(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2017-128528
(P2017-128528A)
(43)公開日　平成29年7月27日(2017.7.27)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07C 51/50	(2006.01)	C07C	51/50		4C086
C07C 59/64	(2006.01)	C07C	59/64		4H006
C07B 57/00	(2006.01)	C07B	57/00	346	
A61P 11/00	(2006.01)	A61P	11/00		
A61P 9/12	(2006.01)	A61P	9/12		

審査請求 未請求　請求項の数 2　OL　（全 12 頁）　最終頁に続く

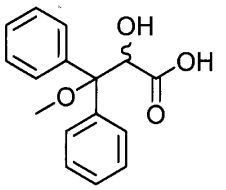
(21)出願番号　特願2016-8387(P2016-8387)
(22)出願日　平成28年1月20日(2016.1.20)

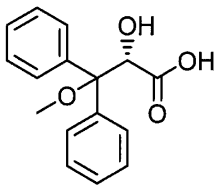
(71)出願人　000109831
トーアエイヨー株式会社
東京都中央区八丁堀３丁目１０番６号
(74)代理人　110000084
特許業務法人アルガ特許事務所
(74)代理人　100077562
弁理士　高野　登志雄
(74)代理人　100096736
弁理士　中嶋　俊夫
(74)代理人　100117156
弁理士　村田　正樹
(74)代理人　100111028
弁理士　山本　博人

最終頁に続く

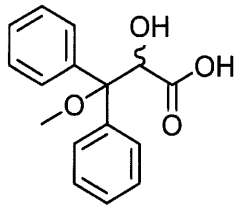
(54)【発明の名称】（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体の製造方法

(57)【要約】　（修正有）
【課題】工業的有利に光学純度の高い（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体及びアンブリセンタンを製造する方法の提供。
【解決手段】式（１）で表される（ＲＳ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体に（Ｓ）－（＋）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフチルアミンを反応させてジアステレオマー塩とし、次いで脱塩する方法で式（１ａ）で表される（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体を製造する方法。


(1)

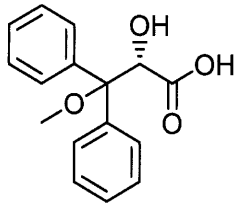

(1a)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（１）
【化１】



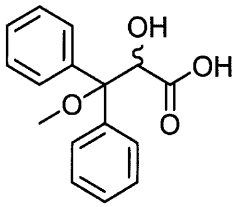
(1)

で表される（ＲＳ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体に（Ｓ）－（＋）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフチルアミンを反応させてジアステレオマー塩とし、次いで脱塩することを特徴とする式（１ａ）
【化２】



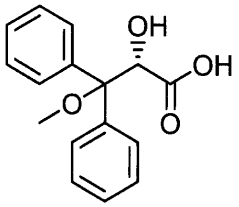
(1a)

で表される（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体の製造方法。
【請求項２】
式（１）
【化３】



(1)

で表される（ＲＳ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体に（Ｓ）－（＋）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフチルアミンを反応させてジアステレオマー塩とし、次いで脱塩して式（１ａ）
【化４】



(1a)

で表される（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体を得、得られた化合物に塩基の存在下、４，６－ジメチル－２－（メチルスルホニル）ピリミジンを反応させることを特徴とするアンブリセンタンの製造方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】

本発明は、光学純度の高い（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体の工業的に有利な製造方法及びこれを用いたアンブリセンタンの製造方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

肺動脈性肺高血圧症は、様々な血管作動性物質の不均衡により肺血管収縮及び細胞増殖が惹起され、肺血管機能障害が起こる病気である。肺動脈の血流悪化から日常生活に支障をきたす息切れ、呼吸困難、疲労、運動能力低下などの症状があらわれる。また、進行すると心不全を引き起こし、患者の予後を低下させる。

エンドセリンは強力な血管収縮及び細胞増殖促進作用を有するペプチドであり、エンドセリン受容体との結合を阻害する化合物は肺動脈性肺高血圧症の治療薬となり得る。エンドセリン受容体にはエンドセリンＡ受容体とエンドセリンＢ受容体の２つのサブタイプがあり、このうちエンドセリンＡ受容体は肺動脈性肺高血圧症の病態に深く関与すると考えられている。

【０００３】

アンブリセンタン［（２Ｓ）－２－［（４，６－ジメチルピリミジン－２－イル）オキシ］－３－メトキシ－３，３－ジフェニルプロパン酸］は選択的にエンドセリンＡ受容体を阻害する肺動脈性肺高血圧症の治療薬として開発された。臨床試験において予後改善の指標になると考えられる運動耐容能が向上し、効果を裏付ける結果が得られており、現在、肺動脈性肺高血圧症の治療に用いられている。

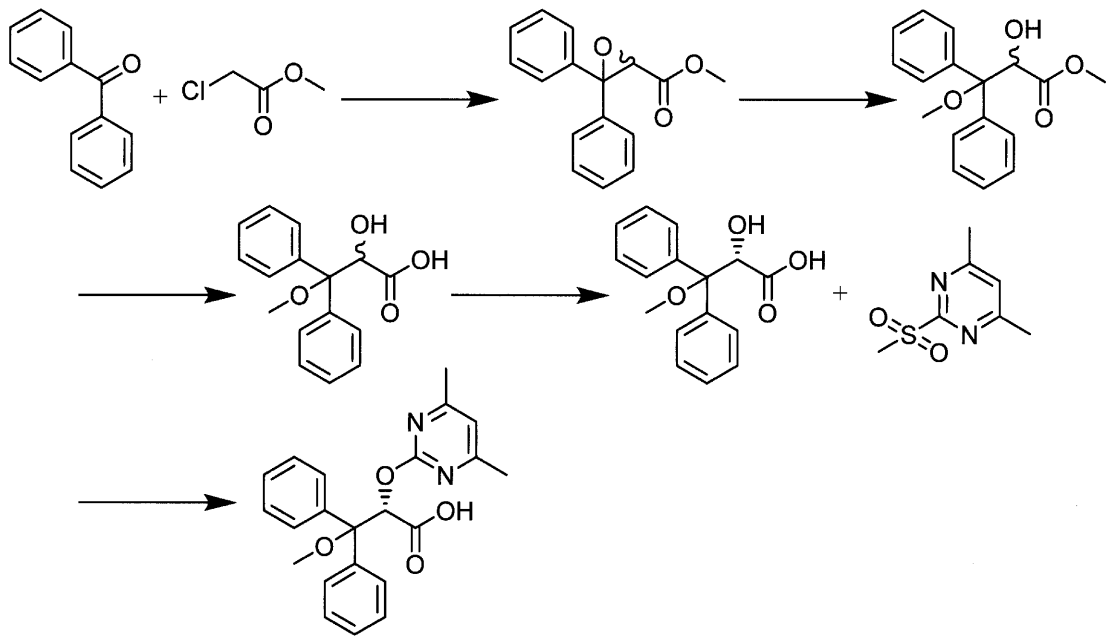
【０００４】

アンブリセンタンは例えば次のような方法により製造することができる。

ベンゾフェノンとクロロ酢酸メチルから（ＲＳ）－２，３－エポキシプロペン酸メチル誘導体を合成する。その後、エポキシドを開環し、（ＲＳ）－２－ヒドロキシプロパン酸メチル誘導体を合成する。加水分解を行い、（ＲＳ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体を合成する。その後、光学分割を行い、（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体とした後、４，６－ジメチル－２－（メチルスルホニル）ピリミジンと反応させてアンブリセンタンを得る。

【０００５】

【化１】

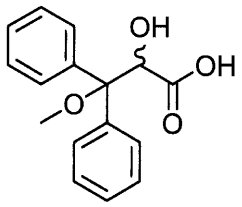


【０００６】

アンブリセンタンの薬理活性は光学純度と関連することから、（ＲＳ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体の光学分割において、光学純度の高い（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパ

ン酸誘導体を得ることが重要である。
（ＲＳ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体の光学分割において光学純度の高い（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体を得る方法として、（Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エチルアミン、（Ｓ）－１－（３－メトキシフェニル）エチルアミン、（Ｒ）－１－（２，４－ジクロロフェニル）エチルアミン、（Ｓ）－１－（４－ニトロフェニル）エチルアミン等の光学分割剤を用いたジアステレオマー塩法が知られている（特許文献１から５参照）。上記光学分割剤は、いずれもベンゼン環が１又は２置換された１－フェニルエチルアミン誘導体であるが、置換基の種類や置換位置、置換数が、光学純度や反応の収率に大きく影響することが明らかとなっている。一般にベンゼン環上への置換基導入は置換基種により配向性や反応性が異なり、高度に制御することは困難であることが知られており（非特許文献１参照）、１－フェニルエチルアミン誘導体の光学分割剤についても製造や入手が困難であることから、アンブリセンタンの工業的な製造において、コストが大きくなる要因となっている。
【０００７】
ところで、近年、世界的な少子高齢化が進行しており、増大する医療費、薬剤費の抑制が課題となっている。このため安価で安定的な医薬品の提供が求められている。
【０００８】
アンブリセンタンについても安価な医薬品の提供が期待されるところ、上記１－フェニルエチルアミン誘導体の光学分割剤を用いる既知のアンブリセンタン製造法は、安価な医薬品の製造方法としては採用しがたい。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００９】
【特許文献１】特表平１０－５０７１９０号公報
【特許文献２】特表２００２－５２８５２４号公報
【特許文献３】特表２０１２－５３２８６３号公報
【特許文献４】国際公開第２０１２／０１７４４１号
【特許文献５】国際公開第２０１１／１１４３３８号
【非特許文献】
【００１０】
【非特許文献１】Ｊｏｈｎ　ＭｃＭｕｒｒｙ，“Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌｓ　ｏｆ　ＯＲＧＡＮＩＣ　ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ”，米国，Ｓｅｖｅｎｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃｅｎｇａｇｅ　Ｌｅａｒｎｉｎｇ，２０１０，ｐ．１６６－１７７
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１１】
本発明は、低コストかつ安定供給が可能なアンブリセンタンの製造方法を提供することを目的とする。
【課題を解決するための手段】
【００１２】
本発明者らは、種々の光学分割剤について鋭意検討した結果、意外なことに（Ｓ）－（＋）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフチルアミンを用いることで、光学純度の高い（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体を得ることができ、これに４，６－ジメチル－２－（メチルスルホニル）ピリミジンを反応させれば光学純度の高いアンブリセンタンが工業的に有利に製造できることを見出した。
【００１３】
すなわち、本発明は次の〔１〕及び〔２〕を提供するものである。
【００１４】
〔１〕式（１）
【００１５】

【化２】



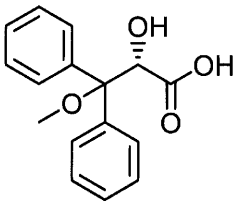
(1)

【００１６】

で表される（ＲＳ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体に（Ｓ）－（＋）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフチルアミンを反応させてジアステレオマー塩とし、次いで脱塩することを特徴とする式（１ａ）

【００１７】

【化３】



(1a)

【００１８】

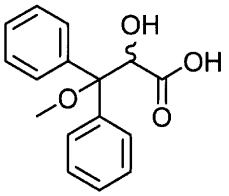
で表される（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体の製造方法。

【００１９】

〔２〕式（１）

【００２０】

【化４】



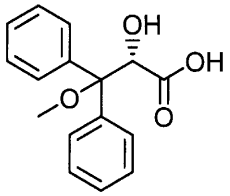
(1)

【００２１】

で表される（ＲＳ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体に（Ｓ）－（＋）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフチルアミンを反応させてジアステレオマー塩とし、次いで脱塩して式（１ａ）

【００２２】

【化５】



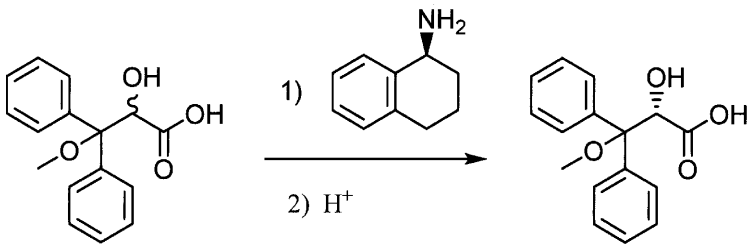
(1a)

【００２３】

で表される（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体を得、得られた化合物に塩基の存在下、４，６－ジメチル－２－（メチルスルホニル）ピリミジンを反応させることを特徴とするアンブリセンタンの製造方法。

【発明の効果】

【００２４】
本発明は、低コストかつ高い光学純度にて（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体を製造することを可能とし、アンブリセンタンの安価かつ安定に供給する手段として優れている。
【発明を実施するための形態】
【００２５】
本発明の製造方法を反応式で示せば、次のとおりである。
【００２６】
【化６】



(1) (1a)

【００２７】
式（１）の（ＲＳ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体に（Ｓ）－（＋）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフチルアミンを反応させてジアステレオマー塩とし、次いで脱塩することにより式（１ａ）の（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体を製造する。
【００２８】
すなわち、先ず（ＲＳ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体（１）と（Ｓ）－（＋）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフチルアミン（光学分割剤）とを溶媒に溶解させた溶液を加熱下、又は室温下で一定時間撹拌し反応させることで（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体（１ａ）と光学分割剤のジアステレオマー塩を形成させる。次いで析出した結晶を固液分離により得て容器中で水に溶解させた後、有機溶媒と無機酸を加え、脱塩する。液液分離により有機層と水層を分離し、得られた有機層から溶媒を減圧下、留去することで（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体（１ａ）を得る。得られた（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体（１ａ）は一定時間、有機溶媒中で加熱下、懸濁状態で撹拌することで光学純度を向上させることができる。
【００２９】
ジアステレオマー塩を形成する工程において、（Ｓ）－（＋）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフチルアミンは、（ＲＳ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体（１）と共に容器内に予め入れておいてから溶媒を加え、溶解してもよい。また、（ＲＳ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体（１）を溶媒に溶かしてから加えてもよい。後者の場合、（Ｓ）－（＋）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフチルアミンは溶媒に溶かして加えてもよいし、溶かさずに加えてもよい。光学分割剤の量としては（ＲＳ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体（１）に対して０．１～１等量が好ましく、０．３～０．７等量がより好ましく、０．４～０．６等量がさらに好ましい。溶媒としてはメタノール、エタノール、２－プロパノール、アセトン、メチルイソブチルケトン、アセトニトリル、酢酸エチル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル又はその混液が好ましく、２－プロパノール、アセトン、メチルイソブチルケトン、アセトニトリル、酢酸エチル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル又はアセトンとｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルの混液がより好ましい。（ＲＳ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体（１）の濃度としては０．１～１ｍｏｌ／Ｌが好ましく、０．１～０．５ｍｏｌ／Ｌがより好ましい。（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体（１ａ）と光学分割剤のジアステレオマー塩の結晶は反応中に溶媒から析出するか、または反応後の冷却中に溶媒から析出する。反応温度としては室温から加熱還流の温度

範囲で行うことが好ましい。反応時間としては５分～５時間が好ましい。冷却温度としては０℃～室温が好ましい。冷却時間としては１～２４時間が好ましい。

【００３０】

次に（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体（１ａ）と光学分割剤のジアステレオマー塩を脱塩する工程に用いる有機溶媒としては、水と液液分離が可能な一般的な有機溶媒を用いることができる。例えばｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、メチルイソブチルケトン、酢酸エチル、トルエン等及びその混液が挙げられる。また、脱塩に用いる無機酸としては塩酸、硫酸、りん酸、硝酸、臭化水素酸、フッ化水素酸、ヨウ化水素酸等が挙げられ、塩酸がより好ましい。

【００３１】

脱塩後の（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体（１ａ）の懸濁撹拌に用いる有機溶媒としてはメタノール、エタノール、２－プロパノール、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、酢酸エチル、トルエン、ヘプタン等及びその混液が挙げられ、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルとヘプタンの混液がより好ましい。懸濁攪拌における加熱温度としては室温から加熱還流の範囲が好ましく、撹拌時間としては３０分～２４時間が好ましい。

【００３２】

本発明の方法で用いる（Ｓ）－（＋）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフチルアミンは、化学合成で得られる光学分割剤であるが、ベンゼン環に置換基を有しないことから、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン誘導体から容易に合成できる。

（Ｓ）－（＋）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフチルアミンは、安価で安定的に入手が可能であり、例えばシグマ　アルドリッチ（登録商標）社等の一般的な試薬販売会社から購入することができる。

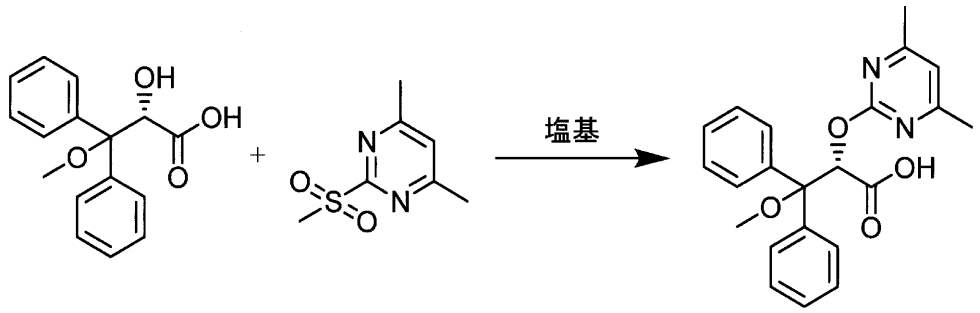
（Ｓ）－（＋）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフチルアミンは既知の光学分割剤であるが、本発明のごときα－ヒドロキシカルボン酸の光学分割に用いられた事例はない。

【００３３】

得られた（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体（１ａ）を用いて、既知の方法に従い、アンブリセンタンを得ることができる。例えば、特許文献４の記載に基づき、塩基の存在下、４，６－ジメチル－２－（メチルスルホニル）ピリミジンと反応させる方法が挙げられる。

【００３４】

【化７】



(1a)　　アンブリセンタン

【００３５】

この反応に用いられる塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド等が挙げられる。このうち、水素化ナトリウムが好ましい。

【００３６】

この反応は、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミ

ド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、（Ｓ）－２－ヒドロキシプロパン酸誘導体（１ａ）に対し、１～２等量、より好ましくは１．３～１．５等量の４，６－ジメチル－２－（メチルスルホニル）ピリミジンを反応させるのが好ましい。反応温度は０℃～室温が好ましく、反応時間は１～２４時間で十分である。

【００３７】

反応混合物からアンブリセンタンの単離は、液液分離及び結晶化により容易に行うことができる。

【実施例】

【００３８】

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これらの実施例は本発明を限定するものではない。

【００３９】

参考例１（（ＲＳ）－２－ヒドロキシ－３－メトキシ－３，３－ジフェニルプロパン酸メチルの合成）

ベンゾフェノン５００ｇ（２．７４ｍｏｌ）をトルエン１２００ｍＬに溶解させた。窒素置換した後、ナトリウムメトキシド２６７ｇ（４．９４ｍｏｌ）を加え、懸濁撹拌した。懸濁液を冷却し、－８～４℃を維持しながら、クロロ酢酸メチル４１０ｍＬ（４．６８ｍｏｌ）のトルエン（３００ｍＬ）溶液を９０分間かけてゆっくりと滴下した後、－３～４℃にて１時間撹拌した。水１０００ｍＬを加え、１５分間撹拌した後、液液分離により得られた有機層を水１０００ｍＬで洗浄した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣（（ＲＳ）－３，３－ジフェニル－２，３－エポキシプロペン酸メチル）をメタノール１２００ｍＬに溶解させ、０℃にて冷却し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物１５ｇ（０．０８ｍｏｌ）のメタノール（１５０ｍＬ）溶液を３０分間かけてゆっくりと滴下した。０℃にて１．５時間撹拌し、析出した結晶をろ取した。得られた結晶を酢酸エチル２５００ｍＬにて溶解し、５％炭酸ナトリウム水溶液１０００ｍＬにて２回洗浄した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣にヘキサン１０００ｍＬを加え、室温にて１．５時間懸濁撹拌した後、０℃にて１時間撹拌した。結晶をろ取し、６０℃にて５時間減圧乾燥し、（ＲＳ）－２－ヒドロキシ－３－メトキシ－３，３－ジフェニルプロパン酸メチル６５９ｇ（収率８４％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：３．１５（３Ｈ，ｓ），３．６２（３Ｈ，ｓ），５．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．３０～７．４２（１０Ｈ，ｍ）．

【００４０】

参考例２（ＲＳ）－２－ヒドロキシ－３－メトキシ－３，３－ジフェニルプロパン酸の合成

（ＲＳ）－２－ヒドロキシ－３－メトキシ－３，３－ジフェニルプロパン酸メチル５００ｇ（１．７５ｍｏｌ）を水１０００ｍＬに懸濁撹拌し、２ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム９５０ｍＬ（１．９０ｍｏｌ）を加え、１００℃にて１時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル１５００ｍＬを加えた後、１０％塩酸７００ｍＬを加え、２０分間撹拌し、析出した固体を溶解した。液液分離後、有機層を水１０００ｍＬで洗浄した。ヘプタン１２００ｍＬを加え、４０℃にて溶媒を減圧（２００ｍｍＨｇ）留去し、結晶を析出させた。ヘプタン１０００ｍＬを加え、０℃にて１時間撹拌した。結晶をろ取し、４０℃にて７時間減圧乾燥し、（ＲＳ）－２－ヒドロキシ－３－メトキシ－３，３－ジフェニルプロパン酸４３１ｇ（収率９１％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：３．１６（３Ｈ，ｓ），５．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），７．３６～７．４５（１０Ｈ，ｍ）．

【００４１】

実施例１

（ＲＳ）－２－ヒドロキシ－３－メトキシ－３，３－ジフェニルプロパン酸５００ｍｇ（１．８４ｍｍｏｌ）を２－プロパノール８ｍＬに溶解させ、（Ｓ）－（＋）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフチルアミン１３５ｍｇ（０．９２ｍｍｏｌ）を加えた。

加熱還流下で１時間撹拌した後、室温に冷却し、２時間撹拌した。析出した結晶をろ取し、２－プロパノールで洗浄した後、減圧乾燥した。

【００４２】

実施例２～７

表１の溶媒を用いて実施例１と同様の操作を行った。

【００４３】

比較例１～１０

（ＲＳ）－２－ヒドロキシ－３－メトキシ－３，３－ジフェニルプロパン酸０．５又は１ｇ（１．８４又は３．６８ｍｍｏｌ）を有機溶媒（表１）０．２～０．３ｍｏｌ／Ｌ（１２～１６ｍＬ／ｇ）に溶解させ、光学分割剤（表１）０．５等量（０．９２又は１．８４ｍｍｏｌ）を加えた。加熱還流下で１時間撹拌した後、室温に冷却し、２～５時間撹拌した。析出した結晶をろ取し、有機溶媒（表１）で洗浄した後、減圧乾燥した。

【００４４】

試験例１（光学純度測定）

ＨＰＬＣ分析条件

ＨＰＬＣ：Ｄ－７０００型　ＨＰＬＣシステム（日立ハイテク社製）

検出器：紫外吸光光度計

検出波長：２２０ｎｍ

カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）　ＡＤ－Ｈ（内径４．６ｍｍ，長さ２５０ｍｍ，粒子径５μｍ）ダイセル社製

カラム温度：３５℃

移動相：０．１％トリフルオロ酢酸ヘキサン溶液／０．１％トリフルオロ酢酸２－プロパノール溶液＝９５／５

デガッサー：オフ

【００４５】

【表１】

	分割剤	溶媒	収率％	光学純度％
実施例１	（Ｓ）－（＋）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフチルアミン	２－プロパノール	６５	９８．９
実施例２		アセトン	５９	９９．４
実施例３		アセトニトリル	７６	９８．６
実施例４		メチルイソブチルケトン	７１	９８．６
実施例５		酢酸エチル	７３	９７．８
実施例６		ＭＴＢＥ*1	８９	９２．７
実施例７		アセトン／ＭＴＢＥ*2	７１	９４．５
比較例１	１－フェニルエチルアミン	アセトン／ＭＴＢＥ*2	８３	５０．２
比較例２	１－フェニルプロピルアミン	アセトン／ＭＴＢＥ*2	４	－
比較例３	１－シクロヘキシルエチルアミン	アセトン／ＭＴＢＥ*2	－	－
比較例４	Ｎ－ベンジル－１－フェニルエチルアミン	アセトン／ＭＴＢＥ*2	１	５０．６
比較例５	Ｌ－アルギニン	エタノール	８１	５０．２
比較例６	Ｌ－プロリンメチルエステル	アセトン／ＭＴＢＥ*2	－	－
比較例７	Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン	アセトン／ＤＭＦ*3，4	－	－
比較例８	Ｄ－スレオ－２－アミノ－１－（４－ニトロフェニル）－１，３－プロパンジオール	エタノール	７６	５０．３
比較例９	ブルシン	エタノール	－	－
比較例１０	シンコニン	エタノール	－	－

＊１　ＭＴＢＥ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル
＊２　アセトン／ＭＴＢＥ＝１／１
＊３　ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
＊４　アセトン／ＤＭＦ＝１／１

【００４６】
実施例８：（（Ｓ）－２－ヒドロキシ－３－メトキシ－３，３－ジフェニルプロパン酸の合成）
（ＲＳ）－２－ヒドロキシ－３－メトキシ－３，３－ジフェニルプロパン酸２００ｇ（７３４ｍｍｏｌ）をアセトン１５００ｍＬに溶解させ、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル１５００ｍＬを加え、さらに（Ｓ）－（＋）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフチルアミン５４．１ｇ（３６７ｍｍｏｌ）を加えた。加熱還流下、１時間撹拌した後、室温にて１６時間撹拌した。析出した結晶をろ取し、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル４５ｍＬで２回洗浄した。得られた結晶に水３６０ｍＬ及びｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル５００ｍＬを加え、懸濁撹拌しながら、１０％塩酸１４０ｍＬを滴下した。室温にて１時間撹拌し、結晶を溶解させた後、液液分離を行い、水層をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル５００ｍＬにて抽出した。有機層を水５００ｍＬで洗浄した後、ヘプタン５００ｍＬを加え、４０℃にて溶媒を減圧（２００ｍｍＨｇ）留去し、結晶を析出させた。ヘプタン５００ｍＬを加え、室温にて４５分間、０℃にて１．５時間撹拌した。結晶をろ取した後、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル１３８ｍＬ、ヘプタン３２２ｍＬを加え、４０℃にて１時間撹拌した。その後、室温にて１時間撹拌した後、０℃にて１時間撹拌した。結晶をろ取し、４０℃にて４時間減圧乾燥し、（Ｓ）－２－ヒドロキシ－３－メトキシ－３，３－ジフェニルプロパン酸６５．９ｇ（収率６６％、光学純度９９．９％）を得た。
融点：１２４～１２６℃
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：３．１６（３Ｈ，ｓ），５．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．０Ｈ

ｚ），７．３６～７．４５（１０Ｈ，ｍ）．

【００４７】

実施例９（アンブリセンタンの合成）

（Ｓ）－２－ヒドロキシ－３－メトキシ－３，３－ジフェニルプロパン酸１０ｇ（３６．７ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド８０ｍＬに溶解させた。窒素置換した後、室温にて６０％水素化ナトリウム６．３ｇ（１５７ｍｍｏｌ）を１時間３０分かけてゆっくり加えた。１時間撹拌した後、４，６－ジメチル－２－（メチルスルホニル）ピリミジン９．５６ｇ（５１．３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）溶液を室温にて１時間かけてゆっくりと滴下し、１５時間撹拌した。０℃に冷却し、メタノール１０ｍＬを２０分間かけてゆっくりと滴下した後、冷水１００ｍＬを加えた。１０％塩酸７５ｍＬを加えた後、酢酸エチル１００ｍＬで２回抽出した。有機層を１Ｎ水酸化ナトリウム５０ｍＬで３回抽出した。さらに水層に１０％塩酸６０ｍＬをゆっくり加え、１時間撹拌した。析出した結晶をろ取し、水２５ｍＬで２回洗浄した。得られた結晶を６０℃にて５時間減圧乾燥し、アンブリセンタン１３．１ｇ（収率９５％、光学純度９８．６％）を得た。

融点：１７５℃

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）：２．３３（６Ｈ，ｓ），３．３６（３Ｈ，ｓ），６．１２（１Ｈ，ｓ），６．９４（１Ｈ，ｓ），７．１９～７．３３（１０Ｈ，ｍ）．

ＩＲ（νｍａｘ）（ＫＢｒ）：２９６５，１７５２，１５９７，１５６０，１４４６，１４０６，１３８０，１１９４，１１７５，１１１６，７４９，７０１ｃｍ$^{-1}$

【産業上の利用可能性】

【００４８】

（Ｓ）－（＋）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフチルアミンは先行技術の光学分割剤と異なり、化学合成にてベンゼン環に位置選択的な置換基導入を行わなくてよいことから入手容易性の高い光学分割剤であり、アンブリセンタンのコストダウンや安定供給に優れている。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｄ 239/34	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	239/34	
Ａ６１Ｋ 31/513	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/513	

(72)発明者 天笠 克昭
福島県福島市飯坂町湯野字田中１番地 トーアエイヨー株式会社 製剤技術センター内
(72)発明者 大波 利彦
福島県福島市飯坂町湯野字田中１番地 トーアエイヨー株式会社 合成技術センター内

Ｆターム(参考) 4C086 AA02 AA04 BC42 NA05 ZA42 ZA59
4H006 AA02 AC83 AD33 BN10 BP10 BS10

【要約の続き】
【選択図】なし