加え、50 で3時間反応させ、反応終了後、減圧蒸留して溶剤を除去し、残留物に炭酸水素ナトリウム飽和溶液(80 mL) を加え、酢酸エチルで三回抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムを乾燥させ、減圧蒸留して溶剤を除去し、化合物7を得て、直接次の反応に使用する。

【0049】

上記で得られた化合物7をメタノール(200 mL) に溶解させ、10 wt%のパラジウム炭素触媒(2.0 g) を加え、2 mol/Lの塩化水素メタノール溶液(25 mL) 滴下し、その後常圧水素で水素化分解2.5時間、その後濾過してパラジウム炭素を除去し、濾液に一般的な減圧蒸留を行って溶剤を除去し、残りの固体をテトラヒドロフラン(100 mL) 結晶化させ、R-テルブタリンの塩酸塩8を得る。

40

【0050】

実施例5。

【0051】

S-()-tert-ブチルスルフィンアミド1 (14.8 g、110 mmol) をアセトニトリル(300 mL) に溶解させ、炭酸カリウム(18.0 g、130 mmol) を加え、その後2-プロモ-2-メチルプロパン(17.8 g、130 mmol) を滴下し、さらに50 に加熱して4時間反応させ、その後3,5-ジベンジルオキシプロモアセトフェノン4 (41.1 g、100 mmol) を加え、その後60 で6時間さ

50

せる。反応終了後、濾過して固体物質を除去し、その後減圧蒸留して溶剤を除去し、化合物 5 を得て、直接次の反応に使用する。

【 0 0 5 2 】

前記得られた化合物 5 を THF (2 0 0 m L) およびイソプロパノール (2 0 0 m L) の混合溶剤に溶解させ、テトラブチルアンモニウムブロミド (3 . 2 2 g 、 1 0 m m o l) を加え、反応系を 0 に冷却し、その後 1 . 5 時間以内に三回に分けて水素化ホウ素ナトリウム (3 . 0 2 g 、 8 0 m m o l) を均一に加え、転化が完了したら引き続き 0 で 1 時間攪拌し、塩化アンモニウム水溶液 (5 0 m L) を加えてクエンチし、酢酸エチルで抽出し、抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムを乾燥させ、減圧蒸留し、残りの固体をエタノール (9 0 m L) で結晶化させ、白色の固体化合物 6 を得る。

10

【 0 0 5 3 】

化合物 6 を (2 6 . 1 g 、 5 0 m m o l) メタノール (1 5 0 m L) に溶解させ、濃塩酸 (1 2 . 5 m L , 3 7 . 5 w t %) を加え、 5 0 で 4 時間反応させ、反応終了後、減圧蒸留して溶剤を除去し、残留物に炭酸水素ナトリウム飽和溶液 (8 0 m L) を加え、酢酸エチルで三回抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムを乾燥させ、減圧蒸留して溶剤を除去し、化合物 7 を得て、直接次の反応に使用する。

【 0 0 5 4 】

上記で得られた化合物 7 をメタノール (2 0 0 m L) に溶解させ、 1 0 w t % のパラジウム炭素触媒 (2 . 0 g) を加え、 2 m o l / L の塩化水素メタノール溶液 (2 5 m L) , その後常圧水素で 2 時間水素化分解し、その後濾過してパラジウム炭素を除去し、濾液に一般的な減圧蒸留を行って溶剤を除去し、残りの固体をテトラヒドロフラン (1 0 0 m L) 結晶化させ、R - テルブタリンの塩酸塩 8 を得る。

20

【 0 0 5 5 】

実施例 6。

【 0 0 5 6 】

S - (-) - t e r t - ブチルスルフィンアミド 1 (1 4 . 8 g 、 1 1 0 m m o l) をアセトニトリル (3 0 0 m L) に溶解させ、炭酸カリウム (1 8 . 0 g 、 1 3 0 m m o l) を加え、その後 2 - ブロモ - 2 - メチルプロパン (1 7 . 8 g 、 1 3 0 m m o l) を滴下し、さらに 5 0 に加熱して 4 時間反応させ、その後 3 , 5 - ジベンジルオキシプロモアセトフェノン 4 (4 1 . 1 g 、 1 0 0 m m o l) を加え、その後 6 0 で 6 時間反応させる。反応終了後、濾過して固体物質を除去し、その後減圧蒸留して溶剤を除去し、化合物 5 を得て、直接次の反応に使用する。

30

【 0 0 5 7 】

前記得られた化合物 5 を THF (2 0 0 m L) およびイソプロパノール (2 0 0 m L) の混合溶剤中に溶解させ、テトラブチルアンモニウムブロミド (3 . 2 2 g 、 1 0 m m o l) を加え、反応系を 0 に冷却し、その後 1 . 5 時間以内に三回に分けて水素化ホウ素ナトリウム (3 . 0 2 g 、 8 0 m m o l) を均一に加え、転化が完了したら引き続き 0 で 1 時間攪拌し、塩化アンモニウム水溶液 (5 0 m L) を加えてクエンチし、酢酸エチルで抽出し、抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムを乾燥させ、減圧蒸留し、残りの固体をエタノール (9 0 m L) で結晶化させ、白色の固体化合物 6 を得る。

40

【 0 0 5 8 】

化合物 6 (2 6 . 1 g 、 5 0 m m o l) をメタノール (1 5 0 m L) に溶解させ、濃塩酸 (1 2 . 5 m L , 3 7 . 5 w t %) を加え、 5 0 で 3 時間反応させ、反応終了後、減圧蒸留して溶剤を除去し、残留物に炭酸水素ナトリウム飽和溶液 (8 0 m L) を加え、酢酸エチルで三回抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムを乾燥させ、減圧蒸留して溶剤を除去し、化合物 7 を得て、直接次の反応に使用する。

【 0 0 5 9 】

上記で得られた化合物 7 をメタノール (2 0 0 m L) に溶解させ、 1 0 w t % のパラジウム炭素触媒 (2 . 0 g) を加え、 2 m o l / L の塩化水素メタノール溶液 (2 5 m L) 滴下し、その後常圧水素で水素化分解 2 . 5 時間、その後濾過してパラジウム炭素を除

50

去し、濾液に一般的な減圧蒸留を行って溶剤を除去し、残りの固体をテトラヒドロフラン（100 mL）結晶化させ、R - テルブタリンの塩酸塩 8 を得る。

【0060】

本発明が提供する方法は安価で入手しやすいキラル *tert* - ブチルスルフィンアミドを不斉補助剤として、ケトン非対象還元に必要なキラル第二級アルコールを制御し、不斉補助剤は簡単な酸性条件下で除去できる。

10

20

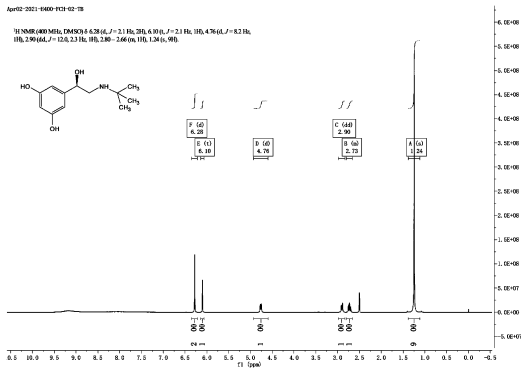
30

40

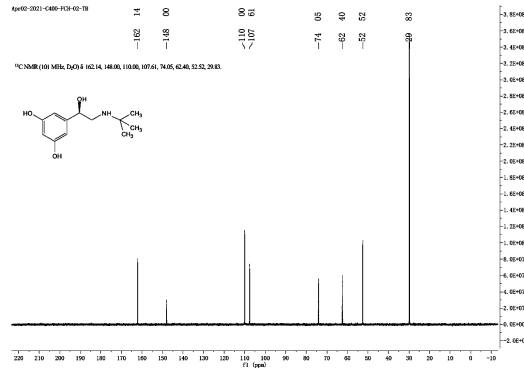
50

【 図面 】

【 図 1 】

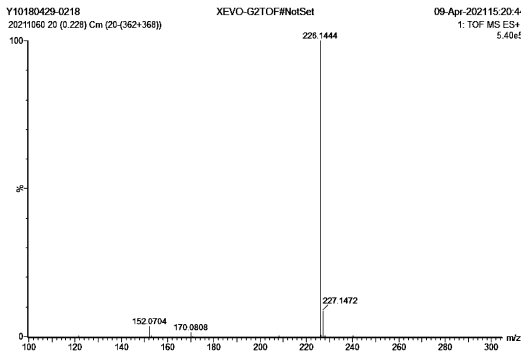


【 図 2 】

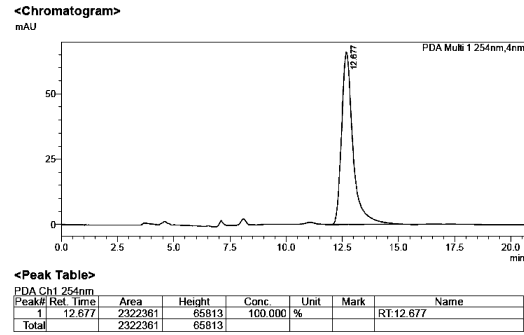


10

【 図 3 】



【 図 4 】



20

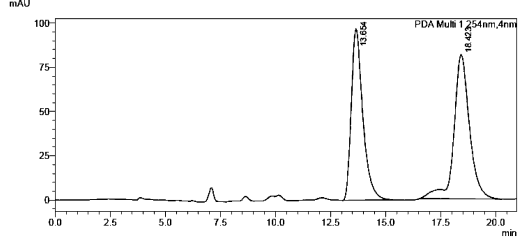
30

40

50

【 5 】

<Chromatogram>



<Peak Table>

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	13.654	3541985	96971	46.877	%		RT:13.654
2	18.423	4013872	81475	53.123	%	M	RT:18.423
Total		7555857	178445				

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)
A 6 1 K 31/137(2006.01)
B 0 1 J 27/22 (2006.01)
C 0 7 B 61/00 (2006.01)
C 0 7 B 53/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/06
A 6 1 K 31/137
B 0 1 J 27/22 Z
C 0 7 B 61/00 3 0 0
C 0 7 B 53/00 C

(72)発明者 楊 穎棟

中華人民共和国 2 1 5 4 3 3 江蘇省蘇州市太倉港港口開發区石化区協 シン 西路 1 2 号

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献

中国特許出願公開第 1 0 6 6 3 1 8 3 1 (C N , A)
 中国特許出願公開第 1 1 0 1 5 6 6 1 4 (C N , A)
 中国特許出願公開第 1 2 7 3 9 6 6 (C N , A)
 中国特許出願公開第 1 0 5 3 3 0 5 5 3 (C N , A)
 中国特許出願公開第 1 1 2 2 5 0 5 8 6 (C N , A)
 中国特許出願公開第 1 1 0 9 5 0 7 6 5 (C N , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 C
 C A p l u s (S T N)
 C A S R E A C T (S T N)
 R E G I S T R Y (S T N)