

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013 年 9 月 19 日(19.09.2013)



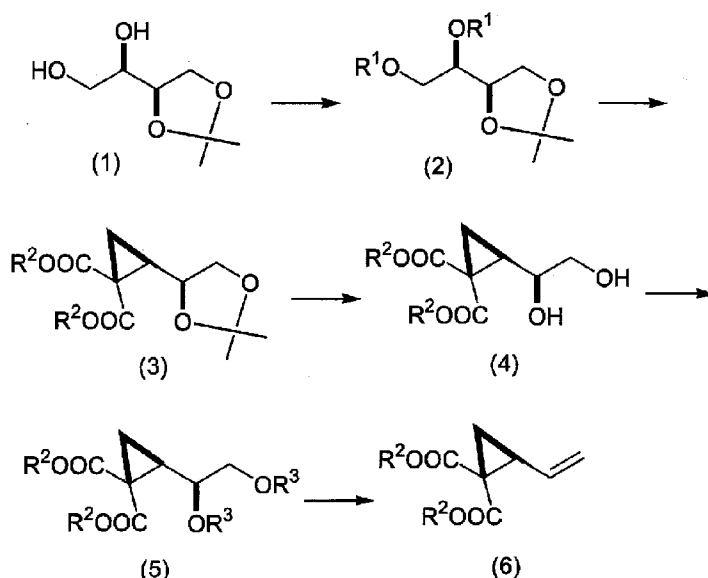
(10) 国際公開番号
WO 2013/137330 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 67/327 (2006.01) C07C 229/48 (2006.01)
C07C 69/743 (2006.01) C07C 309/66 (2006.01)
C07C 69/757 (2006.01) C07D 317/30 (2006.01)
C07C 227/32 (2006.01) C07B 53/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/057035
- (22) 国際出願日: 2013 年 3 月 13 日(13.03.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-056635 2012 年 3 月 14 日(14.03.2012) JP
- (71) 出願人: 積水メディカル株式会社(SEKISUI MEDICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1030027 東京都中央区日本橋三丁目 1 3 番 5 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 斎藤 麻美(SAITOU, Asami); 〒0287305 岩手県八幡平市松尾 4-1-15 積水メディカル株式会社 岩手工場内 Iwate (JP). 瀧澤 俊也(TAKIZAWA, Toshiya); 〒0287305 岩手県八幡平市松尾 4-1-15 積水メディカル株式会社 岩手工場内 Iwate (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所(THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 8 号 沢の鶴人形町ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE 2-VINYLCYCLOPROPANE-1,1-DICARBOXYLIC ACID ESTER

(54) 発明の名称: 光学活性 2-ビニルシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸エステル製造法



(57) Abstract: Provided is a method for producing optically active 1-amino-2-vinylcyclopropane-1-carboxylic acid ester and 2-vinylcyclopropane-1,1-dicarboxylic acid ester, which use an optically active material that can be cheaply and easily obtained as a starting material, and do not isomerize in the middle of a reaction. The optically active 2-vinylcyclopropane-1,1-dicarboxylic acid ester is produced according to the following reaction formulae.

(57) 要約: 安価で容易に入手可能な光学活性原料を出発原料とし、反応の途中で異性化することのない光学活性 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパン-1-カルボン酸エステル及び 2-ビニルシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸エステルの製造法の提供。次の反応式による光学活性 2-ビニルシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸エステルの製造法。

WO 2013/137330 A1

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

光学活性 2-ビニルシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸エステルの製造法

技術分野

[0001] 本発明は、医薬等の製造中間体又は製造原料として有用な光学活性 2-ビニルシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸及び 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの製造法に関する。

背景技術

[0002] 光学活性な 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパン-1-カルボン酸エステル及び 2-ビニルシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸エステルは、C 型肝炎治療薬等の医薬の製造中間体として重要である（特許文献 1、非特許文献 1～3）。

[0003] 光学活性な 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの製造法としては、マロン酸ジエステルと 1, 4-ジブromo-2-ブテンを塩基の存在下に反応させて 2-ビニルシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸エステルを得、これをクルチウス転位させる方法が知られている（非特許文献 1、3）。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特表 2009-502920 号公報

非特許文献

[0005] 非特許文献1：J. Org. Chem. 2011. 76(1), p277-280

非特許文献2：J. Org. Chem. 2005. 70, p5869-5879

非特許文献3：Org. Process. Res. Dev. (2011)15, p1207-1211

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、従来の方法では、用いる原料が光学活性体でないため、例えば1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ビニルシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの段階で光学分割をする必要がある。光学分割法によれば、不斉炭素原子が複数あるため目的とする光学活性体を選択的に得ることは困難であり、またその収率も大きく低下するという問題がある。

従って、本発明の課題は、安価で容易に入手可能な光学活性原料を出発原料とし、反応の途中で異性化することのない光学活性1-アミノ-2-ビニルシクロプロパン-1-カルボン酸エステル及び2-ビニルシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸エステルの製造法を提供することにある。

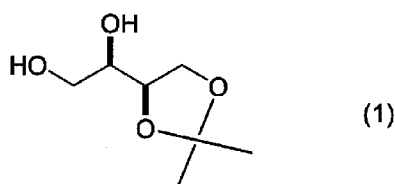
課題を解決するための手段

[0007] そこで本発明者は、容易に入手可能な光学活性原料から光学活性1-アミノ-2-ビニルシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの製造法を検討した結果、D-酒石酸から容易に得られるイソプロピリデン-D-スレイトールを原料として用いれば、反応の途中で異性化が生じずに光学活性な2-ビニルシクロプロパン-1, 1-カルボン酸エステル及び1-アミノ-2-ビニルシクロプロパン-1-カルボン酸エステルが効率良く得られることを見出し、本発明を完成した。

[0008] すなわち、本発明は、以下の発明に関する。

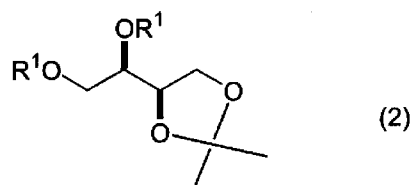
[1] 式(1)

[0009] [化1]



[0010] で表されるイソプロピリデン-D-スレイトールにスルホニル化合物を反応させて式(2)

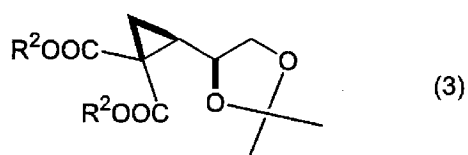
[0011] [化2]



[0012] (式中、R¹はアリールスルホニル基又はアルキルスルホニル基を示す)

で表される化合物を得、これに塩基の存在下にマロン酸ジエステルを反応させて式(3)

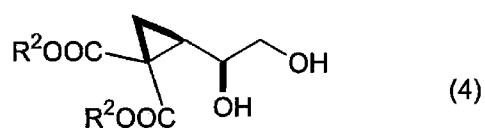
[0013] [化3]



[0014] (式中、R²はアルキル基を示す)

で表される化合物を得、これを加水分解して式(4)

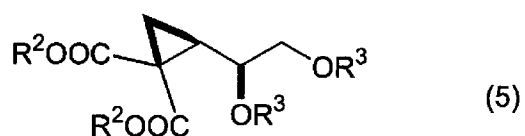
[0015] [化4]



[0016] (式中、R²はアルキル基を示す)

で表される化合物を得、これにスルホニル化合物を反応させて式(5)

[0017] [化5]



[0018] (式中、R²はアルキル基を示し、R³はアリールスルホニル基又はアルキルスルホニル基を示す)

で表される化合物を得、次いでこれに金属ハロゲン化物を反応させることを特徴とする、式（6）

[0019] [化6]



[0020] （式中、 R^2 はアルキル基を示す）

で表される光学活性2-ビニルシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸エステルの製造法。

[2] 上記[1]記載の方法により式（6）の光学活性2-ビニルシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸エステルを得、これを加水分解して式（7）

[0021] [化7]



[0022] （式中、 R^2 はアルキル基を示す）

で表される化合物を得、次いでこれをクルチウス転位反応に付すことを特徴とする、式（8）

[0023] [化8]

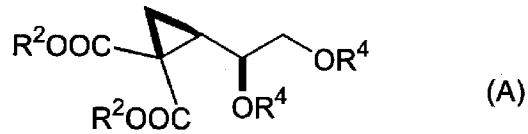


[0024] （式中、 R^2 はアルキル基を示す）

で表される光学活性1-アミノ-2-ビニルシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの製造法。

[3] 式 (A)

[0025] [化9]



[0026] (式中、 R^2 はアルキル基を示し、 R^4 は水素原子、アルキルスルホニル基又はアリールスルホニル基を示すか、2個の R^4 が一緒になってイソプロピリデン基を示す)

で表される化合物。

発明の効果

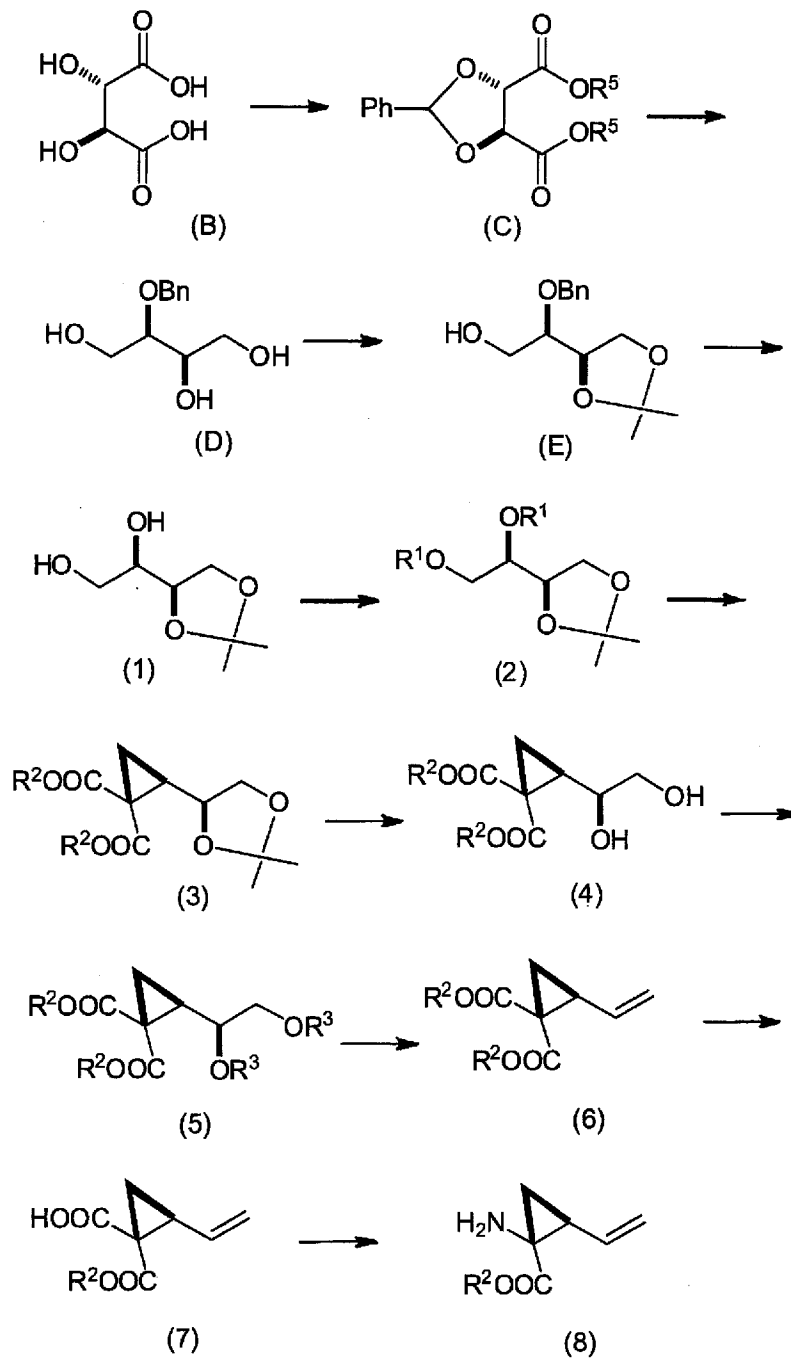
[0027] 本発明方法によれば、容易に入手可能なD-酒石酸から得られるイソプロピリデン-D-スレイトールを原料とし、反応工程中で異性化が起こることなく、光学活性な2-ビニルシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸エステル及び1-アミノ-2-ビニルシクロプロパン-1-カルボン酸エステルが効率良く得られる。また、式(A)の光学活性体は、式(3)、式(4)及び式(5)の化合物であり、新規化合物であって、本発明方法の中間体として有用である。

発明を実施するための形態

[0028] 本発明方法を、D-酒石酸から1-アミノ-2-ビニルシクロプロパン-1-カルボン酸エステルまでの反応式として示せば、次のとおりである。

[0029]

[化10]



[0030] (式中、R¹及びR³は、それぞれアリールスルホニル基又はアルキルスルホニル基を示し、R²及びR⁵はアルキル基を示し、Phはフェニル基を示し、Bnはベンジル基を示す)

[0031] 本発明方法は、式(1)の化合物から式(6)の化合物を製造する方法、

及び式（１）の化合物から式（８）の化合物を製造する方法である。また、式（３）、式（４）及び式（５）の化合物は、新規化合物であり、本発明はこれらの化合物を提供する。

[0032] 以下、各反応工程について説明する。

[0033] D-酒石酸（Ｂ）から2-O-ベンジル-3,4-O-イソプロピリデン-D-スレイトール（Ｅ）までの反応は、J. Org. Chem. 2004, 69, 5433-5438に記載の方法に従って実施することができる。D-酒石酸（Ｂ）をエステル化した後、ベンズアルデヒドを反応させれば、化合物（Ｃ）が得られる。この反応は、例えばD-酒石酸（Ｂ）にメタノール等アルコール中塩化チオニルを作用させてアルキルエステルとした後、p-トルエンスルホン酸等の酸触媒下、ベンズアルデヒドを作用させることで行うことができる。

[0034] 化合物（Ｃ）に塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下にLiAlH₄等の還元剤を反応させるか、又は水素化ジイソブチルアルミニウムを反応させれば、化合物（Ｄ）が得られる。この反応は、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン等のエーテル溶媒、ハロゲン化炭化水素溶媒又はこれらの混合溶媒中、氷冷下～100℃の条件で行うことができる。

[0035] 化合物（Ｄ）にアセトン反応させれば、化合物（Ｅ）が得られる。この反応は、例えばモレキュラーシーブス4 Å等の脱水剤の存在下、2,2-ジメトキシプロパン等の溶媒中で行うことができる。また、このときp-トルエンスルホン酸を添加することもできる。

[0036] 化合物（Ｅ）を還元してベンジル基を脱離させれば、化合物（１）（3,4-O-イソプロピリデン-D-スレイトール）が得られる。この還元反応は、例えばパラジウム、白金等の触媒の存在下に水素化する（接触還元）方法により行うことができる。反応は、例えばエタノール等のアルコール中で、水素を導入すればよい。反応は、氷冷下から100℃で1時間～20時間行えばよい。

[0037] 化合物（１）にスルホニル化合物を反応させれば、式（２）の化合物が得られる。用いられるスルホニル化合物としては、アルキルスルホニルハライ

ド又はアリールスルホニルハライドが用いられる。アルキルスルホニルハライドとしては、 C_1-C_6 アルキルスルホニルハライド、ハロゲン C_1-C_6 アルキルスルホニルハライドが挙げられる。また、アリールスルホニルハライドとしては、ベンゼンスルホニルハライド、 C_1-C_6 アルキルベンゼンスルホニルハライド、ニトロベンゼンスルホニルハライド等が挙げられる。アルキルスルホニルハライド又はアリールスルホニルハライドの例としては、メタンスルホニルクロリド、メタンスルホニルブロミド、トルエンスルホニルクロリド、トルエンスルホニルブロミド、ニトロベンゼンスルホニルクロリド、ニトロベンゼンスルホニルブロミド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルブロミド等が挙げられる。反応は、化合物(1)にジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン等の芳香族炭化水素等の溶媒中、トリエチルアミン、ジメチルアニリン等のアミンの存在下、スルホニル化合物を反応させることにより行うのが好ましい。反応は、氷冷下～室温で、1～10時間行えばよい。

[0038] 式(2)中の R^1 はアリールスルホニル基又はアルキルスルホニル基であるが、ベンゼンスルホニル基、置換(C_{1-6} アルキル、ニトロ等)ベンゼンスルホニル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、ハロゲン C_1-C_6 アルキルスルホニル基が挙げられる。より具体的には、前記スルホニル化合物に由来する基である。

[0039] 化合物(2)に、塩基の存在下にマロン酸ジエステルを反応させれば化合物(3)が得られる。用いられる塩基としては水素化アルカリ金属、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属ビス(トリアルキルシリル)アミドが挙げられ、具体例としては水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドが挙げられる。マロン酸ジエステルとしては、マロン酸ジアルキルエステルが挙げられ、マロン酸ジ(C_1-C_6 アルキル)がより好ましく、具体的にはマロン酸ジエチル、マロン酸ジイ

ソプロピルが挙げられる。反応は、化合物（２）とマロン酸ジエステルとを塩基の存在下、例えばテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン等の芳香族系溶媒中、氷冷～還流温度で１時間～２日間反応させればよい。

[0040] 式（３）中の R^2 としては C_1-C_6 アルキル基が好ましく、特にイソプロピル基が好ましい。

[0041] 化合物（３）を加水分解すれば、化合物（４）が得られる。この加水分解反応は、イソプロピリデン基のみを分解するため、例えば陽イオン交換樹脂、塩酸等の酸を用いて行うのが好ましい。反応は、氷冷下から室温下で、１時間～２０時間行うのが好ましい。

[0042] 化合物（４）にスルホニル化合物を反応させれば、化合物（５）が得られる。この反応は、前記の化合物（１）から化合物（２）を得る反応と同様にして行うことができる。また、用いるスルホニル化合物も同様であり、式（５）中の R^3 は式（２）中の R^1 と同様のものが挙げられる。

[0043] 化合物（５）に金属ハロゲン化物を反応させれば化合物（６）が得られる。用いられる金属ハロゲン化物としてはアルカリ金属ハロゲン化物が好ましく、ヨウ化ナトリウムがより好ましい。この反応はテトラブチルアンモニウムヨード等の第４級アンモニウム塩、又は亜鉛の存在下に行うのが好ましい。反応は、ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒、２－ブタノン等のケトン系溶媒中で、室温～還流温度で、１時間～２０時間行うのが好ましい。

[0044] 化合物（６）から化合物（８）までの反応は、例えばOrg. Process Res. Dev., 2011, 15(5), p1207-1211の記載に準じて行うことができる。化合物（６）を加水分解すれば、化合物（７）が得られる。この加水分解は例えばテトラメチルアンモニウムヒドロキシド等の塩基の存在下に行なわれる。これにジベンジルアミンを反応させれば、化合物（７）のジベンジルアミン塩が得られる。化合物（７）から化合物（８）の反応は、カルボキシ基からアミンまでの変換を一気に行うクルチウス転位であり、例えばリン酸、塩酸等の酸を反応させ、次いでクロロギ酸アルキル等のハロゲノギ酸エステル及びアジ化ナトリウムあるいはジフェニルリン酸アジドを反応させ、さらにｐ－トル

エンスルホン酸等の酸を反応させれば、化合物（８）の酸付加塩が得られる。なお、ハロゲノギ酸エステル及びアジ化ナトリウムを反応させる反応は、炭素数１～６の脂肪族アルコール中で行ってもよい。

[0045] 本発明方法は、そのほとんどが穏和な条件で進行するため工業的に有利であり、かつ異性化が起きない。また、穏和な条件で反応が進行することにより、副反応も少なく、高純度の化合物（８）が効率良く得られる。

実施例

[0046] 次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明する。

[0047] [参考例１] ２，３－Ｏ－ベンジリデン－Ｄ－酒石酸ジメチル（Ｃ）の合成

Ｄ－酒石酸（Ｂ）（５．００ｇ，３３．３ｍｍｏｌ）、メタノール（３３ｍＬ）の混合物に塩化チオニル（８．７２ｇ，７３．３ｍｍｏｌ）を滴下した。終夜攪拌した後、減圧濃縮により溶媒を除去し、濃縮残渣にベンズアルデヒド（３．５３ｇ，３３．３ｍｍｏｌ）、ｐ－トルエンスルホン酸・一水和物（１９０ｍｇ，０．９９９ｍｍｏｌ）、シクロヘキサン（３３ｍＬ）を加え、加熱還流下ディーンスターク管を用いて水を留去した。２時間後、室温に冷却し減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をジクロロメタン（３５ｍＬ）に溶解させ、飽和炭酸水素カリウム水溶液、水で洗浄した。分離した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過除去後、ろ液を減圧濃縮し、黄色油状化合物として目的物を得た。収量５．０２ｇ、収率５７％。

$^1\text{H NMR}$ （４００ＭＨｚ， CDCl_3 ） δ ７．５８（ｍ，２Ｈ），７．４３（ｍ，３Ｈ），６．１４（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｄ， $J=4.0\text{ Hz}$ ，１Ｈ），４．８６（ｄ， $J=4.0\text{ Hz}$ ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ）。

[0048] [参考例２] ２－Ｏ－ベンジル－Ｄ－スレイトール（Ｄ）の合成

２００ｍＬナス型フラスコにテトラヒドロフラン（１４．３ｍＬ）を加え、氷冷した。そこに水素化アルミニウムリチウム（１．４３ｇ，３７．８ｍｍｏｌ）、テトラヒドロフラン（１１．６ｍＬ）を加えた。次いで塩化アル

ミニウム (5.01 g, 37.6 mmol) を少しずつ加えた後、ジクロロメタン (11.6 mL) を加えた。ジクロロメタン (11.6 mL) に溶解させた2, 3-*O*-ベンジリデン-*D*-酒石酸ジメチル (C) (5.00 g, 18.8 mmol) を滴下し室温で1時間攪拌後、2時間加熱還流させた。反応終了後0℃に冷却し、水 (1.5 mL)、水酸化カリウム水溶液 (水酸化カリウム: 3.2 g, 47.9 mmol, 水: 5 mL) を順次加えた。室温に昇温させ、灰色が消失するまで攪拌した。セライトろ過を行い、ジクロロメタン (50 mL) を用いて抽出した。合わせたろ液を減圧濃縮し、白色固体として目的物を得た。収量3.78 g、収率95%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 5H), 4.71 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.70–3.88 (m, 6H), 2.24 (m, 3H) .

[0049] [参考例3] 2-*O*-ベンジル-3, 4-*O*-イソプロピリデン-*D*-スレイトール (E) の合成

2-*O*-ベンジル-*D*-スレイトール (D) (1.06 g, 5 mmol) に2, 2-ジメトキシプロパン (0.78 g, 7.5 mmol)、*p*-トルエンスルホン酸・一水和物 (50 mg, 0.26 mmol)、モレキュラーシブス4Aを加え室温で終夜攪拌した。トリエチルアミン (1 mL) を加えてシリカゲルカラムにより精製し、目的物を無色油状化合物として得た。収量1.26 g、収率98%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50–7.18 (m, 5H), 4.77 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.69 ($J=11.9$ Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.90–3.78 (m, 2H), 3.78–3.50 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 3H) .

[0050] [実施例1] 3, 4-*O*-イソプロピリデン-*D*-スレイトール (1) の合成

2-*O*-ベンジル-3, 4-*O*-イソプロピリデン-*D*-スレイトール 4

(4.84 g, 19.2 mmol) をエタノール (100 mL) に溶解させた後、10% Pd/C (水分含量 53.2%, 1.03 g) を加え水素雰囲気下で終夜攪拌した。この混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、無色油状化合物として目的物を得た。収量 3.09 g、収率 99%。

[0051] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (ddd, $J=6.4, 6.4, 4.1$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J=8.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J=8.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.75–3.60 (m, 3H), 2.54 (brs, 1H), 2.18 (brs, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)。

[0052] [実施例 2] 1, 2-O, O-ジメタンスルホニル-3, 4-O-イソプロピリデン-D-スレイトール (2) の合成

3, 4-O-イソプロピリデン-D-スレイトール (1) (2.96 g, 18.3 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (6.40 mL, 45.8 mmol) を加えた。次いで氷冷下メタンスルホニルクロライド (3.10 mL, 40.3 mmol) を滴下した。室温で 4 時間攪拌後、反応液を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。乾燥剤をろ過除去後、ろ液を減圧濃縮し、白色固体として目的物を得た。収量 5.96 g、収率 100%。

[0053] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.87 (ddd, $J=6.4, 5.0, 3.6$ Hz, 1H), 4.48–4.32 (m, 3H), 4.14 (dd, $J=9.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J=9.2, 5.5$ Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)。

[0054] [実施例 3] (2R)-2-([4S]-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキソラン-4-イル)-シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸ジイソプロピルエステル (3) の合成

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (60%, 流動パラフィンに分散, 43

6 mg, 10.9 mmol) をテトラヒドロフラン (12 mL) に懸濁させ、氷冷下マロン酸ジイソプロピル (2.26 mL, 11.9 mmol) を滴下した。30 分間攪拌した後、テトラヒドロフラン (12 mL) に溶解させた 1, 2-O, O-ジメタンスルホニル-3, 4-O-イソプロピリデン-D-スレイトール (2) (1.58 g, 4.96 mmol) を滴下し、還流下反応させた。終夜攪拌後、室温に冷却し水 (20 mL) を加えた。この混合物を酢酸エチル (100 mL) により抽出し、分離した有機層を飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ過除去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%→40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、無色油状化合物として目的物を得た。収量 530 mg、収率 34%。なお、原料である 1, 2-O, O-ジメタンスルホニル-3, 4-O-イソプロピリデン-D-スレイトール (1) が 740 mg 回収された。回収率 47%。

[0055] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.12–4.99 (m, 2H), 4.09 (dd, $J=8.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J=8.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 1.96 (dd, $J=15.6, 7.4$ Hz, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.31–1.22 (m, 12H).

[0056] [実施例 4] (2R)-2-([1S]-1, 2-ビス-メタンスルホニルオキシ-エチル)-シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸ジイソプロピルエステル (5) の合成

(2R)-2-([4S]-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イル)-シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸ジイソプロピルエステル (3) (530 mg, 1.69 mmol) をメタノール (7 mL) に溶解した後、Dowex 50WX (3.55 g) を加えた。室温下で終夜攪拌した後、ろ過を行いそのろ液を減圧濃縮し、粗 2-([1, 2-ビス-ヒドロキシ-エチル)-シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸ジイソプロピル

エステル (4) (470 mg) を得た。この残渣をジクロロメタン (8 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0.59 mL, 4.23 mmol) を加えた。氷冷下メタンスルホニルクロライド (0.29 mL, 3.72 mmol) を滴下した。室温で2.5時間攪拌後、TLCにより反応を確認したところ、原料が残存していたため氷冷下トリエチルアミン (0.59 mL, 4.23 mmol)、メタンスルホニルクロライド (0.29 mL, 3.72 mmol) を追加した。室温で終夜攪拌後、反応液を1 N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。乾燥剤をろ過除去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%→40%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、淡黄色油状化合物として目的物を得た。収量365 mg、収率50%。

[0057] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.16–4.96 (m, 2H), 4.66–4.48 (m, 2H), 4.48–4.37 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.76–1.62 (m, 2H), 1.36–1.16 (m, 12H).

[0058] [実施例5] (S)-2-ビニル-シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸ジイソプロピルエステル (6) の合成

(2R)-2-([1S]-1, 2-ビス-メタンスルホニルオキシエチル)-シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸ジイソプロピルエステル (5) (365 mg, 0.848 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解した後、ヨウ化ナトリウム (508 mg, 3.39 mmol)、テトラブチルアンモニウムヨード (125 mg, 0.339 mmol) を加え80℃で4.5時間反応させた。反応終了後、氷冷下飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (6 mL) を加え、室温で20分攪拌した。この混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し水、飽和食塩水で洗浄し、分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ過除去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、無色油状化合物として目的物を得た。収量90.2 mg、収率44

%。光学純度は>99% ee。

HPLCの光学純度分析条件 カラム: Chiralpak AS-RH

(4.6 mm × 150 mm) 直列で2本、カラム温度: 室温、移動層: 30

% CH₃CN/H₂O、流速: 0.5 mL/min、検出波長: 215 nm、保

持時間: 115.5 min for S、121.3 min for R

[0059] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.43 (ddd, J = 17.4, 10.1, 8.2 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 17.4, 0.9 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 10.1, 0.9 Hz, 1H), 5.05 (m, 2H), 2.55 (ddd, J = 8.2, 8.2, 8.2 Hz, 1H), 1.64 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 1.30–1.18 (m, 12H).

[0060] [実施例6] (1S, 2S)–2–ビニル–シクロプロパン–1, 1–ジカルボン酸イソプロピルエステルジベンジルアミン塩(7)の合成

(S)–2–ビニル–シクロプロパン–1, 1–ジカルボン酸ジイソプロピルエステル(6) (4.04 g, 16.8 mmol) をイソプロパノール (20 mL)、水 (4 mL) に溶解させた後、テトラメチルアンモニウムヒドロキッド・5水和物 (3.35 g, 18.5 mmol) を加えた。40℃で6時間加熱した後、氷冷し2 N HCl (34 mL)、ヘプタン (34 mL) を添加し減圧濃縮により有機層を留去した。ここにヘプタン (34 mL) を追加しセライトろ過後、分液操作を行い、分離した有機層を減圧濃縮し体積が約34 mLになるまで濃縮した。濃縮後の溶液にジベンジルアミン (3.31 g, 16.8 mmol) を加え、氷冷下30分攪拌した。混合物をろ過し、取り出した塩を35℃で減圧乾燥し白色固体として目的物を得た。収量5.54 g、収率83%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.60–7.38 (m, 10H), 5.40 (ddd, J = 17.0, 10.1, 8.7 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.01 (dd, J =

1.0, 1, 1.8 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.89 (s, 4H), 2.40 (ddd, J = 8.7, 8.7, 6.8 Hz, 1H), 1.42–1.32 (m, 2H), 1.25 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0061] [実施例7] (1R, 2S)–1–アミノ–2–ビニルシクロプロパンカルボン酸イソプロピルエステル p–トルエンスルホン酸塩 (8) の合成

(1S, 2S)–2–ビニル–シクロプロパン–1, 1–ジカルボン酸イソプロピルエステルジベンジルアミン塩 (7) (5.31 g, 13.4 mmol) を tert–ブチルメチルエーテル (58 mL) に溶解させ、15% リン酸水溶液 (90 mL) を加え室温で10分攪拌した。これを分液操作により有機層を分離し、5%食塩水で洗浄した。さらに分離した有機層を減圧濃縮した後、濃縮残渣をアセトン (30 mL) に溶解させ–5℃に冷却した。ここにトリエチルアミン (1.49 g, 14.7 mmol) を加え、さらにクロロギ酸エチル (1.60 g, 14.7 mmol) を滴下した。–5～0℃で10分間攪拌した後、再び–5℃に冷却したところに水 (18 mL) に溶解させたアジ化ナトリウム (1.74 g, 26.8 mmol) を滴下した。さらに–5～0℃で10分間攪拌した後、水で希釈し、トルエンにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した後体積がおよそ15 mLになるまで減圧濃縮した。この残渣を85℃に加熱したトルエン (24 mL) と tert–ブチルアルコール (24 mL) の混合液に20分間かけて滴下した。これをさらに3時間反応させた後、減圧濃縮を行った。濃縮残渣にイソプロパノール (6 mL)、p–トルエンスルホン酸・一水和物 (2.80 g, 14.7 mmol) を加え50℃で終夜攪拌を行った。これを室温に冷却した後、酢酸イソプロピル (30 mL) を加え減圧濃縮し、さらに酢酸イソプロピル (30 mL) を加えて氷冷下10分攪拌した。混合物をろ過、酢酸イソプロピルで洗浄を行い、取り出した塩を減圧乾燥させ、白色固体として目的物を得た。収量2.01 g、収率44%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, J = 8.2 Hz,

2 H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 5.60 (ddd, J = 17.0, 10.1, 8.2 Hz, 1 H), 5.19 (d, J = 17.0 Hz, 1 H), 5.08 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.98 (m, 1 H), 2.52 (ddd, J = 10.1, 8.2, 8.2 Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 1.89 (dd, J = 10.1, 6.4 Hz, 1 H), 1.55 (dd, 8.2, 6.4 Hz, 1 H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

[0062] [実施例8] (1R, 2S) - 1 - アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸イソプロピルエステル p - トルエンスルホン酸塩 (8) の合成

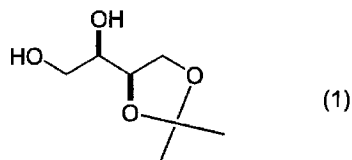
(1S, 2S) - 2 - ビニルシクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸イソプロピルエステルジベンジルアミン塩 (7) (10.0 g, 25.3 mmol) を tert - ブチルメチルエーテル (110 mL) に溶解させ、15% リン酸水溶液 (200 mL) を加え室温で10分攪拌した。これを分液操作により有機層を分離し、5%食塩水で洗浄した。さらに分離した有機層を減圧濃縮した後、濃縮残渣をアセトン (56 mL) に溶解させ - 5℃ に冷却した。ここにトリエチルアミン (3.89 mL, 27.8 mmol) を加え、さらにクロロギ酸エチル (2.65 mL, 27.8 mmol) を滴下した。 - 5 ~ 0℃ で10分間攪拌した後、再び - 5℃ に冷却したところに水 (33 mL) に溶解させたアジ化ナトリウム (3.29 g, 50.6 mmol) を滴下した。さらに - 5 ~ 0℃ で10分間攪拌した後、水で希釈し、トルエンにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した後減圧濃縮にてトルエンを留去した。濃縮残渣をトルエン (30 mL) に溶解させて得た溶液を80℃ に加熱したトルエン (44 mL) に30分間かけて滴下した。これをさらに3時間反応させた後、p - トルエンスルホン酸・一水和物 (5.29 g, 27.8 mmol)、アセトン (28 mL) を加え室温で終夜攪拌を行った。終夜攪拌後、減圧濃縮を行い得た残渣に酢酸イソプロピル (56 mL) を加え再び、酢酸イソプロピル (56 mL) を加えて氷冷下攪拌し晶析させた。この晶析液をろ過し、取り出した塩を減圧乾燥させ、白色固体として目

的物を得た。収量 7.15 g、収率 83%。

請求の範囲

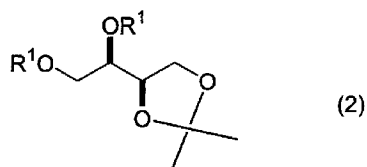
[請求項1] 式(1)

[化1]



で表されるイソプロピリデンーD-スレイトールにスルホニル化合物を反応させて式(2)

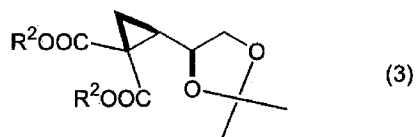
[化2]



(式中、R¹はアリールスルホニル基又はアルキルスルホニル基を示す)

で表される化合物を得、これに塩基の存在下にマロン酸ジエステルを反応させて式(3)

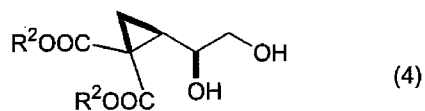
[化3]



(式中、R²はアルキル基を示す)

で表される化合物を得、これを加水分解して式(4)

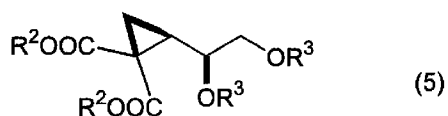
[化4]



(式中、 R^2 はアルキル基を示す)

で表される化合物を得、これにスルホニル化合物を反応させて式 (5)

[化5]



(式中、 R^2 はアルキル基を示し、 R^3 はアリールスルホニル基又はアルキルスルホニル基を示す)

で表される化合物を得、次いでこれに金属ハロゲン化物を反応させることを特徴とする、式 (6)

[化6]



(式中、 R^2 はアルキル基を示す)

で表される光学活性 2-ビニルシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸エステルの製造法。

[請求項2]

請求項1記載の方法により式 (6) の光学活性 2-ビニルシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸エステルを得、これを加水分解して式 (7)

[化7]



(式中、 R^2 はアルキル基を示す)

で表される化合物を得、次いでこれをクルチウス転位反応に付すことを特徴とする、式 (8)

[化8]



(式中、 R^2 はアルキル基を示す)

で表される光学活性 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの製造法。

[請求項3] スルホニル化合物が、 C_1-C_6 アルキルスルホニルハライド、ハロゲノ C_1-C_6 アルキルスルホニルハライド、ベンゼンスルホニルハライド、 C_1-C_6 アルキルベンゼンスルホニルハライド又はニトロベンゼンスルホニルハライドである請求項 1 又は 2 記載の製造法。

[請求項4] マロン酸ジエステルが、マロン酸ジアルキルエステルである請求項 1～3 のいずれかに記載の製造法。

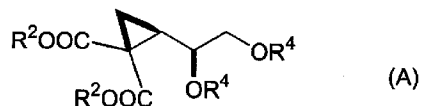
[請求項5] 式 (3) の化合物の加水分解が、酸の存在下に行なわれる請求項 1～4 のいずれかに記載の製造法。

[請求項6] 式 (5) の化合物に反応させる金属ハロゲン化物が、アルカリ金属ハロゲン化物である請求項 1～5 のいずれかに記載の製造法。

[請求項7] 式 (6) の化合物の加水分解が、塩基の存在下に行なわれる請求項 2～6 のいずれかに記載の製造法。

[請求項8] 式 (A)

[化9]



(式中、 R^2 はアルキル基を示し、 R^4 は水素原子、アルキルスルホニル基又はアリールスルホニル基を示すか、2個の R^4 が一緒になってイソプロピリデン基を示す)

で表される化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/057035

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C67/327(2006.01)i, C07C69/743(2006.01)i, C07C69/757(2006.01)i,
C07C227/32(2006.01)i, C07C229/48(2006.01)i, C07C309/66(2006.01)i,
C07D317/30(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C67/327, C07C69/743, C07C69/757, C07C227/32, C07C229/48, C07C309/66,
C07D317/30, C07B53/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Elena MURAY et al., The Journal of Organic Chemistry, 2003, 68, pp.4906-4911	8 1-7
A	WO 2011/102388 A1 (API Corp.), 25 August 2011 (25.08.2011), claims; examples & WO 2011/102388 A1 & SG 183344 A & CN 102834370 A	1-8
A	WO 2012/029819 A1 (API Corp.), 08 March 2012 (08.03.2012), claims; examples & CN 102834515 A & SG 187652 A	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 June, 2013 (10.06.13)

Date of mailing of the international search report
18 June, 2013 (18.06.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/057035

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2010-517972 A (Tibotec Pharmaceuticals Ltd.), 27 May 2010 (27.05.2010), claims; examples & US 2010/0041889 A1 & WO 2008/092955 A1 & CA 2677173 A & CN 101600713 A	1-8
A	Jean RANCOURT et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2004, 47, pp.2511-2522	1-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C67/327(2006.01)i, C07C69/743(2006.01)i, C07C69/757(2006.01)i, C07C227/32(2006.01)i,
C07C229/48(2006.01)i, C07C309/66(2006.01)i, C07D317/30(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C67/327, C07C69/743, C07C69/757, C07C227/32, C07C229/48, C07C309/66, C07D317/30, C07B53/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 年

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

CA/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	Elena MURAY et al., The Journal of Organic Chemistry, 2003, 68, pp. 4906-4911	8
A		1-7
A	WO 2011/102388 A1 (株式会社エーピーアイ コーポレーション) 2011.08.25, 請求の範囲、実施例等 & WO 2011/102388 A1 & SG 183344 A & CN 102834370 A	1-8

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日

1 0 . 0 6 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

1 8 . 0 6 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

神野 将志

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

4 H

3 3 4 5

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2012/029819 A1 (株式会社エーピーアイ コーポレーション) 2012.03.08, 請求の範囲、実施例等 & CN 102834515 A & SG 187652 A	1-8
A	JP 2010-517972 A (テイボテク・フーマシユーチカルズ・リミテ ッド) 2010.05.27, 特許請求の範囲、実施例等 & US 2010/0041889 A1 & WO 2008/092955 A1 & CA 2677173 A & CN 101600713 A	1-8
A	Jean RANCOURT et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2004, 47, pp. 2511-2522	1-8